



**Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud
Carrera de Medicina**

**Año 2022
Trabajo Final de Carrera (Tesis)**

**La eficacia de la ketamina en el tratamiento de
la depresión refractaria: Una revisión
sistemática**

**The efficacy of ketamine in the treatment of
refractory depression: A systematic review**

Alumno:

Dominique Gondim Borges Pereira Braulino
Dominique.GondimBorges@Alumnos.uai.edu.ar
Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud
Universidad Abierta Interamericana

Tutor:

Analía Claudia Sabattini
AnaliaClaudia.Sabattini@UAI.edu.ar
Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud
Universidad Abierta Interamericana

La eficacia de la ketamina en el tratamiento de la depresión refractaria: Una revisión sistemática

The efficacy of ketamine in the treatment of refractory depression: A systematic review

Autores: Gondim Borges Pereira Brulino D, Sabattini A.

Resumen

Introducción: La investigación clínica farmacológica ha permitido importantes innovaciones terapéuticas frente a diversas patologías, entre ellas, el uso de la ketamina en pacientes diagnosticados con depresión refractaria. El objetivo del presente estudio es estimar la eficacia de la ketamina en el tratamiento de pacientes con depresión refractaria, en términos de remisión y reducción del riesgo de suicidio. **Material y métodos:** Se realizó una búsqueda bibliográfica exhaustiva en las bases de datos Medline, EBSCOhost, TripDatabase, Epistemónikos y Google académico. La estrategia de búsqueda se limitó a estudios cuya población sean ensayos clínicos aleatorizados de pacientes diagnosticados con depresión refractaria que recibieron infusiones de ketamina, y el grupo control sean pacientes que recibieron infusión de midazolam. **Resultados:** Todos los pacientes que recibieron infusiones ketamina presentaron una reducción de $\geq 50\%$ en la puntuación de las escalas de medida de depresión de Hamilton (Rating Scale for Depression [HDRS]) o Montgomery-Asberg Depression Rating Scale [MADRS]. Los efectos adversos presentes en estos pacientes fueron moderados. **Conclusión:** La ketamina es una droga de acción antidepresiva rápida y eficaz cuando administrada en dosis subanestésicas, pero se necesita más estudios controlados que evalúen sobre todo su riesgo-beneficio, durabilidad, mecanismo de acción, riesgo de tolerancia y dependencia, antes de la implementación en la práctica clínica.

Palabras Clave: ketamina; Desorden depresivo; Trastorno Depresivo Resistente al Tratamiento; Trastorno Depresivo Mayor; Suicidio

Abstract

Background: Pharmacological clinical research has allowed important therapeutic innovations against various pathologies, including the use of ketamine in patients diagnosed with refractory depression. The objective of the present study is to estimate the efficacy of ketamine in the treatment of patients with refractory depression, in terms of remission and reduction of suicide risk. **Material and methods:** An exhaustive bibliographic search was carried out in the Medline, EBSCOhost, TripDatabase, Epistemónikos and academic Google databases. The search strategy was limited to studies whose population is randomized clinical trials of patients diagnosed with refractory depression who received ketamine infusions, and the control group is patients who received midazolam. **Results:** All patients who received ketamine infusions had a $\geq 50\%$ reduction in Hamilton Rating Scale for Depression [HDRS] or Montgomery-Asberg Depression Rating Scale [MADRS] scores. The adverse effects present in these patients were moderate. **Conclusion:** Ketamine is a fast acting and effective antidepressant drug when administered in subanesthetic doses, but more controlled studies are needed to assess

its risk-benefit, durability, mechanism of action, risk of tolerance and dependence, before implementation. in clinical practice.

Keywords: Ketamine; Depressive Disorder; Depressive Disorder, Treatment-Resistant; Depressive Disorder, Major; Suicide

INTRODUCCIÓN

La ketamina es un anestésico intravenoso de acción rápida, que produce un estado disociativo debido a que interrumpe de forma selectiva las vías de asociación cerebral antes de producir el bloqueo sensorial somestésico. Su mecanismo de acción produce sedación, inmovilidad, amnesia y marcada analgesia. La inducción de la anestesia se logra con la ketamina, 1–2 mg/kg por vía intravenosa o 4–6 mg/kg por vía intramuscular (1), pero su uso en pacientes con depresión mayor está limitado a dosis subanestésicas debido a sus efectos en los sistemas cardiovascular, respiratorio y SNC.

La prevalencia puntual del trastorno depresivo mayor (MDD, Major Depressive Disorder) es de 5% a 13%. La prevalencia de por vida del MDD es de 16.2% y la depresión leve es dos veces más común.

La depresión es la segunda condición más común que se observa en la práctica de atención primaria y la cuarta causa principal de discapacidad. Las recurrencias son comunes, hasta 50% en un año, y muchos pacientes requieren terapia de por vida.(2)

Según la OMS, la depresión es una enfermedad frecuente en todo el mundo, pues se estima que afecta a un 3,8% de la población, incluidos un 5% de los adultos y un 5,7% de los adultos de más de 60 años.(3) El diagnóstico de la depresión es clínico, basado en los criterios del DSM-5 para depresión mayor.(4) Para la obtención de un diagnóstico de depresión mayor, es necesario que el paciente haya presentado cinco (o más) de los 9 síntomas durante un periodo de 2 semanas, además de haber presentado un cambio del funcionamiento, como estado de ánimo deprimido o pérdida de interés o placer. (Ver los criterios del DSM-5 en el cuadro 1)

Cuadro 1 – Criterios del DSM-5

1. Estado de ánimo deprimido la mayor parte del día, casi todos los días.
2. Anhedonia con interés o placer notablemente disminuidos en todas o casi todas las actividades.
3. Cambio significativo del apetito o del peso (> 5% del peso corporal en un mes, no asociado con la dieta).
4. Alteraciones del sueño (insomnio o hipersomnía).
5. Agitación o retraso psicomotor.
6. Fatiga.
7. Sentimientos de minusvalía o culpa excesiva o inapropiada.
8. Concentración alterada.
9. Ideas suicidas.

Estos criterios deben estar asociados con una angustia significativa o un funcionamiento deteriorado y no ser secundarios al abuso de sustancias u otra condición médica; además, no debe haber antecedentes de manía (lo que sería diagnóstico de un trastorno bipolar).

El mecanismo de acción de los antidepresivos más comunes es esencialmente la inhibición de la recaptación de las monoaminas, ya sea que se trate de la noradrenalina, de la serotonina (ISRS) (5) o de la dopamina, si bien también inhiben la degradación de esas aminas, bloquean el retrocontrol inhibitorio, y presentan acción a nivel del segundo mensajero.

Con el objetivo de encontrar drogas de acción antidepresiva rápida y eficaz, se ha postulado que los agentes que bloquean los receptores de N-metil-D Aspartato (NMDA), a través de su acción antagonista de glutamato, pueden ejercer un papel crucial en el tratamiento de la depresión.

Estudios anteriores con sujetos con trastorno depresivo mayor evidencian que la eficacia de la ketamina se correlaciona con estimaciones de conectividad reducidas de NMDA y AMPA en conexiones extrínsecas discretas dentro de la red cortical somatosensorial. Estos hallazgos sugieren que la señalización glutamatérgica mediada por AMPA y NMDA juega un papel clave en la respuesta antidepresiva a la ketamina. (6)

A pesar de la eficacia comprobada de los antidepresivos basados en monoaminas en la depresión mayor, la mayoría de las personas tratadas no logran una recuperación funcional y sindrómica completa con el índice y los tratamientos farmacológicos posteriores. La ketamina representa vías de tratamiento farmacológicamente novedosas para adultos con depresión mayor. Estos agentes pueden representar los primeros agentes no monoaminérgicos con eficacia de inicio rápido.

Los recientes avances en la investigación sobre la neurobiología de la depresión involucran al sistema glutamatérgico como un contribuyente. A su vez, el descubrimiento de los efectos antidepresivos de la ketamina, un antagonista del receptor NMDA de glutamato, ha abierto las puertas para el desarrollo de estrategias dirigidas a nuevos blancos terapéuticos. (7)

Un nuevo estudio que aparece en línea en el American Journal of Psychiatry encuentra que el efecto antidepresivo agudo de la ketamina requiere la activación del sistema opioide. Si bien los opioides se han usado históricamente para tratar la depresión, se sabe que conllevan un alto riesgo de dependencia.(8)

La terapia electroconvulsiva (TEC) se considera el estándar de oro para el tratamiento agudo de pacientes con

depresión mayor resistente al tratamiento. A pesar de su récord incomparable de seguridad y eficacia, se considera controvertido fuera de los círculos psiquiátricos, en gran parte debido a las preocupaciones sobre el deterioro cognitivo y los malentendidos sobre el proceso de consentimiento informado. (9)

Numerosos ensayos aleatorizados a corto plazo respaldan la eficacia en la fase aguda de la ketamina intravenosa en dosis bajas para pacientes con depresión mayor. Los efectos antidepressivos de la ketamina generalmente tienen una duración limitada, lo que destaca la necesidad de un tratamiento de mantenimiento después de una respuesta de fase aguda. (10)

Partiendo de la relevancia clínica y sanitaria del uso de la ketamina como una opción terapéutica más en pacientes con enfermedad grave de curso crónico, se hace un estudio con el objetivo de analizar los resultados clínicos que determinan la rápida eficacia antidepressiva de la ketamina en un gran grupo de pacientes con depresión refractaria severa.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realiza una revisión sistemática cuya población son ensayos clínicos aleatorizados que comparan la eficacia de la ketamina en el tratamiento de la depresión refractaria. El presente estudio se realiza en ámbito universitario.

Estrategia de búsqueda bibliográfica:

Se realizó una búsqueda bibliográfica exhaustiva en las bases de datos Medline, EBSCOhost, TripDatabase, Epistemónikos y Google académico.

La estrategia de búsqueda se limitó a estudios cuya población son ensayos clínicos de trabajos publicados en los idiomas inglés y español. Las palabras claves y términos MESH utilizados para el buscador PubMed fueron: ("Ketamine"[Mesh]) AND ("Depressive Disorder, Treatment-Resistant"[Mesh] OR "Depressive Disorder"[Mesh] OR "Depressive Disorder, Major"[Mesh] OR "Suicide"[Mesh]): Fueron encontrados 70.194 resultados. Con la utilización de los filtros "Abstract + Full text + Clinical trial + 5 years", los resultados de la búsqueda se redujeron a 471.

Para complementar la búsqueda, fueron utilizados los buscadores EBSCOhost, donde se obtuvo 12 resultados relacionados a las palabras claves. TripDatabase con 5 resultados. Epistemónikos con 37 resultados. Google académico con 5.390 resultados. La estrategia se restringió a estudios realizados en humanos.

Criterio de elegibilidad:

Se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados en los cuales los casos sean pacientes con depresión refractaria que recibieron infusión de ketamina y los controles sean

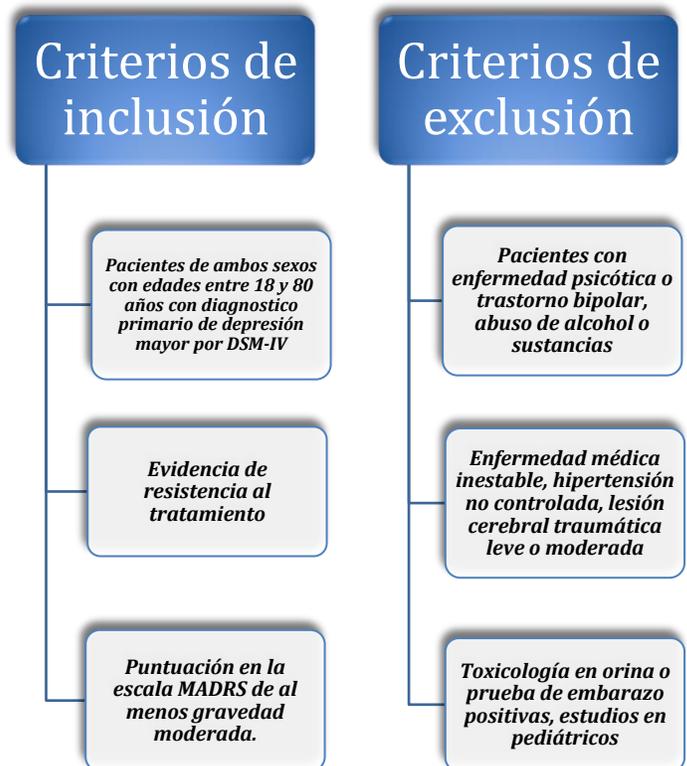
pacientes con depresión refractaria que recibieron infusión de midazolam.

Dentro de los criterios de inclusión están pacientes con edades entre 18 y 80 años diagnosticados con depresión mayor por DSM-IV, pacientes con evidencia de resistencia al tratamiento definida como la falta de respuesta a al menos dos medicamentos de diferentes clases farmacológicas y dos estrategias de aumento durante el presente episodio, y pacientes con puntuación en la escala MADRS (11) de al menos gravedad moderada.

Se excluyeron trabajos cuya muestra fueran pacientes con un diagnóstico diferente al estudiado, y trabajos en los que no se evaluara la eficacia de la ketamina en la depresión refractaria.

Dentro de los criterios de exclusión están los pacientes con enfermedad psicótica o trastorno bipolar, abuso de alcohol o sustancias, enfermedad médica inestable, hipertensión no controlada, lesión cerebral traumática leve o moderada, toxicología en orina o prueba de embarazo positivas, estudios en pediátricos. (ver los criterios de inclusión y exclusión en la [figura 1](#).)

Figura 1 – Criterios de inclusión y exclusión



Para evaluar el cumplimiento de los criterios de elegibilidad, se hizo un análisis de los títulos, abstract y discusión de los artículos encontrados a través de la estrategia de búsqueda descrita.

Datos recolectados

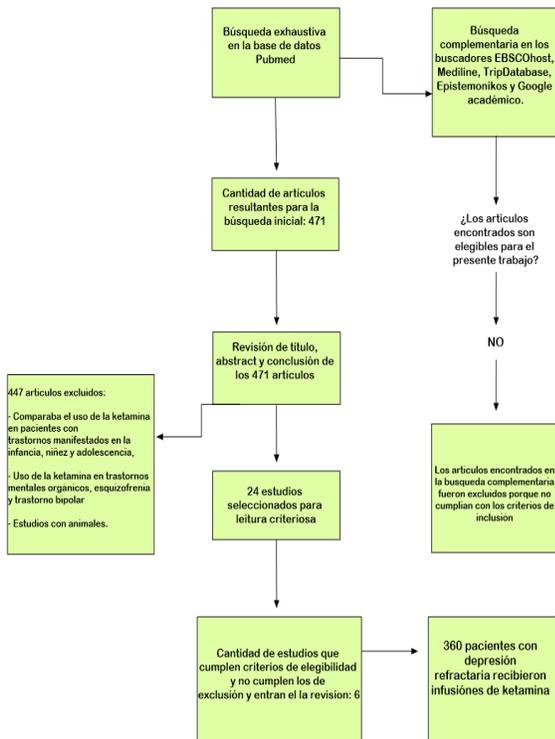
Los principales datos extraídos de forma manual de cada estudio fueron la cantidad de individuos involucrados en los ECA, la forma de administración de la ketamina, dosis, número de dosis, grupo control, respuesta antidepresiva y efectos adversos. (Ver en la [tabla 1](#) el resumen de los datos recolectados de cada ECA).

RESULTADOS

A través de la búsqueda inicial realizada se pudo identificar 471 artículos que fueron analizados a través de la lectura del título, abstract y conclusión. Después del análisis de estos artículos, fueron descartados 447 porque no cumplían los criterios de inclusión o cumplían los de exclusión.

Estos artículos comparaban el uso de la ketamina en pacientes con trastornos manifestados en la infancia, niñez y adolescencia, trastornos mentales orgánicos, esquizofrenia, trastorno bipolar y estudios con animales. De los 447 artículos, 24 cumplían con los criterios de elegibilidad y fueron seleccionados para una lectura completa. Luego de la lectura completa, 18 artículos fueron descartados por falta de relevancia para este estudio. Seis artículos fueron incorporados a la presente revisión sistemática porque se alinean con el objetivo establecido para esta investigación. La [figura 2](#) muestra el diagrama de flujo de selección de artículos basado en la metodología PRISMA. (12)

Figura 2- Diagrama de flujo de selección de artículos



Un total de 360 pacientes diagnosticados con depresión refractaria recibieron infusiones de ketamina a dosis subanestésicas de 0,5 mg/kg en tiempos variados. Los estudios evaluaron su eficacia, el tiempo de duración de la remisión de los síntomas depresivos y seguridad.

Los ensayos clínicos aleatorizados se realizaron en personas de ambos géneros. En todos los artículos el criterio de respuesta se definió como una reducción de $\geq 50\%$ en la puntuación de alguna de las escalas de medida de depresión (Hamilton Rating Scale for Depression [HDRS] o Montgomery-Asberg Depression Rating Scale [MADRS]). (13)

Eficacia clínica de la ketamina

Shiroma et al. (14) comparó la eficacia, seguridad y durabilidad de respuesta de la infusión única de ketamina versus seis repeticiones, usando midazolam como placebo activo. Para eso realizó un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo activo con 54 individuos. Los pacientes recibieron cinco infusiones intravenosas de midazolam seguidas de un solo tratamiento con ketamina o seis tratamientos con ketamina. Cada infusión de ketamina a 0,5 mg/kg o midazolam a 0,045 mg/kg tuvo una duración de 40 min. Durante la fase de infusiones, hubo una diferencia significativa en tasas de remisión en T+24 después de la infusión 4 (54,2 % frente a midazolam = 17,9 %; X^2 1df= 7,53, $P = 0,006$) y en las tasas de respuesta en T+24 después de la infusión 5 (76 % frente a midazolam = 39,3 %; X^2 1df= 7,25, $P = 0,007$). Se usaron 8 semanas y mensualmente durante 3 meses para determinar el tiempo hasta la recaída (MADRS > 50 % desde el inicio) entre los pacientes que lograron una respuesta después de la última infusión (N = 20 para midazolam más ketamina sola y N = 19 para seis infusiones de ketamina).

Freeman et al. (15) tuvo como objetivo comprobar si existían diferencias en la respuesta a una sola administración de ketamina para TRD entre hombres y mujeres, y entre mujeres premenopáusicas y posmenopáusicas. Se realizó un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo (N=99; N=50 hombres; N=49 mujeres) para investigar la eficacia de la ketamina intravenosa versus el placebo activo como refuerzo de la terapia antidepresiva para TRD.

Los autores notaron diferencias significativas por GÉNERO en el consumo de ketamina. 0,5 mg/kg y 1,0 mg/kg, donde las mujeres en el grupo de ketamina 0,5 mg/kg tenían puntuaciones HAMD6 más altas que los hombres a las 24 horas (medias de mínimos cuadrados = 10,5 frente a 8,0), pero las mujeres en el grupo de ketamina 1,0 mg/kg tenía puntuaciones HAMD6 más bajas que los hombres (medias de mínimos cuadrados = 8,3 frente a 10,8).

Al comparar el grupo de mujeres premenopáusicas con las posmenopáusicas, se observaron diferencias significativas. Las mujeres premenopáusicas (n=5) del grupo de 0,2 mg/kg de ketamina, tenían puntuaciones

HAMD6 más altas que las mujeres posmenopáusicas ($n=3$) (medias de mínimos cuadrados = 12,9 frente a 9,7, respectivamente). Las interacciones bidireccionales fueron significativas solo para la interacción GRUPO*LAB en el modelo que involucra valores de SHBG, tanto en la comparación de 2 grupos ($p = 0.005$) como en la comparación de 5 grupos ($p = 0.0046$).

Phillips et al. (16) Cuarenta y un participantes completaron la comparación cruzada aleatoria doble ciego de infusiones únicas de ketamina y midazolam. Los participantes recibieron las dos infusiones un promedio de 10 días de diferencia ($DE=6$, rango=7–36 días).

Usando modelos de efectos aleatorios, después del ajuste para la línea de base de puntuación MADRS y el orden de administración del fármaco, hubo efectos principales significativos para la droga ($F=8.84$, $df=1$, 40, $p,0.001$) y tiempo ($F=30,77$, $df=3$, 40, $p,0,001$) y una interacción fármaco por tiempo significativa ($F=13,15$, $df=3$, 40, $p,0,001$). Los análisis de efectos simples revelaron que los participantes tenían significativamente puntuaciones totales más bajas de MADRS en cada punto de tiempo posterior a la infusión después de la infusión de ketamina en comparación con la infusión de midazolam. Horas después de la infusión de ketamina, los participantes tuvieron una disminución media de 10,9 puntos ($DE = 8,9$) en la puntuación total relativa de MADRS a las puntuaciones previas a la infusión en comparación con una disminución media de

2,8 puntos ($DE=3,6$) con midazolam. El examen de las covariables del modelo reveló efectos principales para la puntuación total de la MADRS inicial ($F=359,95$, $df=1$, 37, $p,0,001$) y orden de administración del fármaco ($F=4,24$, $df=1,37$ $p=0,047$), lo que indica efectos de arrastre entre fases. Aunque los participantes que recibieron midazolam primero tuvieron puntajes totales MADRS previos a la infusión similares para ambas infusiones de fase 1 (media, 35,4 [$DE=5,6$] en comparación con 34,9

[$DE=4,5$]; $t = 0,36$, $df = 20$, $p = 0,72$), los que recibieron ketamina primero tuvieron puntuaciones previas a la infusión ligeramente más bajas en su segunda infusión de fase 1 (media, 34,6 [$DE=4,1$] en comparación con 32,6 [$DE=5,6$]; $t=3,44$, $gl=20$, $p=0,006$). Veinticuatro horas después de la infusión única de ketamina, 11 participantes (27 %) cumplieron con los criterios de respuesta a los antidepresivos, y dos participantes (5%) lograron la remisión. Los que respondieron a una infusión única tuvieron una disminución media de 22,3 puntos ($DE=5,3$) en la puntuación total de MADRS 24 horas postinfusión, y los que no respondieron tuvieron una disminución media de 6,7 puntos ($DE=5,6$).

El resultado primario para la fase 2 fue el cambio de puntuaciones MADRS en el transcurso de seis infusiones repetidas. Un modelo de efectos aleatorios que se ajustó según el participante y la gravedad de la depresión al comienzo de la fase 2 reveló un efecto significativo para el tiempo ($F=11.16$, $df=6$, 39, $p,0.001$).

En promedio, la puntuación total de MADRS de los participantes disminuyó en 2 puntos con cada infusión.

De los 41 participantes tratados en la fase 2, 39 completaron el curso completo de infusiones. En el seguimiento posterior a la fase 2, 23 participantes (59%) cumplieron con los criterios de respuesta antidepresivos, y nueve (23%) lograron la remisión. Los respondedores tenían una media disminución de 21,6 puntos ($SD = 5,8$) en la puntuación total de MADRS en general, y los que no respondieron tuvieron una disminución media de 3,1 puntos ($DE=5,7$). Los que respondieron incluyeron nueve (82%) de los 11 participantes que cumplieron con los criterios de respuesta después de la única infusión de ketamina de fase 1 y 14 no respondedores de fase 1 adicionales. La mediana del número de participantes en infusiones necesario para cumplir primero con los criterios de respuesta fue de tres. El setenta y siete por ciento de los que respondieron en la fase 2 recibieron tres o más infusiones antes de cumplir con los criterios de respuesta. Infusiones de Mantenimiento: Participantes que tuvieron al menos una mejora del 50 % en MADRS las puntuaciones después de infusiones repetidas ($N = 23$) continuaron en fase 3, la fase de mantenimiento. Un modelo lineal mixto que fue ajustado por el efecto aleatorio del participante y la gravedad de la depresión inicial específica de la fase no reveló ningún efecto principal del tiempo sobre el cambio en la puntuación total de MADRS durante las infusiones de mantenimiento ($F = 0,88$, $df = 4$, 22, $p = 0,49$). Esto indica que no hubo más cambios en la puntuación MADRS una vez que las infusiones de ketamina se redujeron a una administración semanal. El examen de los datos a nivel individual reveló que 21 respondedores (91 %) cumplieron con los criterios de respuesta antidepresivos durante las infusiones de mantenimiento.

Sinyor et al. (17) hizo un ECA piloto, doble ciego, de un solo sitio para comparar aproximadamente 12 días de infusiones en serie de ketamina versus midazolam como complemento del tratamiento habitual con 13 pacientes adultos hospitalizados con MDD y SI por grupo. La muestra final incluyó a 9 pacientes con 5 aleatorizados a ketamina y 4 aleatorizados a midazolam. Dos hombres y tres mujeres de $36,8 \pm 7,5$ años, todos los cuales tenían depresión resistente al tratamiento, recibieron infusiones de ketamina en serie. Las puntuaciones de SSI para el grupo disminuyeron en un 84 % de $14,0 \pm 4,5$ al inicio a $2,2 \pm 2,5$ al final del estudio. Las puntuaciones de MADRS en el grupo de ketamina disminuyeron en un 47 %, de $42,2 \pm 5,3$ al inicio del estudio a $22,4 \pm 8,0$. La puntuación media en el ítem 10 de MADRS (ideación suicida) disminuyó en un 68 % de $3,8 \pm 0,45$ al inicio a $1,2 \pm 0,84$ al final del estudio. Las puntuaciones medias totales de MADRS después de las infusiones 1–6 fueron $24,4 \pm 14,4$, $21,2 \pm 12,7$, $21,4 \pm 13,8$, $23,6 \pm 12,4$, $22,4 \pm 13,1$ y $22,4 \pm 13,3$ respectivamente. Dos sujetos se retiraron del estudio, uno para iniciar la terapia electroconvulsiva y otro debido a un evento adverso (efectos disociativos) durante la infusión. Dos de los tres participantes supusieron correctamente que habían recibido ketamina al final del estudio. Las puntuaciones medias totales de MADRS después de las

infusiones 1–6 fueron 24,4 ± 14,4, 21,2 ± 12,7, 21,4 ± 13,8, 23,6 ± 12,4, 22,4 ± 13,1 y 22,4 ± 13,3 respectivamente.

Murrough et al. (18) hizo un ensayo controlado aleatorio de dos sitios, de brazos paralelos, de una sola infusión de ketamina en comparación con una condición de control de placebo activo (midazolam) en 73 pacientes con depresión mayor resistente al tratamiento, asignados al azar en condiciones de doble ciego. El objetivo de su estudio fue verificar la eficacia de la ketamina en estos pacientes.

El resultado primario fue el cambio en la gravedad de la depresión 24 horas después de la administración del fármaco, según lo evaluado por la Escala de valoración de la depresión de Montgomery-Åsberg (MADRS). El grupo de ketamina tuvo una mejoría mayor en la puntuación MADRS que el grupo de midazolam 24 horas después del tratamiento. Después de ajustar las puntuaciones iniciales y el sitio, la puntuación MADRS fue más baja en el grupo de ketamina que en el grupo de midazolam en 7,95 puntos (intervalo de confianza [IC] del 95 %, 3,20 a 12,71).

La probabilidad de respuesta a las 24 horas fue mayor con ketamina que con midazolam (odds ratio, 2,18; IC del 95 %, 1,21 a 4,14), con tasas de respuesta del 64 % y el 28 %, respectivamente.

Grunebaum et al.(19) hizo un ensayo clínico aleatorizado, con adultos (N=80) con trastorno depresivo mayor actual y una puntuación de 4 en la Escala de Ideación Suicida (SSI). Todos fueron asignados al azar para recibir Infusión de ketamina o midazolam. La reducción en la puntuación de SSI en el día 1 fue 4,96 puntos mayores para el grupo de ketamina en comparación con el grupo de midazolam (IC del 95% = 2,33, 7,59; d de Cohen = 0,75). La proporción de respondedores (definidos como una reducción de 50 % en la puntuación SSI) en el día 1 fue del 55 % para el grupo de ketamina y del 30 % para el grupo de midazolam (odds ratio = 2,85, IC del 95 % = 1,14, 7,15; número necesario a tratar = 4,0). La mejora en la subescala de depresión del Perfil de estados de ánimo fue mayor en el día 1 para el grupo de ketamina en comparación con el grupo de midazolam (estimación = 7,65, IC del 95 % = 1,36, 13,94), y este efecto medió el 33,6 % del efecto de la ketamina en la puntuación SSI. Los efectos secundarios fueron de corta duración, y la mejoría clínica se mantuvo hasta 6 semanas con una farmacoterapia estándar optimizada adicional en un seguimiento no controlado.

Efectos adversos:

Shiroma et al.(14): Hubo 25 casos leves y 17 moderados. Los efectos secundarios moderados se relacionaron con un episodio hipertensivo transitorio (sistólica > 161 o diastólica > 110 por protocolo) que necesitó al menos una dosis de medicación antihipertensiva como labetalol o hidralazina según lo recomendado por el anestesiólogo del estudio. Los eventos adversos moderados también incluyeron náuseas que requirieron medicación intravenosa. Los efectos secundarios más comunes de la ketamina fueron malestar general, disminución energía,

dolores de cabeza, fatiga, náuseas/vómitos, ansiedad y mala concentración.

Freeman et al. (15): Hubo diferencias significativas de los efectos adversos entre mujeres y hombres, aunque las mujeres reportaron más dolores de cabeza (12% vs. 6%, p=0.30) y náuseas (10% vs. 6%, p=0.47).

Phillips et al. (16) No se informaron eventos adversos graves durante el ensayo. Los efectos secundarios más comunes asociados con la ketamina fueron efectos cardiorrespiratorios, entumecimiento u hormigueo, disociación, mareos y alteraciones visuales. Durante las infusiones de ketamina, los participantes experimentaron una elevación transitoria de la presión arterial (cambio medio máximo, sistólica, 25,3 mmHg; diastólica, 15,7 mmHg) y la frecuencia cardíaca (cambio medio máximo, 10,2 lpm).

Sinyor et al. (17): Disociación, dolor de cabeza, sequedad de piel/boca/labios, diarrea, estreñimiento, dolor de pecho, mareos, sabor metálico, dolor general, hipertensión. Sensación de estar "drogado" o intoxicado, somnolencia, insomnio, dificultad para concentrarse, dolor/entumecimiento.

Murrough et al.:(18) Mareos, visión borrosa, dolor de cabeza, náuseas o vómitos, sequedad de boca, falta de coordinación, falta de concentración e inquietud.

Grunebaum et al.:(19) Efectos cardiorrespiratorios. Ocurrieron dos suicidios después del estudio, a los 6 y 26 meses, durante el tratamiento en la comunidad, ambos de pacientes en el grupo de ketamina, uno de los cuales había sido remitente y el otro no respondedor. Los efectos adversos, principalmente aumento de la presión arterial y síntomas disociativos, fueron en su mayoría de leves a moderados y transitorios, y por lo general se resolvieron entre minutos y horas después de la infusión.

DISCUSIÓN

La depresión refractaria es una condición compleja. Los resultados de los estudios incluidos en esta revisión evidencian que la administración de dosis subanestésicas de ketamina I.V. produce efectos antidepresivos rápidos pero transitorios. En cambio, las repetidas infusiones prolongan estos efectos. Todos los participantes de los estudios recibieron ketamina y midazolam como control. Los grupos que recibieron ketamina mostraron una respuesta clínicamente significativa al midazolam. En todos los estudios la dosis usada de ketamina fue de 0,5mg/kg, pero la dosis del midazolam varió. Cuatro estudios utilizaron 0,045 mg/ kg de midazolam (14) (18) (17) (15), mientras 2 estudios utilizaron 0,02 mg/kg en 100 ml de solución salina normal(19) y 30mg/kg (16).

La ketamina puede aumentar los niveles de glutamato y provocar sinaptogénesis y niveles elevados de factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF).

Los pacientes que reciben a penas una dosis de ketamina tienen recaída días después y por eso necesitan de un tratamiento de mantenimiento. Los estudios muestran que las infusiones repetidas de ketamina tienen efectos antidepresivos acumulativos y sostenidos. En el estudio de Phillips et al. las reducciones en los síntomas depresivos se mantuvieron entre los que respondieron a través de infusiones una vez por semana.(16)

El efecto antidepresivo de la ketamina se observa generalmente en las 24h después de la primera infusión y puede durar hasta 7 días. Si se administran infusiones repetidas, este efecto puede extenderse por varios días más. De la misma manera el estudio de Sinyor et al.(17) comprueba que seis infusiones de ketamina en serie son suficientes para bajar las puntuaciones en la escala de SSI. El alivio rápido de las ideaciones suicidas resulta de infusiones seriadas de ketamina. Sin embargo, otro estudio en pacientes con depresión suicida comprueba que 1 única infusión de ketamina subanestésica adyuvante se asocia con una reducción clínicamente significativa de la ideación suicida en el día 1 persistiendo durante al menos 6 semanas.

Aunque haya evidencias de que la ketamina actúa de forma rápida y eficaz en la remisión de los síntomas depresivos y reducción de la ideación suicida, todavía hay limitaciones sobre el uso de este fármaco en la práctica clínica. La ketamina está aprobada por la FDA para su uso en anestesia y sedación para procedimientos, pero no está aprobada para el tratamiento de la depresión y la ideación suicida, aunque en 2019 ellos aprobaron el uso del aerosol nasal Spravato (esketamina)(20), en conjunción con un antidepresivo oral, para el tratamiento de la depresión refractaria en adultos. La esketamina no fue analizado en esta revisión porque además de presentar mecanismo de acción diferente de la ketamina, no se ha demostrado la eficacia de esta droga para prevenir el suicidio o reducir los pensamientos o el comportamiento suicidas.(21)

La ketamina debe administrarse con cautela en pacientes con enfermedades cardiovasculares. Los efectos adversos puede provocar alucinaciones, sueños anormales, pesadillas, confusión, agitación, comportamiento anormal; nistagmos, hipertensión, movimientos clónicos tónicos, diplopía; aumento de la tensión arterial, aumento de la frecuencia cardiaca; aumento de la frecuencia respiratoria; náuseas, vómitos; eritema, erupción morbiliforme.(22)

La rápida respuesta antidepresiva después de la administración de ketamina en pacientes con depresión refractaria sugiere un posible nuevo enfoque para tratar los trastornos del estado de ánimo en comparación con las semanas o meses que requieren los medicamentos estándar. Sin embargo, los mecanismos que subyacen a esta acción de la ketamina no han sido identificados.

En conclusión, se hace necesario más estudios controlados que evalúen sobre todo el riesgo-beneficio, durabilidad, mecanismo de acción, el riesgo de tolerancia y

dependencia antes de la implementación en la práctica clínica.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Eilers H, Yost S. Anestésicos generales. En: Katzung BG, Vanderah TW, editores. Farmacología básica y clínica, 15e [Internet]. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2021 [citado 4 de marzo de 2022]. Disponible en: accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?aid=1181674609
2. Olson A. Depresión. En: Stern SDC, Cifu AS, Altkorn D, editores. Diagnóstico basado en los síntomas: Una guía basada en evidencias, 4e [Internet]. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2021 [citado 4 de marzo de 2022]. Disponible en: accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?aid=1186155810
3. Depresión [Internet]. [citado 18 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/depression>
4. American Psychiatric Association, American Psychiatric Association, editores. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5. 5th ed. Washington, D.C: American Psychiatric Association; 2013. 947 p.
5. León EC-. Los antidepresivos inhibidores selectivos de recaptura de serotonina (ISRS, ISRS-5HT). 2008;31(4):13.
6. Gilbert JR, Yarrington JS, Wills KE, Nugent AC, Zarate CA. Glutamatergic Signaling Drives Ketamine-Mediated Response in Depression: Evidence from Dynamic Causal Modeling. Int J Neuropsychopharmacol. 1 de agosto de 2018;21(8):740-7.
7. Pérez Esparza R, Pérez Esparza R. Tratamiento farmacológico de la depresión: actualidades y futuras direcciones. Revista de la Facultad de Medicina (México). octubre de 2017;60(5):7-16.
8. Nueva investigación: la ketamina activa el sistema opioide para tratar la depresión; Los expertos advierten contra el uso generalizado debido al potencial de tolerancia, abuso y dependencia [Internet]. [citado 18 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://www.psychiatry.org/newsroom/news-releases/new-research-ketamine-activates-opioid-system-to-treat-depression-experts-caution-against->

widespread-use-due-to-potential-for-tolerance-abuse-and-dependence

9. Kellner CH, Greenberg RM, Murrrough JW, Bryson EO, Briggs MC, Pasculli RM. ECT in Treatment-Resistant Depression. *AJP*. diciembre de 2012;169(12):1238-44.
10. Bobo WV, Riva-Posse P, Goes FS, Parikh SV. Next-Step Treatment Considerations for Patients With Treatment-Resistant Depression That Responds to Low-Dose Intravenous Ketamine. *FOC*. 1 de abril de 2020;18(2):181-92.
11. Gallardo RM, Bourgeois M, Peyre F, Lobo A. Estudio de validación de la escala de depresión de Montgomery y Asberg. 1991;6.
12. PRISMA_Spanish.pdf [Internet]. [citado 20 de marzo de 2022]. Disponible en: https://es.cochrane.org/sites/es.cochrane.org/files/uploads/PRISMA_Spanish.pdf
13. Pérez V, Puigdemont D. ESCALAS DE EVALUACION EN LA DEPRESION: HRS-D – MADRS – PHQ-9. :66.
14. Shiroma PR, Thuras P, Wels J, Albott CS, Erbes C, Tye S, et al. A randomized, double-blind, active placebo-controlled study of efficacy, safety, and durability of repeated vs single subanesthetic ketamine for treatment-resistant depression. *Transl Psychiatry*. 26 de junio de 2020;10(1):206.
15. Freeman MP, Papakostas GI, Hoepfner B, Mazzone E, Judge H, Cusin C, et al. Sex differences in response to ketamine as a rapidly acting intervention for treatment resistant depression. *J Psychiatr Res*. marzo de 2019;110:166-71.
16. Phillips JL, Norris S, Talbot J, Birmingham M, Hatchard T, Ortiz A, et al. Single, Repeated, and Maintenance Ketamine Infusions for Treatment-Resistant Depression: A Randomized Controlled Trial. *Am J Psychiatry*. 1 de mayo de 2019;176(5):401-9.
17. Sinyor M, Williams M, Belo S, Orser B, Vincent M, Mah L, et al. Ketamine augmentation for major depressive disorder and suicidal ideation: Preliminary experience in an inpatient psychiatry setting. *J Affect Disord*. 1 de diciembre de 2018;241:103-9.
18. Murrrough JW, Iosifescu DV, Chang LC, Al Jurdi RK, Green CE, Perez AM, et al. Antidepressant Efficacy of Ketamine in Treatment-Resistant Major Depression: A Two-Site Randomized Controlled Trial. *AJP*. octubre de 2013;170(10):1134-42.
19. Grunebaum MF, Galfalvy HC, Choo T-H, Keilp JG, Moitra VK, Parris MS, et al. Ketamine for Rapid Reduction of Suicidal Thoughts in Major Depression: A Midazolam-Controlled Randomized Clinical Trial. *Am J Psychiatry*. 1 de abril de 2018;175(4):327-35.
20. Commissioner O of the. La FDA aprueba un nuevo medicamento en forma de aerosol nasal para la depresión resistente al tratamiento; disponible sólo en clínicas o consultorios médicos certificados [Internet]. FDA. FDA; 2020 [citado 16 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/la-fda-aprueba-un-nuevo-medicamento-en-forma-de-aerosol-nasal-para-la-depresion-resistente-al>
21. SPRAVATO-pi-es.pdf [Internet]. [citado 20 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://www.janssenlabels.com/package-insert/product-monograph/prescribing-information/SPRAVATO-pi-es.pdf>
22. ★ Ketamina 🇪🇸 [Internet]. [citado 18 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://www.vademecum.es/principios-activos-ketamina-n01ax03>

Tabla1 - Resumen de ensayos controlados aleatorizados sobre el uso de la ketamina como tratamiento de la depresión refractaria

Autor y Año	Pacientes	Tipo de estudio	Dosis y Administración	Numero de dosis	Grupo control	Respuesta antidepressiva	Principales efectos adversos
Shiroma et al. 2020	54	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado	0,5 mg/kg de ketamina intravenosa	1 o 6 infusiones durante 12 días seguidos	Midazolam	A las 24h después de la última infusión de ketamina	Malestar general, disminución energía, aumento de la presión arterial, dolores de cabeza, fatiga, náuseas, vómitos, ansiedad y mala concentración
Freeman et al. 2019	99	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado	0,1, 0,2, 0,5 y 1,0 mg/kg de ketamina intravenosa	Dosis única	Midazolam	24 horas después de la infusión de ketamina	Dolores de cabeza y nauseas
Phillips et al. 2019	41	Ensayo clínico cruzado aleatorizado, doble ciego controlado de 3 fases	0,5 mg/kg de ketamina intravenosa	Dosis única, repetidas y de mantenimiento	Midazolam	24h después de la infusión de ketamina	Efectos cardiorrespiratorios, entumecimiento u hormigueo, disociación, mareos y alteraciones visuales.
Sinyor et al. 2018	13	Ensayo clínico aleatorizado doble ciego controlado	0,5mg/kg de ketamina intravenosa	6 veces durante 12 días (3 veces por semana)	Midazolam	24h después de la infusión de ketamina	Disociación, dolor de cabeza, sequedad de piel/boca/labios, diarrea, estreñimiento, dolor de pecho, mareos, sabor metálico, dolor general, hipertensión, sensación de estar "drogado" o intoxicado, somnolencia, insomnio, dificultad para concentrarse, dolor/entumecimiento
Murrough et al. 2013	73	Ensayo clínico aleatorizado controlado de dos sitios, de brazos paralelos,	0,5mg/kg de ketamina intravenosa	Dosis única	Midazolam	24h después de la infusión de ketamina	Mareos, visión borrosa, dolor de cabeza, náuseas o vómitos, sequedad de boca, falta de coordinación, falta de concentración e inquietud.
Grunebaum et al. 2018	80	Ensayo clínico aleatorizado controlado	0,5mg/kg de ketamina intravenosa	Dosis única	Midazolam	24 horas después de la infusión de ketamina	Efectos cardiorrespiratorios. Ocurrieron dos suicidios después del estudio, a los 6 y 26 meses, durante el tratamiento en la comunidad, ambos de pacientes en el grupo de ketamina, uno de los cuales había sido remitente y el otro no respondedor. Aumento de la presión arterial y síntomas disociativos.