



UNIVERSIDAD DE JAÉN
Facultad de Humanidades y Ciencias de la Educación

Trabajo Fin de Grado

Efectos de la ketamina en los trastornos depresivos

Alumna: Ángela Ortega Peinado

Tutora: Prof. Dña. Carmen Torres Bares
Dpto.: Psicología

Mayo, 2020

ÍNDICE

RESUMEN.....	3
1. INTRODUCCIÓN	5
2. MARCO TEÓRICO.....	7
2.1. Definición de depresión y bases biológicas	7
2.2. La ketamina como fármaco antidepresivo	17
3. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS	21
4. METODOLOGÍA	21
4.1.Criterios de inclusión y exclusión	21
4.2.Bases de datos consultadas y palabras clave	22
5. DESARROLLO DE LA REVISIÓN	23
6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	32
7. ANEXOS.....	37

RESUMEN

Son muchas las patologías que han afectado a los humanos, pero las últimas décadas han estado marcadas claramente por un trastorno: la depresión. Los trastornos depresivos presentan características como apatía, anhedonia o desesperanza, además de generar múltiples consecuencias personales, sociales, médicas y económicas. Como consecuencia, se han realizado numerosos esfuerzos en la investigación de fármacos y métodos para contrarrestar los efectos adversos generados por la depresión y revertir la situación actual, destacando últimamente la ketamina. Gracias a sus propiedades, la ketamina parece presentar efectos antidepresivos necesarios para combatir las adversidades generadas por la depresión. Sin embargo, y a pesar de la evidencia experimental existente, aún existen limitaciones que dificultan extraer conclusiones definitivas sobre la relación entre ketamina y depresión. Por ello, el presente trabajo consiste en una revisión sistemática de estudios experimentales con humanos, cuyo objetivo principal es verificar la eficacia de la ketamina como tratamiento de los trastornos depresivos.

Palabras clave: trastorno; depresión; fármaco; ketamina; tratamiento; evidencia experimental; humanos.

ABSTRACT

There are many pathologies that have affected humans, but the last decades have been clearly marked by one disorder: depression. Depressive disorders have characteristics such as apathy, anhedonia or hopelessness, in addition to generating multiple personal, social, medical and economic consequences. As a consequence, numerous efforts have been made in the investigation of drugs and methods to counteract the adverse effects generated by depression and to reverse the current situation, lately highlighting ketamine. Thanks to its properties, ketamine seems to have antidepressant effects necessary to combat the adversities caused by depression. However, and despite the existing experimental evidence, there are still limitations that make it difficult to draw definitive conclusions about the relationship between ketamine and depression. Therefore, the present work consists of a systematic review of experimental studies with humans, whose main objective is to verify the efficacy of ketamine as a treatment for depressive disorders.

Key words: disorder; depression; drug; ketamine; treatment; experimental evidence; humans.

1. INTRODUCCIÓN

La depresión es uno de los trastornos psiquiátricos más comunes y de mayor gravedad, siendo una de las principales causas de discapacidad a nivel mundial. Los datos epidemiológicos recabados a través de encuestas en diferentes países europeos muestran que el 17% de la población dice haber padecido depresión en los últimos 6 meses, siendo el 6,9% población con depresión mayor y el 1,8% depresión menor, pero cabe destacar que el porcentaje restante (8,3%) se refiere a sujetos que presentan síntomas depresivos que no interfieren con su vida diaria (Segal, Williams y Teasdale, 2006). Si nos centramos en España, el 20% de la población ha padecido algún trastorno mental, siendo el episodio depresivo mayor el más frecuente, con una prevalencia del 3,9% (Cardila, Martínez, Martín, Pérez-Fuentes, Jurado y Linares, 2015).

Para poder entender a la perfección este concepto, es necesario realizar un viaje en el tiempo. El término depresión aparece por primera vez citado en textos del siglo XVII, si bien existió un concepto anterior a éste que sirvió como base para todo este camino temporal: la melancolía. El primer pensador que escribió sobre este término fue el filósofo Hipócrates, quien lo asoció con un exceso de bilis negra. Si nos centramos en otras etapas como la Edad Media, el concepto de melancolía se asocia, como el resto de enfermedades mentales, con posesión demoníaca. No es hasta el siglo XVII cuando aparece por primera vez el término depresión, pero no en nuestra lengua, sino en la inglesa. La depresión se relacionaba con hipocondría y espíritu bajo, o con tristeza y melancolía, según Robert Whytt y Richard Blackmore, respectivamente. Más cerca de nuestra época cabe destacar a Adolf Meyer y a Emil Kraepelin. Este último fue quien acuñó el concepto de “locura depresiva”, asociándola con la melancolía de la que habían hablado otros autores en etapas anteriores. Adolf Meyer fue el encargado de sustituir definitivamente el término melancolía por el de depresión (Korman y Sarudiansky, 2011). Durante la década de los años 40 del siglo XX se asumía que la depresión era un síntoma presente en cualquier enfermedad mental. Sin embargo, en años posteriores se convirtió en el trastorno mental por excelencia a nivel mundial (Ehrenberg, 2000).

Sigmund Freud fue uno de los primeros autores que desarrolló un modelo explicativo de la melancolía, en el marco de su teoría psicoanalítica, incluyendo síntomas típicos del trastorno depresivo actual como el cansancio o la fatiga. Para Freud los estados anímicos tenían una importancia especial puesto que podían ser la causa de distintas patologías del sistema nervioso y de distintos órganos, afectando significativamente a su vida diaria.

Inicialmente, la melancolía era consecuencia del almacenamiento de una “tensión sexual psíquica” en oposición a una “tensión sexual física”, pero Freud distinguió también tres mecanismos basados en tres enfermedades: neurosis de angustia y melancolía, neurosis obsesiva e histeria de conversión (Korman y Sarudiansky, 2011).

A comienzos de la década de los años 50 empiezan a aparecer los primeros tratamientos farmacológicos para la depresión. Los primeros antidepresivos que se descubrieron fueron los inhibidores de la monoamino-oxidasa (IMAOs), utilizados por primera vez en 1957. En efecto, Nathan S. Kline y sus colaboradores realizaron estudios con la iproniazida, comprobando una eficacia antidepresiva que fue constatada en estudios posteriores. También surgieron investigaciones dirigidas a encontrar fármacos menos tóxicos, lo que dio lugar al descubrimiento de la fenelzina o la tranilcipromina (López-Muñoz y González, 2006). En su conjunto, los tratamientos farmacológicos para la depresión tienen un coste económico muy elevado, en torno a 118 billones de euros en el caso de Europa y un gasto anual de 5005 millones en el caso de España (Cardila et al., 2015). Dicho coste se ve agravado por el hecho de que no siempre los tratamientos son efectivos; por ejemplo, el 23% de los pacientes que han fallecido por suicidio estaban recibiendo tratamiento farmacológico, lo que cuestiona su eficacia. Asimismo, algunos estudios indican que solo un tercio de los pacientes tratados responden positivamente al primer antidepresivo recetado, y solo otro tercio lo hace tras múltiples tratamientos utilizados durante largos periodos de tiempo (Gerhard, Wohleb, y Duman, 2016). Ello justifica la necesidad de seguir investigando para descubrir tratamientos farmacológicos alternativos que sean más eficaces y que conlleven menos efectos secundarios.

Es en este marco en el que surge la investigación en torno al efecto antidepresivo de la ketamina, cuya revisión constituye objetivo general del presente Trabajo de Fin de Grado (TFG). La ketamina fue sintetizada por primera vez en la década de los años 60 del siglo pasado por Stevens. Seguidamente, en los años 80, comenzó a utilizarse la vía epidural como forma de administración de la ketamina en humanos; a partir de 1987, se unió a esta vía de administración la intravenosa, estudiándose la farmacocinética y el efecto clínico de ambas a través de la administración de 5 mg/kg de ketamina a nueve pacientes vía epidural, con lo que se demostró su veloz entrada en la circulación sistémica (Cruz, Fernández, Giraldo y Tovar, 2009). Las investigaciones en torno a este fármaco no han cesado desde entonces, con el objetivo de describir sus propiedades farmacológicas y mecanismos de acción de nivel central.

Una vez realizada esta revisión en el tiempo desde el inicio de la depresión hasta la actualidad, y los diferentes tratamientos que se han ido desarrollando a lo largo de la historia para este trastorno psiquiátrico, sale a relucir por sí sola la necesidad de seguir investigando y desarrollando diferentes tratamientos que demuestren una elevada eficacia y que consigan reducir todas estas consecuencias aversivas tanto a nivel personal y económico que genera actualmente la depresión en la sociedad.

2. MARCO TEÓRICO

2.1. Definición de depresión y bases biológicas

Tal y como hemos comentado anteriormente, la depresión se considera como una de las principales causas de discapacidad a nivel mundial, y en 2020 según la OMS será considerada como la segunda enfermedad con mayor número de afectados (Segal et al., 2006). La depresión se define como un “conjunto de síntomas de predominio afectivo (tristeza patológica, apatía, anhedonia, desesperanza, decaimiento, irritabilidad, sensación subjetiva de malestar e impotencia frente a las exigencias de la vida) aunque, en mayor o menor grado, también están presentes síntomas de tipo cognitivo, volitivo y somático, por lo que podría hablarse de una afectación global psíquica y física, haciendo especial énfasis en la esfera afectiva” (DSM-V, 2013). Suele establecerse la distinción entre depresión exógena, cuya causa procede de factores externos (ejemplo, la pérdida de un ser querido); y depresión endógena, cuya causa no es externa y por lo tanto se asocia con una alteración biológica (Guadarrama, Escobar y Zhang, 2006).

La prevalencia de depresión en la población parece estar influida por diferentes factores. En primer lugar, los hombres son menos propensos a sufrir depresión (3-5%) en comparación con las mujeres, cuya prevalencia es mayor (8-10%). Asimismo, las personas de raza blanca presentan una prevalencia del 17.9%; los afroamericanos de 10.4%; y los negros caribeños de un 12.9%. Es importante destacar el papel de la cultura, ya que la prevalencia de los episodios depresivos es menor en los países de lejano oriente en comparación con los países de occidente, ya que en estos últimos la prevalencia es muy similar entre ellos. Haciendo referencia a la edad, los estudios realizados demuestran que la población joven es mucho más propensa a sufrir episodios depresivos que la población adulta (Mori y Caballero, 2010).

Según el Manual de Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales de la Asociación Psiquiátrica Americana (DSM-V, 2013), los trastornos depresivos se clasifican en distintos tipos, cuyas características más distintivas se revisan a continuación.

En primer lugar, el Trastorno de desregulación disruptiva del estado de ánimo se caracteriza por accesos de cóleras graves y recurrentes que se manifiestan verbalmente y/o con el comportamiento cuya intensidad o duración son desproporcionadas a la situación o provocación. Estos accesos de cólera aparecen como término medio tres o más veces por semana. El estado de ánimo es persistentemente irritable o irascible la mayor parte del día, casi todos los días, y es observable por parte de otras personas. Estos 4 criterios descritos deben haber estado presentes durante 12 o más meses y durante todo ese tiempo, el individuo no ha tenido un período que durara tres o más meses seguidos sin que aparecieran los síntomas.

En segundo lugar, el Trastorno de depresión mayor se caracteriza por la presencia de cinco (o más) de los siguientes síntomas durante un período de dos semanas casi todos los días, constituyendo un cambio en el funcionamiento previo del individuo. Al menos uno de los síntomas debe ser el estado de ánimo deprimido, o la pérdida de interés o de placer. Los síntomas que caracterizan a este trastorno son: (1) Estado de ánimo deprimido la mayor parte del día según se desprende de la información subjetiva o de la observación por parte de otras personas; (2) Disminución importante del interés o el placer por todas o casi todas las actividades la mayor parte del día (como se desprende de la información subjetiva o de la observación); (3) Pérdida importante de peso sin hacer dieta o aumento de peso o disminución o aumento de apetito; (4) Insomnio o hipersomnía; (5) Agitación o retraso psicomotor; (6) Fatiga o pérdida de energía; (7) Sentimiento de inutilidad o culpabilidad excesiva o inapropiada (que puede ser delirante); (8) Disminución de la capacidad para pensar o concentrarse, o para tomar decisiones y (9) Pensamientos de muerte recurrentes, ideas suicidas recurrentes sin un plan determinado, intento de suicidio o un plan específico para llevarlo a cabo. Todos estos síntomas causan malestar clínicamente significativo o deterioro en lo social, laboral u otras áreas importantes del funcionamiento, y el episodio no puede atribuirse a los efectos fisiológicos de una sustancia o de otra afección médica (Manual de Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales de la Asociación Psiquiátrica Americana, 2013).

Por su parte, el Trastorno depresivo persistente (distimia) engloba al trastorno de depresión mayor crónico y el trastorno distímico del DSM-IV. Se caracteriza por un estado de ánimo deprimido durante la mayor parte del día, presente más días que los que está ausente, según se desprende de la información subjetiva o de la observación de otros, durante al menos un mínimo de dos años. Destaca la presencia de dos (o más) de los siguientes síntomas: (1) Poco apetito o sobrealimentación; (2) Insomnio o hipersomnía; (3) Poca energía o fatiga; (4)

Baja autoestima; (5) Falta de concentración o dificultad para tomar decisiones; y (6) Sentimientos de desesperanza. Durante el período de dos años de la alteración, la persona nunca ha estado sin los síntomas descritos durante más de dos meses seguidos, nunca ha habido un episodio maníaco o hipomaníaco y nunca se han cumplido los criterios para el trastorno ciclotímico. Los síntomas no se pueden atribuir a los efectos fisiológicos de una sustancia o a otra afección médica y estos síntomas causan malestar significativo o deterioro en el ámbito social, laboral u otras áreas importantes del funcionamiento (Manual de Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales de la Asociación Psiquiátrica Americana, 2013).

El Trastorno disfórico premenstrual se caracteriza por la presencia de al menos cinco síntomas en la mayoría de los ciclos menstruales en la última semana antes del inicio de la menstruación, mejorando tras el inicio de ésta hasta desaparecer una semana después. Uno o más de estos síntomas han de aparecer: (1) Labilidad afectiva intensa; (2) Irritabilidad intensa, o enfado, o aumento de los conflictos interpersonales; (3) Estado de ánimo intensamente deprimido, sentimiento de desesperanza o ideas de autodesprecio; y (4) Ansiedad, tensión y/o sensación intensa de estar excitada o con los nervios de punta. Uno (o más) de los siguientes síntomas también han de estar presentes, hasta llegar a un total de cinco síntomas cuando se combinan con los anteriores: (1) Disminución del interés por las actividades habituales; (2) Dificultad subjetiva de concentración; (3) Letargo, fatigabilidad fácil o intensa falta de energía; (4) Cambio importante del apetito, sobrealimentación o anhelo de alimentos específicos; (5) Hipersomnia o insomnio; (6) Sensación de estar agobiada o sin control; y (7) Síntomas físicos como dolor o tumefacción mamaria, dolor articular o muscular, sensación de “hinchazón” o aumento de peso. Todos estos síntomas se asocian con un malestar significativo en el trabajo, escuela, actividades sociales habituales o la relación con otras personas, y no se pueden atribuir a los efectos fisiológicos de una sustancia o a otra afección médica (Manual de Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales de la Asociación Psiquiátrica Americana, 2013).

El Trastorno depresivo inducido por una sustancia/medicamento se caracteriza por una alteración importante y persistente del estado de ánimo que predomina en el cuadro clínico y que se caracteriza por estado de ánimo deprimido, disminución notable del interés o placer por todas o casi todas las actividades. Existen pruebas a partir de la historia clínica, la exploración física o los análisis de laboratorio de que los síntomas se desarrollan durante o poco después de la intoxicación o abstinencia de una sustancia, o después de la exposición a un medicamento. El trastorno no se explica mejor por un trastorno depresivo no inducido por

una sustancia/medicamento, ni tampoco aparece asociado con cuadro de delirium. Este trastorno causa deterioro o malestar significativo en el ámbito social, laboral u otras áreas importantes del funcionamiento (Manual de Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales de la Asociación Psiquiátrica Americana, 2013).

La depresión engloba todos los trastornos descritos anteriormente, los cuales pueden tener múltiples causas de tipo biológico y/o psicosocial. En el primer caso, existe cierta predisposición biológica como la herencia o alteraciones bioquímicas y hormonales, pero también una predisposición biográfica como el estilo de personalidad o los factores de crianza; además, situaciones ambientales y de conflicto como el duelo o discusiones matrimoniales pueden formar parte de las causas de la depresión (Retamal, 1998). En el segundo caso, los factores psicosociales que pueden causar la depresión hacen referencia a situaciones adversas de la vida cotidiana, baja autoestima o una pobre red social (Guadarrama et al., 2006).

Más importante para la presente revisión es el estudio de las bases biológicas de los trastornos depresivos. Comenzando con las bases genéticas, cabe comentar el estudio realizado por Sullivan y colaboradores, quienes demostraron que la depresión tiene una probabilidad de herencia entre el 31% y el 42%; dicha heredabilidad puede relacionarse con diferentes mecanismos genéticos, como el ácido ribonucleico (ARN), implicado en varios procesos celulares: el genoma también genera micro ARN (miARN) además de ARN mensajero (ARNm). La escasez de regulación de miARN está relacionada con distintas patologías y como consecuencia, alteraciones en varios miARN suelen mostrar altos niveles séricos en depresión. Sin embargo, la Genoma-Wide Association realizó un estudio sin encontrar alteraciones genéticas estructurales significativas en la depresión mayor, pero si destacó el papel de la galanina, el adenilato ciclasa 3 y la serotonina en el desarrollo de la depresión (Restrepo-Arango, Sánchez-Díaz, Vélez-Peláez, Marín-Cárdenas, Martínez-Sánchez, y Gallego-González, 2017). Los estudios familiares, de adopción y de gemelos han aportado claridad a este asunto de la genética. Respecto a los primeros, han demostrado que, entre los familiares de primer grado de sujetos depresivos, es decir padres y hermanos con el 50% de genes compartidos, hay un incremento en la prevalencia de la depresión (15%) en comparación con el resto de la población (5,4%). Algunos estudios de adopción centrados en niños de alto riesgo, es decir, con padres biológicos afectados por el trastorno y criados en familias sanas, reflejan una mayor tasa de depresión en comparación con la población general, lo que demuestra la importancia del factor genético en el riesgo a sufrir depresión (Mitjans y Arias, 2012). Por último, los estudios de gemelos comparan tasas de concordancia entre

gemelos monocigóticos y dicigóticos. Se ha demostrado lo determinante que es la herencia, pero además, se ha revelado que si un gemelo monocigótico sufre depresión existe entre un 70 y 80% de probabilidad de que el otro gemelo también se encuentre afectado. En cambio, en los gemelos dicigóticos el porcentaje de probabilidad es del 25%, lo cual es idéntico al de un hermano o los hijos del individuo afectado (Heinze-Martin, 1996).

En cuanto a las bases neuroquímicas, existen diferentes neurotransmisores alterados a causa de los trastornos depresivos. En los años 50 se observó que la reserpina empleada en el tratamiento de la hipertensión provocaba síntomas depresivos en el 15% de los pacientes. Dicho efecto estaba relacionado con un descenso en los niveles de serotonina, dopamina y noradrenalina, dado que el fármaco impide el almacenamiento vesicular de estas monoaminas (Montes, 2004).

Comenzando con la serotonina, es una amina biógena que se localiza en varios núcleos de la línea media del mielencéfalo y mesencéfalo, los cuales se clasifican en superior e inferior (B1 a B9). En la clasificación superior encontramos el grupo caudal lineal (NCL), el núcleo del rafé dorsal (NRD), el núcleo del rafé medial (NRM) y el núcleo lemniscus (NLM). En cambio, la clasificación inferior se encuentra conformada por el núcleo del rafé obscurus (NRO), núcleo de rafé magnus (NRMa), núcleo del rafé pallidus (NRP), núcleo reticular intermedio (NRI) y núcleo centro lateral medular (NVLM) (Soria Fregozo, Pérez Vega, Flores Soto y Feria Velasco, 2008). Este neurotransmisor se sintetiza a partir del triptófano y tras el primer paso de hidroxilación a través de la enzima triptófano hidroxilasa (triptófano-5-monooxigenasa), se genera 5-hidroxitriptófano, que se descarboxila de forma veloz a 5-HT mediante la descarboxilasa de los aminoácidos aromáticos (Artigas, 1997).

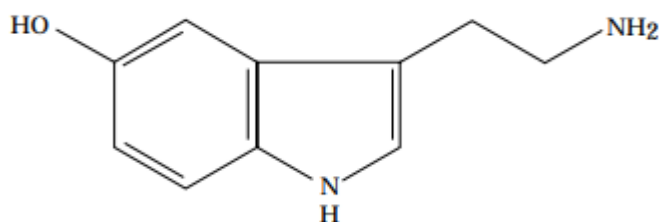


Figura 1. Estructura química de la serotonina (Contreras Carreto y Adame, 2005).

Debido a la gran cantidad de vías y receptores serotoninérgicos que existen, la serotonina se encuentra implicada en multitud de funciones: (1) Secreción hormonal, donde estimula la producción de hormona del crecimiento, factor liberador de corticotropina o cortisol; (2) Control de la temperatura, aumentándola a través de receptores 5-HT₂ y

reduciéndola a través de receptores 5-HT1A; (3) Actividad sexual, la cual se inhibe incrementando el tono serotoninérgico, y por último (4) Control de la percepción y el estado de ánimo (Artigas, 1997). En cuanto a sus receptores, se conocen 4 subtipos. En primer lugar, los receptores 5-HT1 (subdividido a su vez en A, B, C, D, E, F, P y S), localizados en los cuerpos neuronales y encargados de regular la liberación de serotonina a nivel presináptico o actuando de forma inhibitoria a nivel postsináptico. Por otro lado, los receptores 5-HT2, ubicados a nivel postsináptico, y cuyo subtipo A es el más estudiado puesto que se relaciona con la agregación plaquetaria y la vasoconstricción del músculo liso. Cabe destacar también los receptores 5-HT3 y 5-HT4 relacionados con el vaciamiento gástrico y la función gastrointestinal (Cortés y Rueda, 2004). Por último, para inactivar la serotonina, ésta es capturada por un mecanismo activo de recaptación además de ser inactivada por MAO para generar así ácido 5- hidroxiindolacético (5-HIAA), siendo éste el principal metabolito urinario de la serotonina (Portilla, Luque, Quiala, Ortega, Prats, Pérez y Luque, 2006). Además de una deficiencia en los niveles de serotonina a nivel central y periférico, se ha demostrado una predisposición a sufrir depresión mayor asociada con alteraciones en la actividad presináptica serotoninérgica y alteraciones relevantes en los receptores postsinápticos 5-HT2 y 5-HT1A, incluyendo un aumento en la afinidad y número de receptores postsinápticos tipo 5-HT2, así como una desensibilización y regulación a la baja de los receptores 5-HT1A postsinápticos (Zandio, Ferrín y Cuesta, 2002).

Por su parte, la dopamina es el transmisor catecolaminérgico por excelencia del sistema nervioso central, estando implicada en multitud de funciones como la afectividad o la actividad locomotora, mientras que en el sistema nervioso periférico se relaciona con la modulación renal y cardíaca o el tono vascular. La síntesis de la dopamina comienza con la hidroxilación del aminoácido L-tirosina, y gracias a la acción de la tirosina hidroxilasa se forma la L-Dopa (L-3,4-dihidroxifenilalanina) para finalmente generar la dopamina tras la acción del piridoxal fosfato y la descarboxilasa de aminoácidos aromáticos (Bahena-Trujillo, Flores y Arias-Montaño, 2000).

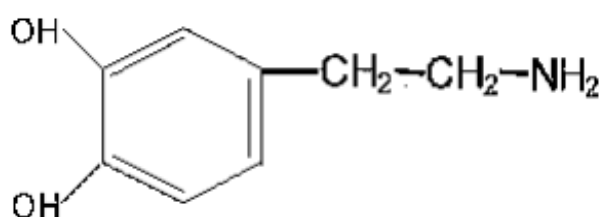


Figura 2. Estructura química de la dopamina (Bahena-Trujillo et al, 2000).

En cuanto a sus receptores, forman parte de la familia de receptores que se unen a proteínas G. Existen 5 subtipos de receptores dopaminérgicos divididos en dos grupos llamados D1 (subtipos D1 y D5) y D2 (subtipos D2, D3 y D4). La familia D1 favorece la producción de AMPc gracias a la estimulación de la enzima adenilil ciclasa, mientras que el grupo D2 realiza la función inhibitoria (Bahena-Trujillo et al, 2000). Siguiendo con las vías dopaminérgicas, cabe destacar la existencia de 4 vías diferentes: (1) Vía mesolímbica, que se encarga de unir el área tegmental ventral con el núcleo accumbens; (2) Vía mesocortical, que se encarga de conectar el área tegmental ventral con la corteza prefrontal y límbica; (3) Vía nigroestriada, la cual proyecta desde la sustancia negra a los ganglios basales e interviene principalmente en el movimiento y (4) Vía tuberoinfundibular, conectando la glándula pituitaria con el hipotálamo, cuya función principal es controlar la secreción de prolactina (Artigas-Pallarés, 2004). Se ha demostrado que una disminución de la actividad dopaminérgica se relaciona con síntomas como pérdida de interés, apatía y anhedonia, por lo tanto, la disfunción de las vías mesocorticolímbicas de la dopamina conllevan un aumento de dichos síntomas observados en la depresión (Goodale, 2007). Para finalizar, la inactivación de la dopamina comienza con la metabolización a H₂O₂ y 3,4-dihidroxifenilacetaldehído, gracias a la acción de la monoamino oxidasa A. A continuación, el aldehído se inactiva por reducción a 3,4-dihidroxifeniletanol (DOPET) o por oxidación al ácido-3,4-dihidroxifenilacético (DOPAC), por la acción del alcohol deshidrogenasa o del aldehído deshidrogenasa, respectivamente. A su vez, DOPET se transforma en DOPAC y es expulsado de la terminal dopaminérgica para ser convertido en ácido homovanílico a través de la catecol-O-metiltransferasa (Avila-Rojas y Pérez-Neri, 2018).

Por último, la noradrenalina es un neurotransmisor localizado en las neuronas del locus coeruleus relacionada con funciones como la motivación, el nivel de conciencia o el estado de vigilia y alerta. Las neuronas noradrenérgicas proyectan desde el locus coeruleus hasta el hipotálamo, la amígdala, el hipocampo y la corteza cerebral. En cuanto a la síntesis de este neurotransmisor, ésta se realiza a partir del aminoácido fenilalanina, el cual es convertido en tirosina gracias a la acción de la enzima fenilalanina hidroxilasa y el cofactor pteridina. La tirosina se convierte en dopa gracias a la tirosina hidroxilasa y la presencia del ion ferroso, de oxígeno y del cofactor tetrahydropteridina. De este modo, la dopa pierde un átomo de carbono debido a la acción de la dopa decarboxilasa y es transformada en dopamina, que por acción de la dopamina beta hidroxilasa en presencia de cobre, oxígeno y fosfato ascórbico se convierte en la noradrenalina. (Vargas, 2000).

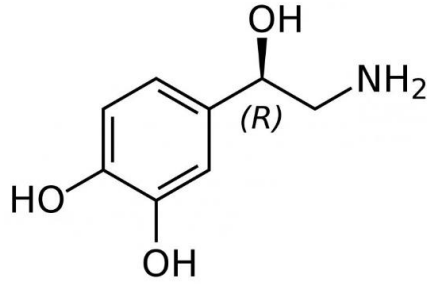


Figura 3. Estructura química de la noradrenalina. Psicología y Mente (2014).

Noradrenalina (neurotransmisor): definición y funciones.

Los receptores de noradrenalina pueden ser de dos tipos: alfa y beta. Comenzando por los alfa, los receptores alfa-1 son excitadores y se encuentran en el cerebro, en las fibras musculares lisas vasculares e intestinales, y en el músculo cardíaco. Una vez que se estimulan se produce un incremento de calcio intracelular y una activación de la vía del fosfatidil inositol. En cambio, los receptores alfa-2 son inhibitorios y su estimulación genera una inhibición de la vía del AMPc y de la activación de los canales de calcio. Los receptores beta se clasifican en tres subtipos, y su acción excitadora o inhibitoria emplea la vía del AMPc. (Vargas, 2000). En cuanto a su inactivación, la noradrenalina se metaboliza por metilación y oxidación hasta conseguir productos inactivos. Tienen lugar dos reacciones, la primera catalizada gracias a la monoaminoxidasa (MAO) y la segunda gracias a la catecol-o-metil transferasa (COMT) (Portilla et al., 2006).

Por lo tanto, la influencia de estos tres neurotransmisores es claramente significativa en el desarrollo de los trastornos depresivos tal y como se muestra en el siguiente esquema:

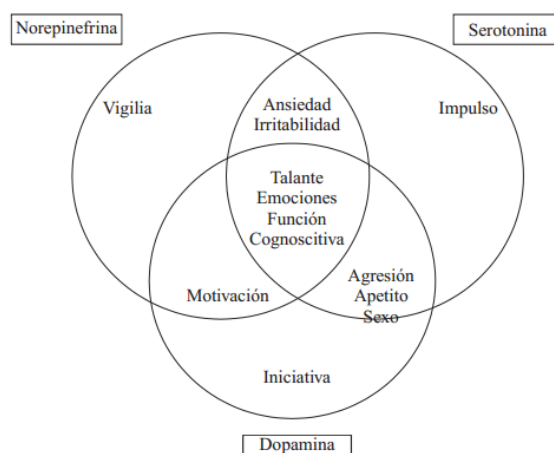


Figura 4. Influencia de neurotransmisores en depresión (Guadarrama et al, 2006)

Al margen de las alteraciones neuroquímicas, la depresión también se ha relacionado con importantes alteraciones hormonales, incluyendo las que afectan a la hormona liberadora de tirotropina, el factor liberador de corticotropina (CRF), el factor liberador de la hormona de crecimiento, o la somatostatina, entre otras. Cabe destacar en este contexto el papel de la CRF, dado que se localiza en el locus coeruleus y el rafe, centros productores de noradrenalina y de serotonina, respectivamente. En estas regiones la CRF actúa modulando dichos sistemas monoaminérgicos, los cuales tienen una gran implicación en la depresión (Navas y Zapata, 2009).

El eje hipotálamo-hipófisis-adrenal también sufre cambios asociados con la depresión crónica, tal y como demuestran los estudios realizados con resonancia magnética nuclear y con tomografía computarizada. Estos estudios muestran un aumento en el volumen de las glándulas suprarrenales y de la hipófisis, lo cual se ha relacionado con la hiperactividad de dicho eje, debido a la hipersecreción de CRF por falta de retroalimentación negativa. Todo esto puede afectar a estructuras cerebrales como el hipocampo, siendo éste fundamental para regular el funcionamiento del eje HPA (Navas y Zapata, 2009). Tal y como se ha descrito, la depresión se relaciona con hipersecreción de CRF, lo cual tiene como consecuencia un incremento en la secreción de ACTH y de cortisol. Esta hipercortisolemia, a su vez, generaría una disfunción en los receptores de glucocorticoides, los que experimentarían una regulación a la baja, permaneciendo alterados e impidiendo al hipocampo realizar su función inhibitoria sobre el eje (Silva, 2002).

Todo ello conlleva que las personas que padecen depresión sufran anomalías tanto estructurales como funcionales en el cerebro. Destaca en este sentido la reducción del volumen del hipocampo, si bien se han descrito anomalías también en la amígdala y la corteza prefrontal (Meyer y Quenzer, 2005). Estas alteraciones se relacionan con atrofia y pérdida neuronal, lo que provoca importantes cambios funcionales en estas estructuras que se manifiestan en funciones cognitivas como la memoria o la función ejecutiva, entre otras (Gerhard et al., 2016). Un ejemplo de estas alteraciones funcionales lo encontramos en un estudio reciente llevado a cabo con 30 personas que habían sufrido un episodio depresivo. Este estudio halló una asimetría hemisférica derecha-izquierda, y una reducción en el volumen del hipocampo en comparación con los sujetos controles (Villa y González, 2012). También se han descrito alteraciones en el volumen amigdalino, estando estas alteraciones relacionadas con el uso (o no) de tratamiento farmacológico (Hamilton et al., 2008). Por último, otros estudios realizados con resonancia magnética nuclear muestran una asociación entre depresión y corteza prefrontal: los sujetos depresivos muestran una reducción del 32%

en el volumen de la corteza orbitofrontal comparados con el grupo control, así como una disminución de la densidad glial y del tamaño neuronal en la sexta capa de la corteza del cíngulo anterior (Villa y González, 2012).

Para finalizar, debemos mencionar los posibles tratamientos que existen en la actualidad para hacer frente a la depresión.

En primer lugar, los antidepresivos tricíclicos son fármacos que inhiben la recaptación de serotonina, norepinefrina y dopamina, un mecanismo de acción que se relaciona con su eficacia terapéutica. Sin embargo, estos fármacos también bloquean receptores colinérgicos muscarínicos, alfa 1 adrenérgicos e histamínicos H1, lo cual se asocia con una gran variedad de efectos secundarios (aumento de peso, sedación, hipotensión, sequedad de boca, embotamiento mental). El tratamiento crónico con estas sustancias provoca mecanismos adaptativos que parecen ser responsables de la mejoría clínica, como la regulación a la baja de los receptores noradrenérgicos y serotoninérgicos. En cuanto a su uso clínico, suelen emplearse para hacer frente a depresiones severas, depresiones resistentes a agentes serotoninérgicos selectivos, y cuadros mixtos ansiedad-depresión (Heerlein, 2002). Cabe destacar junto a los antidepresivos tricíclicos a los IMAOS, cuyo origen empezó con la observación del efecto euforizante en pacientes de la isoniazida y la iproniazida, pero fueron finalmente sustituidas por fármacos con potencial inhibidor de la MAO mayor como la tranilcipromina, debido a sus efectos adversos. Así, los IMAOS y los antidepresivos tricíclicos se mantuvieron durante tres décadas hasta la aparición de los primeros inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (Sánchez, 2013).

Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (fluoxetina, paroxetina, sertralina, escitalopram y fluvoxamina) fueron desarrollados para contrarrestar los efectos adversos de los antidepresivos tricíclicos. Su mecanismo de acción se relaciona con el bloqueo agudo de la recaptación de serotonina, lo cual aumenta la disponibilidad del neurotransmisor en el espacio sináptico. A largo plazo, este mecanismo promueve la regulación a la baja de los autorreceptores 5-HT1A, favoreciendo la normalización de la función serotoninérgica. Estos fármacos se han empleados en multitud de trastornos psicológicos además de la depresión, incluyendo las alteraciones en la conducta alimentaria o los problemas de control de impulsos (Heerlein, 2002). Sin embargo, también presentan efectos secundarios específicos relacionados con distintos sistemas del organismo como náuseas, vómitos, alteraciones hepáticas, cefaleas, mareos, agitación, ansiedad, ataques de pánico, disfunción sexual, palpitaciones, vasodilatación o disnea, entre otras (Pérez, Speranza, Tamosiunas y Ormaechea, 2016).

Por su parte, los inhibidores selectivos de la recaptación de noradrenalina también son de utilidad para el tratamiento contra la depresión, siendo su mayor representante la reboxetina. Su uso crónico afecta a la expresión de los receptores adrenérgicos alfa y beta, así como a sus mecanismos moleculares asociados, normalizando a largo plazo la función noradrenérgica con menos efectos secundarios que los antidepresivos clásicos (Vargas, 2000).

Por último, cabe destacar fármacos de aparición más reciente, como los inhibidores duales de la recaptación de serotonina y noradrenalina (venlafaxina), los antagonistas alfa₂ adrenérgicos (mirtazapina), los inhibidores de la recaptación de dopamina y noradrenalina (bupropión), o los inhibidores de la recaptación de serotonina que antagonizan también a los receptores 5-HT₂ (trazodona) (Sánchez, 2013).

Todos los tratamientos descritos en esta revisión requieren de un tratamiento continuado de al menos dos semanas para producir mejoría clínica. Además, muchos de ellos provocan importantes efectos secundarios, y en algunos estudios su eficacia clínica real ha sido puesta en duda. Todo ello pone de manifiesto la necesidad de avanzar en la investigación de nuevos tratamientos farmacológicos para la depresión. En este contexto cobra especial relevancia la ketamina, como se revisa a continuación.

2.2. La ketamina como fármaco antidepresivo.

La ketamina es un fármaco cuya estructura química es la siguiente:

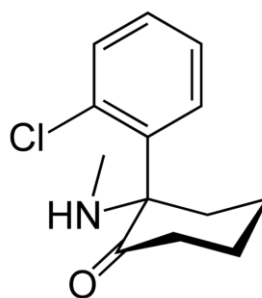


Figura 5. Estructura química de la ketamina (SOM.NIT, 1999). *Ketamina*.

Su nombre científico es clorhidrato de 2-(O-clorofenil)-2-metilamino ciclohexanona, y fue sintetizado por primera vez por Calvin Steven en 1963, cuando buscaba un medicamento anestésico más seguro que la fenciclidina. El uso de ketamina como anestésico fue aprobado en 1970, de la mano de los trabajos realizados por el Dr. Domino. Pronto se constató, sin embargo, que algunas personas abusaban de la droga para contrarrestar el malestar generado por la depresión, al mismo tiempo que se describieron cuadros de abuso asociados con su uso

recreativo como sustancia alucinógena (Kraus, Wasserman, Henter, Acevedo-Díaz, Kadriu, y Zarate Jr, 2019).

Comenzando con la farmacocinética, una de las principales ventajas que presenta la ketamina es su gran velocidad de absorción a través de diferentes vías de administración, incluyendo la intramuscular, transdérmica, intranasal, rectal, epidural o incluso intravenosa (Cruz et al., 2009). La vía intramuscular, por ejemplo, consigue una biodisponibilidad del 90-93% y una concentración plasmática máxima a los diez minutos de su inyección, mientras que por vía epidural se alcanza un valor del 77% (López-Millán y Sánchez-Blanco, 2007; Royo-Isach, Magrané, Domingo y Cortés, 2004). La absorción por vía oral no es tan eficaz debido a un importante metabolismo de primer paso que disminuye significativamente su biodisponibilidad.

La ketamina tiene importantes efectos farmacológicos, que afectan a muchas partes del organismo. En primer lugar, es capaz de estimular el sistema cardiovascular incrementando la presión arterial, la frecuencia cardíaca o la resistencia vascular pulmonar. Además, actúa sobre el sistema respiratorio provocando una depresión respiratoria, ya que genera un patrón alternando periodos de apnea y periodos de aumento ventilatorio. La ketamina es muy positiva en este sistema puesto que es la única capaz de mantener el tono muscular del diafragma y de los músculos esqueléticos, pero además contrarresta los efectos broncoconstrictores de la histamina y relaja el músculo liso bronquial. Por último, cabe destacar el sistema nervioso central. El clorhidrato de ketamina es uno de los anestésicos intravenosos más importantes, puesto que es capaz de generar un estado anestésico llamado “anestesia disociativa”. Ésta hace referencia a un estado anestésico caracterizado por una disfunción funcional y electrofisiológica entre los sistemas talamoneocortical y límbico muy similar al estado de trance. Sin embargo, este fármaco puede producir en ocasiones convulsiones, y expertos como Kayama y Iwama (1972) concluyeron que la pérdida de conciencia que sufre el paciente cuando se encuentra anestesiado con ketamina surge de la actividad convulsiva reflejada en el electroencefalograma (Cruz et al., 2009).

Como consecuencia de dichos efectos anestésicos, el uso de la ketamina fue aprobado en 1970 y en la actualidad se encuentra dentro de la lista de medicamentos fundamentales de la OMS. Se trata de uno de los anestésicos más utilizados tanto en veterinaria como en niños. Sin embargo, tiene un gran potencial de abuso y genera dependencia tanto física como psicológica. En estudios clínicos con humanos, la ketamina se ha utilizado para el trastorno de estrés postraumático, el trastorno obsesivo compulsivo, y la ideación suicida, si bien su uso en el tratamiento del trastorno depresivo mayor ha sido el más investigado. En el año 2000,

Berman y su grupo demostraron esta eficacia de la ketamina a través de un diseño cruzado aleatorio controlado con placebo. El experimento consistió en administrar por vía intravenosa 0,5 mg/kg de ketamina (grupo experimental) o solución salina (grupo control), invirtiendo a la semana siguiente los tratamientos. Los efectos antidepresivos de la ketamina se constataron a las 4 horas de su administración, alcanzando su punto máximo a las 72 horas; los efectos perduraron 1 o 2 semanas (Kraus et al., 2019). Estudios posteriores han demostrado también que, a diferencia de los antidepresivos convencionales, la ketamina produce una rápida mejoría de los síntomas depresivos, debido al aumento de las conexiones sinápticas que se observa en la corteza prefrontal, un efecto que parece reducir las consecuencias negativas del estrés (Gerhard et al., 2016).

¿Cómo produce la ketamina estos efectos neuroconductuales? Existen varias teorías acerca del mecanismo de acción de la ketamina. En primer lugar, se sabe que este fármaco es un antagonista no competitivo del receptor NMDA de glutamato, actuando en un sitio de unión cercano al canal de calcio conocido como “lugar del PCP” (Navarrete-Zuazo, 2014).

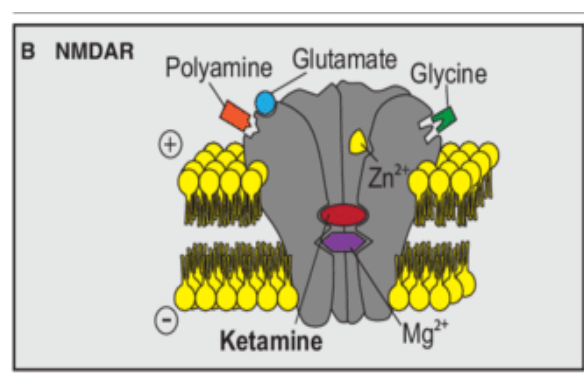


Figura 6. Mecanismo de acción de la ketamina en el receptor NMDA. ResearchGate (2008), *Acute ketamine infusion in rat does not affect in vivo*.

Los receptores NMDA están distribuidos por todo el sistema nervioso central y están muy relacionados con la percepción del dolor. Son de naturaleza ionotrópica y están formados por las subunidades NMDAR1 (NR1), NMDAR2 (NR2) y NMDAR3 (NR3) que unidas crean un canal iónico permeable al Ca^{2+} . Este receptor se activa gracias a la unión de dos agonistas, la glicina y el glutamato y por ello se les considera co-agonistas del receptor NMDA. Además, el R-NMDA se caracteriza por su facilidad al bloqueo por Mg^{2+} extracelular y su sensibilidad al voltaje, debido a que cuando se despolariza la membrana celular disminuye la afinidad del sitio de unión por el Mg^{2+} y se elimina el bloqueo, pero también se caracteriza

por su alta permeabilidad a Ca^{2+} . Las subunidades NR1 y NR2 cuentan con dos sitios de unión para el glutamato y dos para la glicina en cada uno de ellos, pero además de éstas, en la región extracelular de NR2 existen zonas de unión para ligandos endógenos que llevan a cabo una acción reguladora de la actividad del R-NMDA ya que permiten la reducción o el aumento de calcio (Flores-Soto, Chaparro-Huerta, Escoto-Delgadillo, Vazquez-Valls, González-Castañeda y Beas-Zarate, 2012). Sin embargo, la ketamina no lleva a cabo su acción en ninguno de estos dos lugares de reconocimiento, sino que presenta afinidad por el sitio de la fenciclidina (PCP) en el canal iónico relacionado con el R-NMDA, significativamente mayor que otros antagonistas no competitivos de los receptores NMDA como dextrometorfano o amantadina, y de este modo ejerce un efecto de bloqueo impidiendo así la apertura de los canales (Neira y Ortega, 2004).

La ketamina no sólo actúa en el receptor NMDA, sino que también interactúa con sitios de unión localizados en receptores colinérgicos muscarínicos y nicotínicos, y también en receptores GABAérgicos, actuando sobre los primeros de forma inhibitoria y potenciando la acción del GABA (Mion y Villevieille, 2013). La ketamina parece interactuar igualmente con el receptor AMPA glutamatérgico y con el D2 dopaminérgico, siendo además un agonista débil de los receptores opioides kappa, delta y mu, lo cual explicaría sus efectos analgésicos (Kraus et al., 2019).

Sobre la base de estos efectos, el mecanismo antidepresivo de la ketamina ha sido explicado del modo que se describe a continuación. En primer lugar, el antagonismo del receptor NMDA en las interneuronas corticales gabaérgicas libera la inhibición tónica de las neuronas piramidales excitadoras (glutamatérgicas) para aumentar así la liberación de glutamato sináptico. En segundo lugar, como los receptores de NMDA postsinápticos se bloquean, el glutamato sináptico se desplaza y une a los receptores glutamatérgicos tipo AMPA. Dicha unión desencadena una serie de cascadas intracelulares en la neurona postsináptica, activando sistemas de segundos mensajeros. La consecuencia más relevante de esta activación es el aumento en los niveles del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), lo que promueve la neurogénesis y el crecimiento de espinas dendríticas. También parece activarse la cascada de señalización mediada por la proteinkinasa mTOR, lo que también contribuye al aumento en la densidad de espinas dendríticas y en la actividad sináptica, y a la modificación de proteínas sinápticas, todos ellos mecanismos moleculares responsables del efecto antidepresivo de la ketamina (Zarate JR y Niciu, 2015).

Como ha quedado patente en esta introducción, la depresión ha evolucionado a lo largo del tiempo en diferentes aspectos como su definición, criterios diagnósticos,

comprensión de su etiología y aproximaciones terapéuticas para hacerle frente. Dentro del amplio campo de tratamientos farmacológicos destaca sin lugar a dudas la ketamina, que ha resultado ser uno de los grandes descubrimientos recientes en el área del tratamiento farmacológico de este trastorno, debido a sus rápidos efectos en comparación con la medicación tradicional, y a la ausencia (aparente) de efectos terapéuticos. Sin embargo, conocer a fondo la utilidad de este fármaco en la terapia contra la depresión requiere de más investigación sistemática en animales y en seres humanos. Es en este contexto donde se justifica el presente TFG.

3. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

El objetivo general del presente TFG es conocer la eficacia clínica de la ketamina en el tratamiento de la depresión a través de la revisión de estudios científicos dirigidos a tal fin. Este objetivo general se desglosa en los siguientes objetivos específicos:

- Identificar estudios clínicos recientes que haya analizado el efecto de la ketamina en el trastorno depresivo utilizando una metodología experimental.
- Describir las características de estos estudios, incluyendo la descripción de la muestra, diseño experimental, dosis del fármaco, herramientas de evaluación, y resultados, entre otros.
- Analizar la evidencia empírica recabada para concluir si la ketamina puede ser de utilidad en el tratamiento de la depresión.
- Identificar las posibles limitaciones de los estudios revisados y ofrecer distintas mejoras para estudios futuros.

4. METODOLOGÍA

4.1. Criterios de inclusión y exclusión

Para llevar a cabo la presente revisión sistemática se procedió a realizar una búsqueda de diferentes estudios experimentales realizados con humanos donde se evidenciara el efecto de la ketamina en sujetos con trastornos depresivos. Para la selección de los artículos que forman parte de este trabajo se emplearon los siguientes criterios de inclusión:

- Artículos que realicen ensayos clínicos con ketamina en sujetos que presenten cualquier trastorno depresivo, incluida la depresión bipolar I o II.
- Artículos que utilicen solamente humanos como sujetos experimentales.
- Estudios que presenten un grupo control tratado con placebo, de doble ciego y que empleen pruebas objetivas para medir la depresión.

- Artículos con acceso libre y gratuito al texto completo.
- Publicaciones tanto en inglés como en castellano.
- Trabajos publicados desde el año 2015 hasta la actualidad.

En cuanto a los criterios de exclusión, no serán revisados estudios que no cumplan alguno de los siguientes criterios:

- Trabajos publicados antes de 2015.
- Publicaciones sin acceso libre.
- Artículos que empleen animales como sujetos experimentales.

4.2. Bases de datos consultadas y palabras claves.

Para escoger los diferentes estudios experimentales que conforman la presente revisión sistemática se emplearon las siguientes bases de datos: ScienceDirect, Scopus, Psycinfo y PubMed (véase anexo 1).

Se utilizaron diferentes palabras clave: “Depression”, “Ketamine”, “Clinical Trial” y “Placebo”. En todas las bases de datos empleadas se utilizaron los operadores booleanos AND y OR para conseguir el nexo entre todas las palabras clave. Dichas palabras clave se combinaron de la siguiente forma para realizar la búsqueda (véase anexo 2):

- Depression AND Ketamine.
- Depression AND Ketamine AND Placebo.
- Depression AND Ketamine AND Clinical Trial

El procedimiento de búsqueda llevado a cabo con dichas palabras clave en cada una de las bases de datos queda ilustrado en el anexo 2. Dicho proceso sistemático fue el siguiente: al introducir por primera vez las palabras clave en las bases de datos se recogieron un total de 284 estudios, de los cuales fueron seleccionados 19 tras leer el título de cada uno de ellos. Una vez acabada esta parte, se procedió a leer los resúmenes de cada uno de los estudios elegidos, y tras esto el número de trabajos se redujo a 15, de los cuales 3 estaban repetidos en distintas bases de datos. Finalmente, a través de dicha búsqueda y empleando el proceso descrito se seleccionaron 11 publicaciones mediante las cual se pone de manifiesto la relación existente entre los trastornos depresivos y la ketamina. En las siguientes páginas se presentan los estudios seleccionados.

5. DESARROLLO DE LA REVISIÓN

A continuación, se presenta la revisión de los distintos estudios seleccionados, los cuales pueden ser consultados de forma resumida en la Tabla 1 en la sección de anexos.

El primer estudio analizado fue llevado a cabo por Saligan, Luckenbaugh, Slonena, Machado-Vieira y Zarate Jr (2016). El objetivo principal fue evaluar los efectos de la ketamina sobre la fatiga en pacientes depresivos resistentes al tratamiento. El estudio se caracterizó por ser de doble ciego, controlado con placebo, aleatorizado y por tener como participantes sujetos con depresión bipolar I o II. Recibieron sólo una infusión de clorhidrato de ketamina por vía intravenosa con dosis de 0.5 mg/kg durante 40 minutos, o una solución salina durante 40 minutos (placebo). El estudio se dividió en dos períodos separados por dos semanas. La fatiga fue evaluada a través del Inventario de Fatiga Breve del Instituto Nacional de Salud (NIH-BFI), la Escala de Calificación de Depresión de Hamilton, la Escala de Calificación de Depresión de Montgomery-Åsberg (MADRS), la Escala de Calificación de la Manía de Young (YMRS) y la Guía de Entrevista Estructurada de la Escala de Calificación de Depresión de Hamilton con depresión atípica (SIGH-SAD). Los resultados mostraron que la ketamina disminuyó significativamente la fatiga comparado con el grupo placebo hasta el día 14 a excepción del día 7, y que la mayor diferencia en los efectos antifatiga entre la ketamina y el placebo fue el día 2. Por lo tanto, se demostró que la ketamina mejora rápidamente la fatiga comparado con el placebo en pacientes con depresión bipolar resistente al tratamiento.

El segundo estudio examinado fue realizado por Singh, Fedgchin, Daly, De Boer, Cooper, Lim y Kurian (2016). Estos autores analizaron la eficacia de inyecciones intravenosas de ketamina en pacientes con depresión resistente al tratamiento. El estudio se caracteriza por ser de doble ciego, aleatorizado, con grupo paralelo y controlado con placebo, incluyendo a mujeres y hombres de edades comprendidas entre 18 y 64 años como sujetos experimentales. Para la evaluación de los participantes se utilizó la Escala de Calificación de Depresión de Montgomery-Åsberg (MADRS), la Escala Psiquiátrica Breve de Síntomas Positivos (BPRS+) y la Escala de Estados Disociativos (CADSS). El estudio se realizó en varias fases: (1) una fase de evaluación de hasta 4 semanas; (2) fase de tratamiento de doble ciego (4 semanas); (3) fase optativa de tratamiento abierto (2 semanas), para poder recibir dosis de ketamina extra en caso de interrumpir el estudio en un momento específico; y (4) seguimiento en ausencia de ketamina (3 semanas). A lo largo de la fase de doble ciego, los sujetos fueron aleatorizados en una relación 1:1:1:1 a uno de los 4 grupos de tratamiento: ketamina por vía intravenosa (0.5 mg/kg) dos o tres veces por semana o placebo por vía intravenosa (0.9% de cloruro de sodio por inyección) dos o tres veces semanales, siempre suministrados durante un periodo de 40

minutos. Dichos fármacos fueron administrados los días 1, 4, 8, 11, 15, 18, 22 y 25 para el régimen de dos veces por semana, y los días 1, 3, 5, 8, 10, 12, 15, 17, 19, 22, 24 y 26 para el régimen de tres veces por semana. Los sujetos experimentales, investigadores y el personal del estudio desconocían el tratamiento asignado por aleatorización, ya que sólo un farmacéutico fue el encargado de preparar el tratamiento para garantizar el doble ciego. Los sujetos tuvieron que mantenerse en ayunas durante la noche anterior a la administración del tratamiento y hasta 2 horas después del comienzo de la perfusión. Además, fueron dados de alta tras completar el muestreo farmacocinético de sangre (4 o 6 horas después de la inyección, dependiendo de la sesión). A los sujetos que completaron el estudio al menos hasta la sesión 15 en la fase de doble ciego, pero que lo habían interrumpido antes de la visita del día 29 por escasa eficacia, se les permitió intervenir en una fase de tratamiento abierto opcional para recibir ketamina intravenosa (0.5 mg / kg) en la misma dosis de frecuencia durante 2 semanas más. En cuanto a las pruebas empleadas, se evidenciaron ciertos cambios en la puntuación del MADRS: desde el inicio hasta el día 15 se produjo una mejora en ambos grupos de ketamina en comparación con el grupo placebo, pero además, el cambio medio en la puntuación MADRS (última observación en el fase doble ciego llevada adelante) también mejoró desde el inicio hasta el día 29 para ambos grupos de ketamina. Durante la fase optativa de tratamiento, ambos grupos mostraron una mejora en la puntuación media de MADRS comparada con la línea de base. Los resultados obtenidos demostraron que la ketamina, administrada dos o tres veces por semana, mostró efectos antidepresivos durante 15 días.

Otro estudio analizado fue realizado por Singh, Fedgchin, Daly, Xi, Melman, De Bruecker y Drevets (2016), y su objetivo fue examinar la seguridad y la eficacia de la esketamina administrada por vía intravenosa en sujetos con depresión resistente al tratamiento. Se trató de un estudio de doble aleatorización, de doble ciego, multicéntrico y controlado con placebo, donde los sujetos experimentales fueron hombres y mujeres de edades comprendidas entre 18 y 64 años que cumplieran los criterios diagnósticos del DMS-IV-TR para el trastorno depresivo mayor. Para la evaluación de los participantes se utilizó Escala de Calificación de Depresión de Montgomery-Åsberg (MADRS), la Entrevista Internacional de Mini-Neuropsiquiatría, el Cuestionario de Respuesta al Tratamiento Antidepresivo del Hospital General de Massachusetts, y el Inventario de Sintomatología depresiva - clasificado por el médico. El estudio constó de varias etapas: (1) Evaluación (2 semanas); (2) Tratamiento (días 1 al día 7); (3) Post-tratamiento (4 semanas), incluyendo una fase abierta opcional (2 semanas), y (4) seguimiento (2 semanas). En el día 1 de la fase de

tratamiento los sujetos experimentales fueron asignados de forma aleatoria a tres condiciones: 0.20 mg/kg de esketamina; 0.40 mg/kg de esketamina; o placebo (solución salina al 0.9%) durante 40 minutos. El día 4 (segunda dosis) los pacientes que recibieron placebo el día 1 fueron asignados de nuevo de forma aleatoria a esketamina intravenosa (0.20 mg/kg o 0.40 mg/kg), mientras que aquellos que habían recibido esketamina el día 1 (en cualquier dosis) recibieron esketamina 0.40 mg/kg. Finalizada la fase de tratamiento, se dió la opción a los sujetos de hasta cuatro tratamientos abiertos opcionales de esketamina intravenosa 0.40 mg/kg (o menos, 0.20 mg/kg) los días 7, 10, 14 y 17. Por protocolo, si la esketamina intravenosa no era bien tolerada el día 1 o el día 4, la dosis para el tratamiento abierto opcional podría comenzar en 0.30 mg/kg. El Inventario de Sintomatología depresiva - clasificado por el médico mostró que las puntuaciones de 30 ítems estaban en un rango severo para el 80% de los pacientes y en un rango muy severo para el 20% de los pacientes. En un episodio de depresión corriente, el 67% de los pacientes habrían tenido una respuesta inadecuada a al menos dos tratamientos antidepresivos, y el 33% restante de los pacientes habrían tenido una insuficiente respuesta a un tratamiento antidepresivo. Los resultados mostraron que el 97% de los participantes completaron el estudio y se observó un rápido efecto antidepresivo en los sujetos tras 40 minutos de infusión intravenosa de 0,20 mg/kg o de 0,40 mg/kg de esketamina. Los autores concluyeron que la dosis más baja puede permitir una mejor tolerabilidad del fármaco, manteniendo su eficacia.

El cuarto estudio revisado fue llevado a cabo por Gálvez, Nikolin, Ho, Alonzo, Somogyi y Loo (2017), cuyo objetivo fue estudiar los efectos de tratamientos con ketamina en la neuroplasticidad cerebral y la depresión. Dicho estudio contó con 3 sujetos experimentales (2 hombres y 1 mujer, mayores de 18 años) con depresión unipolar durante al menos 4 semanas, los cuales fueron inscritos en un piloto de triple ciego para descubrir los cambios inducidos en la plasticidad, antes y después de recibir tratamiento con ketamina. Para la evaluación clínica de los participantes se empleó la Escala de Calificación de Depresión de Montgomery-Åsberg (MADRS). Los pacientes fueron asignados de forma aleatoria para recibir 8 tratamientos de hidrocloreto de ketamina (100 mg en 10 pulverizaciones) o placebo (4.5 mg de midazolam), ambos administrados por vía intranasal durante un periodo de 4 semanas. El estado de ánimo de los sujetos fue analizado por un evaluador entrenado en el uso del MADRS, ciego a la condición experimental. Se analizó la neuroplasticidad de la corteza motora empleando un paradigma de estimulación asociativa emparejada (PAS) 24 h – 48 h después del tratamiento, que consistió en estimulación nerviosa media repetitiva de baja frecuencia y baja frecuencia combinada con estimulación magnética transcraneal (EMT)

sobre la corteza motora contralateral. Se llevaron a cabo sesiones PAS basales y posteriores al tratamiento a la misma hora del día para cada sujeto. En cuanto al MADRS, solo el sujeto 3 (midazolam) presentó una reducción $\geq 50\%$ en su puntuación desde el inicio después del curso de tratamiento, pero ni el sujeto 1 ni el 2 tuvieron una respuesta clínica significativa después del tratamiento. Cabe destacar la limitación de la muestra en este estudio, ya que tres personas son claramente una muestra demasiado pequeña para explorar la relación entre plasticidad y estado de ánimo. Los resultados mostraron que el sujeto que recibió ketamina presentó un marcado aumento en la plasticidad neural después del tratamiento a diferencia de los que recibieron midazolam. Sin embargo, los cambios de humor no se relacionaron con cambios en la plasticidad neural.

El siguiente estudio fue llevado a cabo por Daly, Singh, Fedgchin, Cooper, Lim, Shelton y Drevets (2018), y su objetivo fue valorar la seguridad, eficacia y la dosis-respuesta del clorhidrato de esketamina intranasal en sujetos con depresión resistente al tratamiento. Se trató de un estudio aleatorizado, controlado con placebo y de doble ciego, y los sujetos fueron adultos con edades entre 20 y 64 años diagnosticados con trastorno depresivo mayor. El estudio se desarrolló en 4 fases: (1) Evaluación, (2) tratamiento (días 1-15) formado por dos periodos de una semana cada uno; (3) tratamiento abierto optativo (días 15-74) con una reducción gradual de la dosis; y (4) seguimiento (8 semanas). Los sujetos fueron asignados aleatoriamente a la condición de placebo intranasal, o a esketamina (28 mg, 56 mg u 84 mg, respectivamente), administrados dos veces por semana (días 1 y 4). Al final de este primer periodo, los sujetos asignados a la condición placebo que mostraron síntomas moderados a severos fueron reasignados de nuevo al azar a las condiciones previamente comentadas; por el contrario, aquellos que presentaron síntomas leves continuaron en la condición placebo hasta el final del estudio. Seguidamente, todos los sujetos tuvieron la opción de incorporarse a la fase opcional, durante la cual recibieron 56 mg de esketamina el primer día de esta fase, 28 mg u 84 mg dos veces por semana durante las dos primeras semanas, una vez a la semana en las tres siguientes, y cada dos semanas en la parte final de esta fase opcional. Como pruebas de evaluación se emplearon la Escala de Calificación de Depresión de Montgomery-Åsberg (MADRS), la Escala de Impresión Clínica Global, y la Escala de Estados Disociativos Administrados por el médico (CADSS). Los resultados de este estudio mostraron una mejora sostenida de los síntomas depresivos a pesar de la disminución de dosis en la fase opcional. Además, un 5% de los sujetos tratados con esketamina en la fase de doble ciego versus grupo placebo, y un 2% durante la fase opcional mostraron efectos secundarios como mareos, dolor de cabeza y síntomas disociativos que obligaron a la interrupción del estudio. Los autores

concluyeron que el efecto antidepresivo de la esketamina intranasal fue de inicio rápido y dosis dependiente, perdurando la respuesta clínica durante más de 2 meses a pesar de reducir la frecuencia y la dosis utilizada.

El sexto estudio fue llevado a cabo por Evans, Szczepanik, Brusché, Park, Nugent y Zarate Jr (2018), y su objetivo fundamental fue evaluar los efectos neuronales potenciales de la ketamina más allá de su eficacia antidepresiva. Se trató de un estudio de doble ciego cruzado controlado con placebo y los sujetos experimentales fueron 33, con edades comprendidas entre 18 y 65 años, y diagnosticados con trastorno depresivo mayor. Se emplearon como medidas de evaluación la Escala de Calificación de Depresión de Montgomery-Åsberg (MADRS), y la Entrevista Clínica Estructurada para el Eje I de Trastornos del DSM-IV, además de Resonancia magnética funcional como técnica de neuroimagen para examinar el efecto de una infusión de ketamina en la red en modo predeterminado (DMN) en reposo a los 2 y 10 días después de una infusión de ketamina en individuos no medicados con trastorno depresivo mayor, así como sujetos control sanos. Los pacientes recibieron una infusión por vía intravenosa de solución salina (placebo), o 0.5 mg/kg de clorhidrato de ketamina durante 40 minutos. Tras dos semanas, los sujetos fueron cruzados y asignados a la condición opuesta. Gracias a la resonancia magnética funcional se encontró que en comparación con el grupo control, la conectividad insular con la DMN se normalizó en sujetos con trastorno depresivo mayor 2 días después de una infusión de ketamina, específicamente en el hemisferio derecho. Pero además, a las pocas horas de la infusión de ketamina, los sujetos con depresión mayor mejoraron de forma significativa sus puntuaciones MADRS, un cambio que se mantuvo en el momento del día 2 cosa que no ocurrió con el grupo placebo. Los resultados mostraron que los cambios de conectividad en la ínsula en sujetos con trastorno depresivo mayor sugieren que la ketamina puede normalizar la interacción entre las distintas redes neuronales.

El séptimo estudio analizado fue realizado por Liebe, Li, Colic, Munk, Sweeney-Reed, Woelfer y Schott (2018). El objetivo principal de este estudio fue evaluar los efectos de la ketamina en el locus coeruleus empleando resonancia magnética funcional en reposo, ya que el locus coeruleus tiene una alta concentración de noradrenalina (neurotransmisor modulado por ketamina) y se atribuye a redes cerebrales asociadas con la depresión. El estudio se caracterizó por ser de doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo y 80 fueron los sujetos experimentales (hombres y mujeres), pero además se empleó la Mini Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional (M.I.N.I., Versión alemana 5.0.0). Dichos sujetos fueron asignados al azar a una infusión por vía intravenosa de 50 ml con 0.5 mg/kg de ketamina o a

una solución salina (placebo) durante más de 40 minutos; 20 minutos después de la infusión se realizó una sesión de resonancia magnética funcional con una duración de 60 minutos. Los resultados evidenciaron una relación significativa entre el tiempo y el fármaco, pero además se evidenciaron cambios agudos en estado de reposo de la conectividad funcional tras la administración de ketamina en el nodo central de la vía noradrenérgica.

Otro estudio fue realizado por Mashour, Abdallah, Pryor, El-Gabalawy, Vlisides, Jacobsohn y PODCAST Research Group (2018). Su objetivo fue comprobar si la ketamina administrada por vía intravenosa durante una operación previene o mitiga los síntomas depresivos postoperatorios en pacientes con cirugía. Los sujetos experimentales debían tener 60 años como criterio de inclusión y someterse a una operación cardíaca abierta mayor o cirugías no cardíacas bajo anestesia general. Los pacientes fueron aleatorizados en grupos de 15 (1:1:1) y dicha asignación se ocultó a los propios pacientes, a los médicos anestesiistas, al equipo del estudio y a otro personal de la prueba para mantener el proceso de doble ciego. Tras la inducción de anestesia general y antes de la incisión quirúrgica se inyectó una dosis de 0.5 mg/kg o 1 mg/kg de ketamina, o bien un volumen equivalente de solución salina normal (placebo) por vía intravenosa durante 40 minutos. Para este estudio se emplearon el Cuestionario Preoperatorio de Salud del Paciente 8 (PHQ-8), y el Índice de Actividades de la Vida Diaria de Barthel. Los resultados mostraron que un 70% de los pacientes mostraron síntomas depresivos, y que dichos síntomas aumentaron en severidad tras la intervención quirúrgica. En este caso, la ketamina no pareció prevenir la depresión postoperatoria o mitigar síntomas depresivos de los pacientes, por lo que la hipótesis planteada en este estudio no se corroboró.

El siguiente estudio realizado por Domany, Bleich-Cohen, Tarrasch, Meidan, Litvak-Lazar, Stoppleman y Sharon (2019) tuvo como principal objetivo valorar la eficacia y seguridad de la administración oral repetida de ketamina en sujetos con depresión resistente al tratamiento. Los sujetos experimentales tenían edades comprendidas entre 18 y 75 años y fueron evaluados a través de la Mini Entrevista Internacional Psiquiátrica (M.I.N.I.) y la Escala de Calificación de Depresión de Montgomery-Åsberg (MADRS). El estudio se caracterizó por ser aleatorizado, emplear el procedimiento de doble ciego, estar controlado con placebo y tener una duración de 21 días con un seguimiento adicional hasta el día 28. En cuanto al régimen de administración del fármaco, se realizó tres veces por semana. Los sujetos fueron asignados aleatoriamente (1:1) al tratamiento activo o al grupo placebo (solución salina). Dicho tratamiento activo consistió en una solución de ketamina de 1 mg/kg adaptada en función de la absorción oral esperada (17-23%) y el peso corporal de cada sujeto

experimental. Durante el periodo de seguimiento, los sujetos fueron preguntados sobre posibles efectos secundarios del tratamiento. El modelo lineal mixto que exploró las diferencias grupales en las puntuaciones del MADRS en el tiempo mostró un efecto de interacción estadísticamente significativo entre la ketamina y el tiempo de medición. Además, se produjo una disminución significativa en los puntajes MADRS en el grupo de ketamina entre la línea de base y todos los otros puntos temporales, incluyendo el día 21. En el grupo control, en cambio solo se observó una reducción significativa a los 40 min después de la administración inicial. Los resultados concluyeron que la ketamina oral repetida conllevó una mejora rápida y persistente de los síntomas depresivos en sujetos con depresión resistente al tratamiento, y fue bien tolerado.

El décimo estudio fue realizado por Fedgchin, Trivedi, Daly, Melkote, Lane, Lim y Ravindran (2019), y tuvo como objetivo principal evaluar la eficacia antidepressiva de la esketamina (enantiómetro S de la ketamina racémica) en pacientes con depresión resistente al tratamiento. Se trató de un estudio aleatorizado, multicéntrico, con control activo y de doble ciego dividido en 3 fases: (1) fase de detección/observación (4 semanas); (2) tratamiento de doble ciego (4 semanas), y seguimiento (24 semanas). Los sujetos experimentales fueron pacientes con depresión resistente al tratamiento de 18 a 64 años, y para evaluar la depresión se utilizaron la Escala de Calificación de Depresión de Montgomery-Åsberg (MADRS) y el Inventario de Sintomatología Depresiva. Los sujetos fueron asignados aleatoriamente a tratamiento con aerosol nasal de esketamina (56 u 84 kg), o bien placebo. Para preservar el procedimiento de doble ciego, se añadió a la solución de placebo un agente amargo que simulaba el sabor de la solución de esketamina. Los sujetos experimentales se autoadministraron las drogas intranasales dos veces por semana durante 4 semanas bajo la supervisión de un miembro del equipo. Las dosis de administraron los días 1, 4, 8, 11, 15, 18, 22 y 28. Para mejorar la tolerabilidad, los sujetos asignados al azar a esketamina (84 mg) empezaron con 56 mg el día 1, aumentándose la dosis progresivamente hasta alcanzar los 84 mg a partir de la sesión 4. Finalmente, se produjo una mejora desde la línea de base en la puntuación total del MADRS que favoreció a ambos grupos de esketamina en comparación con el grupo placebo en todos los puntos de tiempo durante la fase de doble ciego de 4 semanas. Se concluyó que el efecto del tratamiento MADRS para ambos grupos de esketamina excedió lo que ha sido considerado clínicamente significativo para los antidepressivos aprobados frente al grupo placebo. Los resultados demostraron que el aerosol nasal de esketamina es un buen antidepressivo de acción rápida para combatir el trastorno depresivo mayor.

El último estudio fue llevado a cabo por Smith-Apeldoorn, Veraart, Kamphuis, Van Asselt, Touw, Aan het Rot y Schoevers (2019). El objetivo principal de este estudio fue investigar los efectos de la administración oral repetida de esketamina en sujetos con depresión resistente al tratamiento. Este estudio se caracterizó por ser aleatorizado y presentar un tratamiento con dos grupos: un grupo de placebo (control) y un grupo de esketamina (intervención). El estudio tuvo una duración total de 10 semanas, 6 de tratamiento y 4 de seguimiento. Todos los sujetos que completaron el estudio tuvieron la opción de extenderlo de forma opcional. Los sujetos experimentales tomaron cápsulas con esketamina tres veces al día durante 42 días consecutivos. Durante los 3 primeros días, las dosis se aumentaron gradualmente de 10 mg (administración 1, día 1) a 30 mg (administración 9, día 3). Durante los 3 últimos días, las dosis disminuyeron gradualmente de 30 mg en la administración 118 (día 40) a 10 mg en la administración 126 (día 42). Por su parte, los sujetos asignados a la condición control cápsulas que contenían microcristalinos de celulosa y estearato de magnesio. Todos los pacientes fueron evaluados antes (al inicio), durante (después de 1, 2 y 4 semanas), y al final (después de 6 semanas) del tratamiento. Además, se llevaron a cabo evaluaciones de seguimiento después de 1 (semana 7), 2 (semana 8) y 4 (semana 10) semanas. Los instrumentos de evaluación utilizados fueron la Escala de Calificación de Depresión de Hamilton (HDRS), la Prueba de Memoria Autobiográfica (AMT) para el funcionamiento cognitivo, la Versión de 5 niveles del EuroQol 5D (EQ-5D-5 L) para la calidad de vida relacionada con la salud, el Cuestionario para Experiencias Psicóticas (QPE), la Escala de Tensión de Disociación (DSS), el Inventario de perturbaciones del sueño de Iowa (ISDI), la Evaluación sistemática para Tratamiento de eventos emergentes (SAFTEE), la Medida holandesa para la cuantificación de la resistencia al tratamiento en la depresión (DM-TRD), el Inventario de cinco factores NEO (NEO-FFI), la Subescala de neuroticismo y la credibilidad/cuestionario de expectativa (CEQ), la Escala gradual de dolor crónico (GCPS), el Inventario de ansiedad de Beck (BAI), y la Prueba de dependencia a la nicotina (FTND). Los resultados encontrados en este estudio concluyeron que, la administración oral de esketamina efectiva y tolerada presenta importantes ventajas sobre la administración intravenosa en pacientes con depresión resistente al tratamiento: a pesar de que el efecto antidepresivo de la ketamina oral comienza horas posteriores a su administración, presenta mayor efectividad que la ketamina intravenosa, además de presentar mejor aplicabilidad y ofrecer la posibilidad de autoadministración.

Una vez llevada a cabo la presente revisión de diferentes estudios experimentales que analizaban la relación entre depresión y ketamina, así como los posibles efectos

antidepresivos de esta última, se concluye que la ketamina efectivamente presenta propiedades potenciales para combatir la depresión, aliviar sus síntomas característicos y mejorar el estado negativo que ésta genera en los humanos. Así, se pudo observar en la mayoría de los estudios revisados que la administración de diversas dosis de ketamina en pacientes con depresión durante un periodo de tiempo determinado generaba efectos antidepresivos en comparación con la administración de solución salina o cloruro de sodio a modo de placebo, cumpliéndose así las hipótesis propuestas. Solamente un estudio revisado no cumplió la hipótesis planteada, puesto que tras la administración de ketamina intravenosa durante una operación quirúrgica los síntomas depresivos no se atenuaron, sino que fueron en aumento tras dicha operación en un 70% de los pacientes. Esto se pudo deber, tal y como mostró el estudio, a que el trabajo fue destinado a evaluar el efecto de la ketamina en los dolores postoperatorios y el delirio, dejando en un segundo plano los síntomas depresivos. Pero además, la ketamina se administró de forma aguda en una sola infusión, antes de la incisión quirúrgica, en lugar de una infusión continua, que suele ser la forma de administración más común en pacientes psiquiátricos. Esta diferencia podría tener un impacto potencial en los efectos neurobiológicos de la ketamina. Asimismo, este estudio pudo tener una muestra demasiado pequeña para poder demostrar efectos clínicos significativos de la ketamina en el ámbito quirúrgico.

Sin embargo, cabe destacar que el resto de estudios también presentan ciertas limitaciones a pesar de cumplir sus hipótesis. Por ejemplo, el pequeño tamaño de algunas muestras también limita las interpretaciones que se pueden extraer, así como el uso únicamente de dos dosis de ketamina, lo que limita la evaluación del rango de dosis completo y la dosificación más óptima. Otra de las limitaciones de los estudios revisados es su extensión, puesto que los estudios con una duración aproximada de 4 a 6 semanas no pueden garantizar por completo si los beneficios clínicos de la ketamina pueden mantenerse en el tiempo. Las técnicas empleadas para la fase de evaluación también presentan limitaciones, como las técnicas de autoinforme, que pueden generar sesgos en comparación con entrevistas semiestructuradas o la evaluación clínica.

En conclusión, a pesar de las posibles limitaciones encontradas en la mayoría de los estudios, se ha comprobado una relación altamente significativa entre la ketamina y los trastornos depresivos, ya que con un tamaño de la muestra adecuada, una duración suficiente y pruebas de evaluación eficaces, los efectos antidepresivos de la ketamina son evidentes.

6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

- American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5*. Arlington (VA): American Psychiatric Association; 2013.
- Artigas, F. (1997). El transportador de serotonina como diana terapéutica. *Revista Digital.CSIC*, 13-19.
- Artigas-Pallarés, J. (2004). Nuevas opciones terapéuticas en el tratamiento del trastorno por déficit de atención/hiperactividad. *Revista de Neurología*, 38(Supl 1), S117-23.
- Avila-Rojas, H., y Pérez-Neri, I. (2018). Dopamina para principiantes. *Archivos de Neurociencias*, 22(1), 55-57.
- Bahena-Trujillo, R., Flores, G., y Arias-Montaña, J. A. (2000). Dopamina: síntesis, liberación y receptores en el Sistema Nervioso Central. *Revista Biomédica*, 11(1), 39-60.
- Biblioteca de Guías de Práctica Clínica del Sistema Nacional de Salud (2002). *Definición, factores de riesgo y diagnóstico de la depresión*. Recuperado de <https://portal.guiasalud.es/egpc/depresion-adulto-definicion/>
- Cardila, F., Martínez, Á. M., Martín, A. B. B., del Carmen Pérez-Fuentes, M., Jurado, M. D. M. M., y Linares, J. J. G. (2015). Prevalencia de la depresión en España: Análisis de los últimos 15 años. *EJIHPE: European Journal of Investigation in Health, Psychology and Education*, 5(2), 267-279.
- Contreras Carreto, N. A., y Adame, L. G. M. (2005). El papel de la serotonina en la dependencia al alcohol. Bases e implicaciones clínicas. *Médica sur*, 12(1), 3-10.
- Cortés, H. M., y Rueda, A. V. (2004). Síndrome serotoninérgico. *MedUNAB*, 7(20), 144-150.
- Cruz, J. M., Giraldo, C. E., Fernández, E. F., y Tovar, O. E. (2009). Farmacología y uso clínico de la ketamina. *CES Medicina Veterinaria y Zootecnia*, 4(1), 68-79.
- Daly, E. J., Singh, J. B., Fedgchin, M., Cooper, K., Lim, P., Shelton, R. C. y Drevets, W. C. (2018). Efficacy and safety of intranasal esketamine adjunctive to oral antidepressant therapy in treatment-resistant depression: a randomized clinical trial. *JAMA psychiatry*, 75(2), 139-148.
- Domany, Y., Bleich-Cohen, M., Tarrasch, R., Meidan, R., Litvak-Lazar, O., Stoppleman, N. y Sharon, H. (2019). Repeated oral ketamine for out-patient treatment of resistant depression: randomised, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept study. *The British Journal of Psychiatry*, 214(1), 20-26.

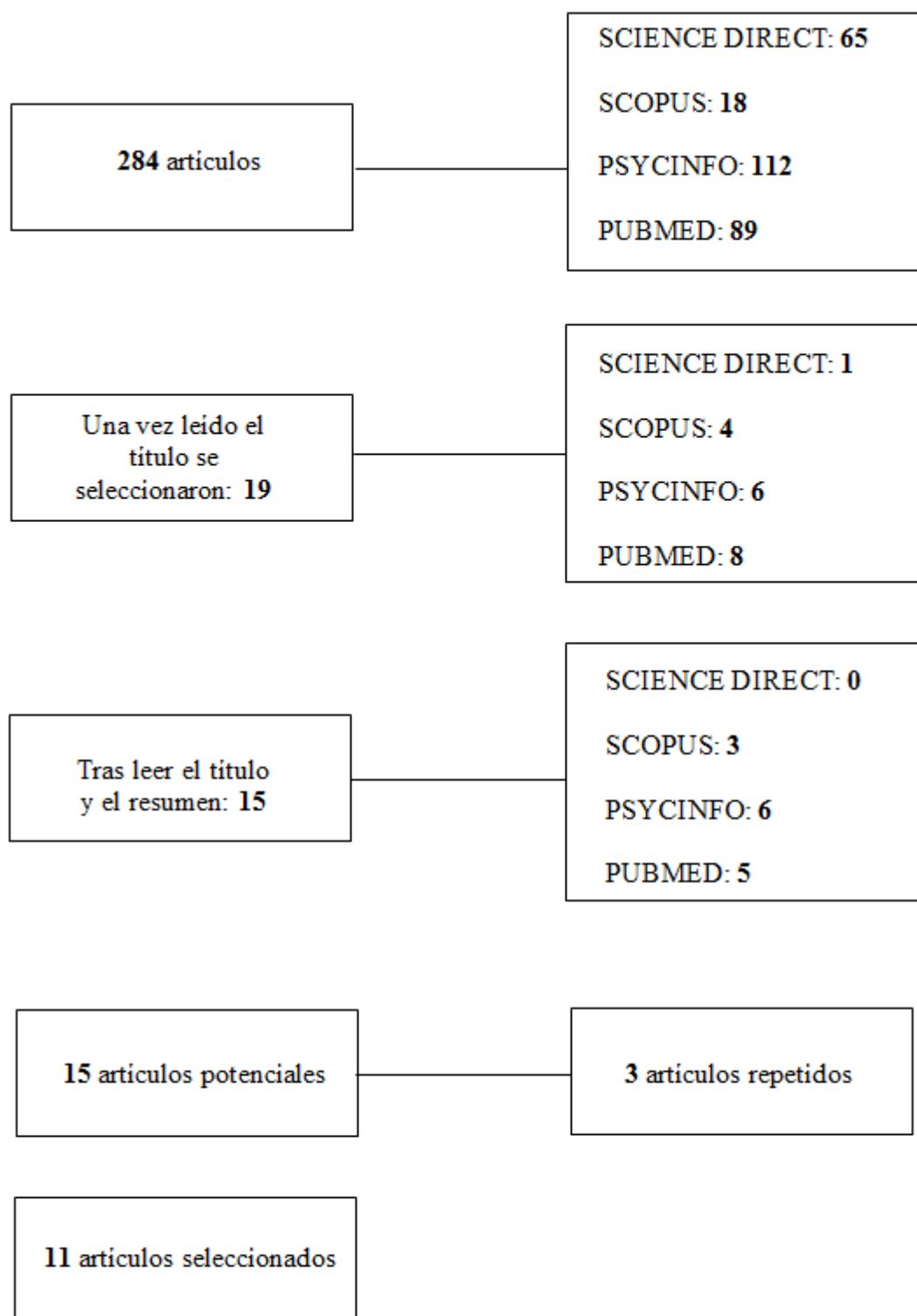
- Evans, J. W., Szczepanik, J., Brusché, N., Park, L. T., Nugent, A. C., y Zarate Jr, C. A. (2018). Default mode connectivity in major depressive disorder measured up to 10 days after ketamine administration. *Biological psychiatry*, 84(8), 582-590.
- Fedgchin, M., Trivedi, M., Daly, E. J., Melkote, R., Lane, R., Lim, P. y Ravindran, A. (2019). Efficacy and safety of fixed-dose esketamine nasal spray combined with a new oral antidepressant in treatment-resistant depression: results of a randomized, double-blind, active-controlled study (TRANSFORM-1). *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 22(10), 616-630.
- Flores-Soto, M. E., Chaparro-Huerta, V., Escoto-Delgadillo, M., Vazquez-Valls, E., González-Castañeda, R. E., y Beas-Zarate, C. (2012). Estructura y función de las subunidades del receptor a glutamato tipo NMDA. *Neurología*, 27(5), 301-310.
- Gálvez, V., Nikolin, S., Ho, K. A., Alonzo, A., Somogyi, A. A., y Loo, C. K. (2017). Increase in PAS-induced neuroplasticity after a treatment course of intranasal ketamine for depression. Report of three cases from a placebo-controlled trial. *Comprehensive psychiatry*, 73, 31-34.
- Gerhard, D. M., Wohleb, E. S., y Duman, R. S. (2016). Emerging treatment mechanisms for depression: focus on glutamate and synaptic plasticity. *Drug discovery today*, 21(3), 454-464.
- Goodale, E. P. (2007). El papel de la norepinefrina y de la dopamina en la depresión. *Revista de Toxicomanías*, 50, 19-22.
- Guadarrama, L., Escobar, A., y Zhang, L. (2006). Bases neuroquímicas y neuroanatómicas de la depresión. *Revista de la Facultad de Medicina UNAM*, 49(2), 66-72.
- Heerlein, A. (2002). Tratamientos farmacológicos antidepressivos. *Revista chilena de neuropsiquiatría*, 40, 21-45.
- Heinze-Martin, G. (1996). La depresión en la práctica diaria. *Gaceta Médica de México*, 132, 443-446.
- Korman, G. P., y Sarudiansky, M. (2011). Modelos teóricos y clínicos para la conceptualización y tratamiento de la depresión. *Subjetividad y procesos cognitivos*, 15(1), 119-145.
- Kraus, C., Wasserman, D., Henter, I. D., Acevedo-Diaz, E., Kadriu, B., y Zarate Jr, C. A. (2019). The influence of ketamine on drug discovery in depression. *Drug discovery today*, 24(10), 2033-2043.
- Liebe, T., Li, M., Colic, L., Munk, M. H., Sweeney-Reed, C. M., Woelfer, M. y Schott, B. H. (2018). Ketamine influences the locus coeruleus norepinephrine network, with a

- dependency on norepinephrine transporter genotype—a placebo controlled fMRI study. *NeuroImage: Clinical*, 20, 715-723.
- López-Millán, J. M., y Sánchez-Blanco, C. (2007). Utilización de ketamina en el tratamiento del dolor agudo y crónico. *Revista de la Sociedad Española del Dolor*, 14(1), 45-65.
- López-Muñoz, F., y González, C. Á. (Eds.). (2006). *Historia de la Psicofarmacología* (Vol. 2). Buenos Aires: Ed. Médica Panamericana.
- Mashour, G. A., Abdallah, A. B., Pryor, K. O., El-Gabalawy, R., Vlisides, P. E., Jacobsohn, E. y PODCAST Research Group. (2018). Intraoperative ketamine for prevention of depressive symptoms after major surgery in older adults: an international, multicentre, double-blind, randomised clinical trial. *British journal of anaesthesia*, 121(5), 1075-1083.
- Meyer, J. S., y Quenzer, L. F. (2005). *Psychopharmacology: Drugs, the brain, and behavior*. New York: Sinauer Associates.
- Mion, G., y Villevieille, T. (2013). Ketamine pharmacology: an update (pharmacodynamics and molecular aspects, recent findings). *CNS neuroscience & therapeutics*, 19(6), 370-380.
- Mitjans, M., y Arias, B. (2012). La genética de la depresión: qué información aportan las nuevas aproximaciones metodológicas. *Actas Españolas de Psiquiatría*, 40(2), 70-83.
- Montes, C. (2004). La depresión y su etiología: Una patología compleja. *Academia Biomédica Digital*, ISSN-e, 1-15.
- Mori, N., y Caballero, J. (2010). Historia natural de la depresión. *Revista peruana de epidemiología*, 14(2), 1-5.
- Navarrete-Zuazo, V. M. (2014). La alternativa de la ketamina. *Revista Mexicana de Anestesiología*, 37(S1), 243-250.
- Navas, C., y Zapata, D. (2009). Aspectos inmunológicos en la depresión. *Revista Venezolana de Oncología*, 21(4), 244-252.
- Neira, F., y Ortega, J. L. (2004). Antagonistas de los receptores glutamatérgicos NMDA en el tratamiento del dolor crónico. *Revista de la Sociedad Española del Dolor*, 11(4), 48-60.
- Pérez, V., Speranza, N., Tamosiunas, G., y Ormaechea, G. (2016). Perfil de riesgo de los antidepressivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS). *Revista Uruguay de Medicina Interna*, 1(3), 25-33.
- Portilla, O. C., Luque, A. C., Quiala, M. T., Ortega, M. F., Prats, R. A. F., Pérez, A. G., y Luque, A. C. (2006). Neurotransmisores. *Revista Información Científica*, 52(4), 1-17.

- Psicología y Mente (2014). *Noradrenalina (neurotransmisor): definición y funciones*. Recuperado de <https://psicologiymente.com/neurociencias/noradrenalina-neurotransmisor>.
- ResearchGate (2008). *Acute ketamine infusion in rat does not affect in vivo*. Recuperado de https://www.researchgate.net/publication/327649498_Acute_Ketamine_Infusion_in_Rat_Does_Not_Affect_In_Vivo_11_CABP688_Binding_to_Metabotropic_Glutamate_Receptor_Subtype_5
- Restrepo-Arango, M., Sánchez-Díaz, E., Vélez-Peláez, M. C., Marín-Cárdenas, J. S., Martínez-Sánchez, L. M., y Gallego-González, D. (2017). Trastorno depresivo mayor: una mirada genética. *Diversitas: Perspectivas en Psicología*, 13(2), 279-294.
- Retamal, P. (1998). *Depresión*. Santiago de Chile: Editorial Universitaria.
- Royo-Isach, J., Magrané, M., Domingo, M., y Cortés, B. (2004). La «keta» (ketamina): del fármaco a la droga de abuso. Clínica biopsicosocial del consumidor y algunas propuestas terapéuticas. *Atención Primaria*, 34(3), 147-151.
- Saligan, L. N., Luckenbaugh, D. A., Slonena, E. E., Machado-Vieira, R., y Zarate Jr, C. A. (2016). An assessment of the anti-fatigue effects of ketamine from a double-blind, placebo-controlled, crossover study in bipolar disorder. *Journal of affective disorders*, 194, 115-119.
- Sánchez, A. J. (2013). Psicofarmacología de la depresión. *CM de Psicobioquímica [Internet]*, 37-51.
- Sánchez, P. T., Sirera, R., Peiró, G., y Palmero, F. (2008). Estrés, depresión, inflamación y dolor. *REME*, 11(28), 1-15.
- Segal, Z. V., Williams, J. M. G., y Teasdale, J. D. (2006). Terapia cognitiva de la depresión basada en la consciencia plena. *Un nuevo abordaje para la prevención de las recaídas*. Bilbao: Desclée de Brouwer.
- Silva, H. (2002). Nuevas perspectivas en la biología de la depresión. *Revista chilena de neuro-psiquiatría*, 40, 9-20.
- Singh, J. B., Fedgchin, M., Daly, E. J., De Boer, P., Cooper, K., Lim, P. y Kurian, B. (2016). A double-blind, randomized, placebo-controlled, dose-frequency study of intravenous ketamine in patients with treatment-resistant depression. *American Journal of Psychiatry*, 173(8), 816-826.
- Singh, J. B., Fedgchin, M., Daly, E., Xi, L., Melman, C., De Bruecker, G. y Drevets, W. C. (2016). Intravenous esketamine in adult treatment-resistant depression: a double-blind,

- double-randomization, placebo-controlled study. *Biological psychiatry*, 80(6), 424-431.
- Smith-Apeldoorn, S. Y., Veraart, J. K., Kamphuis, J., van Asselt, A. D., Touw, D. J., aan het Rot, M., y Schoevers, R. A. (2019). Oral esketamine for treatment-resistant depression: rationale and design of a randomized controlled trial. *BMC psychiatry*, 19(1), 375.
- SOM.NIT (1999). *Ketamina*. Recuperado de <http://www.somnit.org/es/sustancias/ketamina.php>
- Soria Fregozo, C., Pérez Vega, M. I., Flores Soto, M. E., y Feria Velasco, A. I. (2008). Papel de la serotonina en la conducta agresiva. *Revista Mexicana de Neurociencia*, 9(6), 480-489.
- Vargas, J. T. (2000). La Noradrenalina. Su rol en la depresión. *Revista Colombiana de Psiquiatría*, 29(1), 59-73.
- Villa, B. A. D., y González, C. G. (2012). Actualidades en neurobiología de la depresión. *Revista latinoamericana de psiquiatría*, 11(3), 106-115.
- Zandio, M., Ferrín, M., y Cuesta, M. J. (2002). Neurobiología de la depresión. In *Anales del sistema sanitario de Navarra* (Vol. 25, pp. 43-62).
- Zarate JR, C. A., y Niciu, M. J. (2015). Ketamina para la depresión: evidencia, retos y promesa. *Revista Word Psychiatric Association*, 14(3), 348-349.

7. ANEXOS.



ANEXO 1. Diagrama de flujo de los resultados de la búsqueda bibliográfica

Base de datos	Cadena de búsqueda	Resultados
PUBMED	Depression AND Ketamine	59
PUBMED	Depression AND Ketamine AND Placebo	30
PSYCINFO	Depression AND Ketamine	72
PSYCINFO	Depression AND Ketamine AND Placebo	40
SCIENCE DIRECT	Depression AND Ketamine AND Clinical Trial	65
SCOPUS	Depression AND Ketamine AND Clinical Trial	18

ANEXO 2. Proceso de búsqueda en las Bases de Datos.

Año/Autor	Muestra	Fármaco	Pruebas empleadas	Procedimiento	Resulta. signif.
Saligan et al. (2016)	Hombres y mujeres (Depr. Bipolar)	Clorhidrato de ketamina/Solución salina	NIH-BFI, MADRS, YMRS y SIGH-SAD	Doble ciego, Aleatorización y Placebo	SI
Singh et al. (2016)	Hombres y mujeres (18-64 años)	Ketamina/Cloruro de sodio	MADRS, BPRS + y CADS	Doble ciego, Aleatorización y Placebo	SI
Singh et al. (2016)	Hombres y mujeres (18-64 años)	Esketamina/Solución salina	MADRS e Inventario de Sintomatología Depresiva	Doble ciego, Aleatorización y Placebo	SI
Gálvez et al. (2017)	2 hombres y 1 mujer (+ 18 años)	Hidrocloreto de ketamina/Midazolam	MADRS	Triple ciego, Aleatorización y Placebo	SI
Daly et al. (2018)	Hombres y mujeres (20-64 años)	Clorhidrato de esketamina / Placebo	MADRS, Entrevista Clínica y CADSS	Doble ciego, Aleatorización y Placebo	SI
Evans et al. (2018)	Hombres y mujeres (18-65 años)	Clorhidrato de ketamina/Solución salina	MADRS y Entrevista Clínica	Doble ciego, Aleatorización y Placebo	SI
Liebe et al. (2018)	80 sujetos (Hombres y mujeres)	Ketamina / Solución salina	M.I.N.I.	Doble ciego, Aleatorización y Placebo	SI
Mashour et al. (2018)	Hombres y mujeres (60 años)	Ketamina/Solución salina	PHQ-8 e Índice de Barthel	Doble ciego, Aleatorización y Placebo	NO

Domany et al. (2019)	Hombres y mujeres (18-75 años)	Ketamina/Solución salina	MADRS y M.I.N.I.	Doble ciego, Aleatorización y Placebo	SI
Fedgchin et al. (2019)	Hombres y mujeres (18-64 años)	Esketamina/Placebo	MADRS	Doble ciego, Aleatorización y Placebo	SI
Smith-Apeldoorn et al. (2019)	Hombres y mujeres con DRT	Esketamina/Placebo	HDRS, AMT, EQ-5D-5 L, QPE, DSS, ISDI, SAFTEE, DM-TRD, NEO- FFI, CEQ, GCPS, BAI y FTND	Triple ciego, Aleatorización y Placebo	SI

ANEXO 3. Tabla 1. Resumen de los estudios analizados.