

Eduardo Tuta Quintero¹
Angela Acero¹
Mateo León²
Melanie López Zuleta³
Valentina Prieto Fernández³
David Charry¹
Estefanía Collazos¹
Natalia Rojas Sanchez⁴
Andrés Vargas Camacho⁵
Ángel Rodríguez Olarte⁶
Juan Guerrero¹
Juan Pimentel¹

Ketamina para la depresión refractaria: una revisión exploratoria

1. Facultad de Medicina, Universidad de La Sabana, Chía, Colombia
2. Facultad de Medicina, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá, Colombia
3. Facultad de Medicina, Universidad del Norte, Barranquilla, Colombia.
4. Facultad de Medicina, Fundación Universitaria Juan N Corpas, Bogotá, Colombia
5. Programa Medicina Interna, Universidad de Autónoma de Bucaramanga, Colombia.
6. Facultad de Medicina, Universidad del Rosario, Bogotá, Colombia

RESUMEN

Introducción. La ketamina es un anestésico de efecto rápido con propiedades hipnóticas. Además, podría mejorar potencialmente los síntomas afectivos en pacientes con trastorno depresivo refractario.

Objetivo. Explorar la literatura científica disponible hasta el 10 de diciembre de 2021 sobre la eficacia y seguridad de la ketamina en pacientes con trastorno depresivo mayor refractario al tratamiento.

Material y métodos. Revisión exploratoria que incluyó PubMed y Scopus. Se incluyeron registros de ensayos clínicos y publicaciones con datos empíricos en inglés y español.

Resultados. Se incluyeron 31 documentos y 12 registros de ensayos clínicos: estudios clínicos aleatorizados ($n = 19$), estudios clínicos no aleatorizados ($n = 11$) y estudios de cohortes retrospectivos ($n = 1$). La suma de participantes en registros de ensayos clínicos fue de 1,318. Un 58,3 % (7/12) de los registros de ensayos clínicos aún no están reclutando la población de estudio, el 25 % (3/12) son estudios de fase 2 y solo un estudio se encuentra actualmente en la fase cuatro.

Conclusiones. La evidencia apoya el uso de ketamina para el tratamiento de la depresión refractaria. Los efectos adversos son generalmente leves y autolimitados, aunque los efectos adversos más complejos requieren vigilancia por parte de personal experimentado. Son necesarios estudios experimentales que comparen la eficacia y seguridad de la ketamina frente a la terapia electroconvulsiva como tratamiento de primera línea de esta entidad.

Autor corresponsal: Eduardo Andrés Tuta Quintero
Eduardotuqu@unisabana.edu.co
Teléfono 3204954596
Fax 8615555
Dirección: Facultad de medicina edificio H Km 7 autopista Norte. Campus universitario puente del común

Palabras clave. Trastorno depresivo; Tratamiento refractario; Ketamina; Terapia electroconvulsiva.

Actas Esp Psiquiatr 2022;50(3): 144-59

KETAMINE FOR RESISTANT DEPRESSION: A SCOPING REVIEW

ABSTRACT

Introduction. Ketamine is a fast-acting anesthetic with hypnotic properties. Moreover, could potentially improve affective symptoms in patients with refractory depressive disorder. **Objective.** explore the scientific literature available until December 10, 2021, about the efficacy and safety of ketamine in patients with treatment-refractory major depressive disorder. **Material and methods.** Scoping review that included PubMed and Scopus. Records of clinical trials and publications with empirical data in English and Spanish were included.

Results. 31 documents and 12 clinical trial records were included: randomized clinical trials ($n = 19$), non-randomized clinical trials ($n = 11$) and retrospective cohort studies ($n = 1$). The sum of participants in clinical trial registries was 1,318. Some 58.3% (7/12) of the records of clinical trials are not yet recruiting the study population, 25% (3/12) are phase 2 studies and only one study is currently in phase four.

Conclusions. The evidence supports the use of ketamine for the treatment of refractory depression. Adverse effects are generally mild and self-limited, although more complex adverse effects require monitoring by experienced personnel. Experimental studies are needed to compare the efficacy and safety of ketamine versus electroconvulsive therapy as the first-line treatment for this entity.

Keywords. Depressive disorder; Treatment resistant depression; Ketamine; Electroconvulsive therapy.

INTRODUCCIÓN

Los trastornos depresivos tienen una alta prevalencia a nivel mundial e impactan negativamente en la funcionalidad y calidad de vida¹. El trastorno depresivo mayor (TDM) se caracteriza por cambios en las funciones afectivas, cognitivas y neurovegetativas que duran al menos dos semanas². La etiología del TDM es multifactorial e involucra factores genéticos, epigenéticos y ambientales². La fisiopatología está asociada con variaciones bioquímicas y funcionales en áreas específicas del cerebro como la corteza prefrontal dorsolateral y el hipocampo³. Los investigadores han informado una prevalencia de TDM entre el 16 % y el 28,2% en la población general^{1,4}.

El tratamiento del TDM puede ser farmacológico o no farmacológico, y generalmente incluye cambios en el estilo de vida y psicoterapia⁵. A pesar de que actualmente existe un amplio arsenal farmacológico de antidepresivos disponible, el control del TDM no siempre es posible. Más del 50% de los pacientes no responde adecuadamente a los esquemas de tratamiento y alrededor del 30% presenta depresión refractaria o resistente al tratamiento (TDR)⁶. Aunque se han propuesto múltiples definiciones, el consenso actual es una respuesta insuficiente a dos esquemas de fármacos antidepresivos administrados al mismo tiempo a la dosis adecuada, duración y adherencia⁷. Además, se debe descartar el trastorno bipolar u otras enfermedades médicas no psiquiátricas^{8,9}.

La ketamina (2-0-clorofenil-2-metilamino-ciclohexamina) es un fármaco que actúa como antagonista competitivo de la fenciclidina a través del receptor excitatorio del Glutamato N-metil D'Aspartato (NMDA). Se reporta como agente hipnótico, analgésico, antidepresivo y antiinflamatorio¹⁰. La exploración de las propiedades antidepresivas de la ketamina se remonta a la década de 1970. Khorramzadeh y Lotfy¹¹ administraron ketamina intravenosa de 0,2 a 1,0 mg/kg (VI) a 100 pacientes hospitalizados con trastorno depresivo. Los investigadores informaron un impacto favorable al reducir los síntomas depresivos. Zárate y colaboradores¹², reportaron que 17 sujetos diagnosticados con TDR mejoraron sus síntomas depresivos luego de la administración de 0.5 mg/kg de ketamina IV en comparación con sujetos que recibieron placebo dentro de las primeras dos horas posteriores al tratamiento. Veraart y colaboradores¹³, realizaron una revisión sistemática para explorar si la ketamina tiene un perfil de eficacia y seguridad similar a la terapia electroconvulsiva (TEC). Los autores informaron que el tratamiento con ketamina podría abordar los síntomas depresivos en un corto período de tiempo y con menos deterioro cognitivo. Sin embargo, los seis estudios incluidos en esta revisión tenían un tamaño de muestra pequeño, utilizaron diferentes regímenes terapéuticos y el tiempo de

seguimiento de los participantes hizo imposible estudiar los efectos a largo plazo. El objetivo de esta revisión de alcance fue explorar la literatura científica disponible hasta el 10 de diciembre de 2021 sobre la eficacia y seguridad de la ketamina en pacientes con TDR.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una revisión exploratoria de la literatura siguiendo los pasos propuestos por Arksey y O'Malley¹⁴ y mejorados por Levac¹⁵: (i) creación de la pregunta de investigación; (ii) identificación de estudios relevantes; (iii) selección de estudios; (iv) extracción de datos; (v) síntesis y reporte de los resultados. La revisión buscó responder a la pregunta: ¿Cuál es el estado actual de la literatura científica sobre la eficacia y seguridad de la ketamina en el manejo de pacientes con TDR?

PubMed y Scopus se incluyeron mediante términos de búsqueda y operadores booleanos (archivo complementario 1). Los criterios de inclusión fueron: (a) idioma de la publicación es español o inglés, (b) publicaciones con datos empíricos (ensayos clínicos o estudios observacionales) sin límite de tiempo, (c) documentos que exploran la eficacia o seguridad de la ketamina, (d) los estudios incluyen pacientes con TDR. Se excluyeron los documentos que no cumplieron con los criterios de inclusión; por ejemplo, estudios realizados solo en pacientes con otros tipos de depresión, como la depresión bipolar. Además, se revisaron e incluyeron los registros de ensayos clínicos de 18 bases de datos de la Plataforma de Registro Internacional de Ensayos Clínicos de la OMS¹⁶ (archivo complementario 1). La inclusión de registros de ensayos clínicos permite describir las características de los estudios en curso sobre la eficacia y seguridad de la ketamina en TDR.

Para la selección de los estudios incluidos se utilizó la aplicación web de libre acceso Rayyan¹⁷. Dos autores (M.E-R y A.H.-P.) revisaron de forma independiente los títulos y resúmenes de las publicaciones encontradas, llegando a un consenso sobre los documentos potencialmente relevantes. Posteriormente, se realizó la revisión del documento completo para su selección final (en base a los criterios de elegibilidad). Se crearon dos tablas en Microsoft Word para la extracción de datos. Se extrajeron variables como autores, tipo de estudio, objetivo, fecha de publicación, revista, país de los autores, ocurrencia y principales hallazgos. Se elaboró un resumen de las características de los documentos encontrados en las bases de datos. Finalmente, se realizó una síntesis narrativa de los resultados. El artículo siguió la extensión PRISMA para informar revisiones exploratorias (PRISMA-ScR)¹⁸, que está disponible en el archivo complementario 2.

RESULTADOS

31 documentos (archivo suplementario) y 12 registros de ensayos clínicos (n=43) fueron incluidos (fig. 1, tablas 1 y 2).

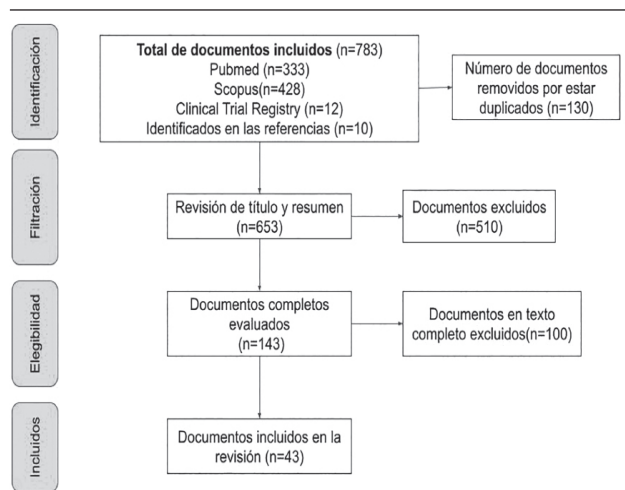


Figura 1 Diagrama PRISMA de los documentos identificados en las bases de datos.

Síntesis de los hallazgos de las publicaciones incluidas en la revisión

Se encontraron ensayos clínicos aleatorizados (n = 19), ensayos clínicos no aleatorizados (n = 11) y estudios de cohortes retrospectivos (n = 1). Todos los documentos fueron escritos en inglés, excepto uno en español. El número total de pacientes reclutados en los estudios incluidos en la revisión fue de 1,946. Unos 13 estudios incluyeron población adolescente entre 12 y 18 años. El país de origen de los autores fue en su mayoría Estados Unidos (n = 15), seguido de China (n = 5), Taiwán (n = 3), Canadá (n = 3), Australia (n = 2), Israel (n = 1), Japón (n = 1) y Suiza (n = 1). Los principales hallazgos de cada uno de estos documentos se describen en la Tabla 1.

En 2019, Liu y colaboradores¹⁹, investigaron los efectos neurocognitivos de la infusión de ketamina intravenosa (0,5 mg/kg durante 40 minutos) durante 12 días en 30 sujetos con TDR ansioso y 20 participantes con TRD no ansioso. Los investigadores utilizaron la escala de calificación de depresión de Montgomery-Asberg (MADRS) y la escala de calificación de ansiedad de Hamilton (HAM-A) para evaluar a los participantes del estudio. Los pacientes incluidos en el estudio cumplían los criterios diagnósticos de TDM basados en el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales,

Tabla 1 Características de artículos explorando la eficacia y seguridad de la ketamina							
Autores	Tipo de documento	Características de la población	Objetivo	Fecha de publicación	Revista	País de los autores	Hallazgo principal / contribución
Mu-Hong Chen, y cols	Ensayo clínico aleatorizado	48 pacientes, hombres entre los 20 a 65 años	Evaluar los efectos de la ketamina sobre la conectividad frontoestriada en pacientes con TDR	2020	International J. of Neuropsychopharmacology	Taiwán	Ketamina a dosis de 0,2 mg/kg IV es eficaz para una reducción de síntomas de depresión asociados a una desconectividad frontoestriada en pacientes con TDR
Orly Lipsitz y cols	Ensayo clínico	134 pacientes, hombres y mujeres mayores de 18 años	Evaluar la mejoría sintomática temprana tras la administración de ketamina en TDR	2020	Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry	Canadá	Ketamina a dosis de 0,5 mg/kg IV es rápida y eficaz tras la administración de 4 dosis para la mejoría sintomática en pacientes con TDR
Megha M. Vasavada y Cols	Ensayo clínico aleatorizado	44 pacientes, hombres y mujeres con edad media de 38 años	Evaluar la acción de la Ketamina en las conexiones cortico límbicas en el tratamiento del TDR en pacientes con predominio de síntomas afectivos	2020	Biological Psychiatry: CNNI	Estados Unidos	Ketamina a dosis sub anestésicas permite la neuroplasticidad en todas las regiones límbicas permitiendo mejoría en los síntomas afectivos del TDR
Liu Weijiana y cols	Ensayo clínico	60 pacientes, hombres y mujeres entre los 18 a 65 años	Evaluar la eficacia y seguridad de la ketamina en el control del TDR en paciente con y sin ansiedad	2019	J. Affective Disorder	China	Ketamina a dosis 0,5 mg/kg VI es eficaz y segura en el control de diversos síntomas depresivos en pacientes con ansiedad
Mu-Hong Chen y cols	Ensayo clínico aleatorizado	48 pacientes, hombres y mujeres entre los 20 y 65 años	Evaluar la eficacia de la ketamina en el control del TDR en paciente con ideación suicida	2019	J. Affective Disorder	Taiwan	Ketamina a dosis 0,2- 0,5 mg/kg VI es eficaz en el control de diversos síntomas depresivos en pacientes con ideación suicida

Tabla 1 cont.		Características de artículos explorando la eficacia y seguridad de la ketamina					
Chuan Jin Zhou y cols	Ensayo clínico aleatorizado	<u>600 pacientes hombres y mujeres entre los 18 a 65 años</u>	Evaluar la eficacia de la ketamina en la regulación de la conectividad funcional en pacientes con TDR	2019	<i>Brain and behavior</i>	China	Ketamina a dosis de 0.5 mg/kg es eficaz con tal solo una dosis para disminuir los síntomas e ideaciones suicidas de pacientes con TDR
Jessica L. Reed y cols	Ensayo clínico aleatorizado	<u>33 pacientes hombres y mujeres con edad media de 35 años</u>	Evaluar los efectos de la ketamina sobre el pensamiento emocional en imágenes de resonancia magnética de pacientes con TDR	2019	<i>Biological Psychiatry</i>	Estados Unidos	Ketamina a dosis de 0,5 mg/kg IV es eficaz para la normalización del procesamiento emocional de los pacientes con TDR
Ashish K. Sahiba y Cols	Ensayo clínico aleatorizado	<u>30 pacientes hombres y mujeres entre los 20 a 64 años</u>	Evaluar a través de RMN, los cambios neurofisiológicos que genera el uso de Ketamina en pacientes con TDR.	2019	<i>European Neuropsychopharmacology</i>	Estados Unidos	Ketamina a dosis sub anestésicas pueden generar cambios en la perfusión de regiones como: hipocampo, cíngulo e insular lo cual permite significativamente una disminución en los síntomas del TDR
Wang C y cols	Ensayo clínico	<u>97 pacientes hombres y mujeres entre los 18 a 65 años</u>	Evaluar la eficacia de dosis repetidas de ketamina en el manejo del TDR y sus subtipos	2019	<i>Acta Psychiatr Scand</i>	China	Ketamina a dosis de 0,5 mg/kg IV es un tratamiento prometedor y eficaz para depresión de tipo ansiosa en pacientes con TDR
Virginie Sterpenich y cols	Ensayo clínico	<u>10 pacientes hombres y mujeres entre los 38 a 58 años</u>	Evaluar el impacto de la Ketamina a nivel neuronal y procesamiento emocional de pacientes con TDR	2019	<i>Preoperative medicine</i>	Suiza	Ketamina a dosis de 0,5 mg/kg IV, con un solo bolo demostró cambios a nivel mesolímbico con una mejoría a nivel del pensamiento y emocional en pacientes con TDR
Ruin Moaddel y Cols	Ensayo clínico aleatorizado	<u>54 pacientes hombres y mujeres entre los 18 a 65 años</u>	Identificar las diferentes vías por las cuales la Ketamina logra ser útil para el tratamiento para el TDR	2018	<i>Springer nature</i>	Estados Unidos	Ketamina a dosis de 0.5mg/kg demostró una mejoría >50% en la escala MDRS (Montgomery Asberg Depression rating scale) en TDR
Rejish K Thomas y cols	Cohorte retrospectivo	<u>50 pacientes hombres y mujeres mayores de 50 años</u>	Evaluar la tasa de remisión y mantenimiento de los síntomas depresivos en pacientes con TDR bajo tratamiento con ketamina	2018	<i>J Psychopharmacology</i>	Canadá	Ketamina a dosis de 0,5 mg/kg VI genera una tasa de respuesta del 44% y remisión del 16% en paciente con TDR
Maurizio Fava y cols	Ensayo clínico	<u>99 pacientes hombres y mujeres entre 18 a 70 años</u>	Evaluar la eficacia del manejo con una infusión de ketamina en pacientes con TDR	2018	<i>Springer nature</i>	Estados Unidos	Ketamina a dosis de 0,5 mg/kg y 1,0 mg/kg IV es un tratamiento eficaz y rápido para el manejo de pacientes con TDR
Yoav Domany y cols	Ensayo clínico aleatorizado	<u>22 pacientes hombres y mujeres entre los 18 a 75 años</u>	Evaluar la eficacia y seguridad de la ketamina en el manejo del TDR	2018	<i>The British J. of Psychiatry</i>	Israel	Ketamina a dosis de 1 mg/kg VO es rápida, eficaz y segura en el manejo del TDR; se reportó efectos adversos leves y transitorios
Chen Mu-Hong y cols	Ensayo clínico aleatorizado	<u>71 pacientes hombres y mujeres con edad media de 48 años</u>	Determinar los efectos de la ketamina sobre citoquinas proinflamatorias y el control de los síntomas depresivos en pacientes con TDR	2018	<i>Psychiatry Research</i>	China	Ketamina a dosis de 0,5 mg/kg VI redujo los niveles de TNF- α asociado al control de los síntomas depresivos
Kathryn R y cols	Ensayo clínico aleatorizado	<u>13 pacientes hombres y mujeres entre los 12 y 18 años</u>	Evaluar la eficacia y seguridad de la ketamina en el manejo del TDR en población adolescente	2018	<i>J. Child Adolesc. Psychopharmacol</i>	Estados Unidos	Ketamina a dosis 0,5 mg/kg VI es eficaz y segura en el control de diversos síntomas depresivos en población entre los 12 y 18 años
Jennifer L. Phillips y cols	Ensayo clínico aleatorizado	<u>41 pacientes hombres y mujeres entre los 18 a 65 años</u>	Evaluar la eficacia, duración y seguridad de la ketamina en el control del TDR	2018	<i>American J. Psychiatry</i>	Canadá	Ketamina a dosis de 0,5 mg/kg VI es rápida, eficaz y segura en el control de diversos síntomas depresivos; se reportó efectos adversos leves y transitorios
Duncan George y cols	Ensayo clínico aleatorizado	<u>16 pacientes hombres y mujeres mayores de 60 años</u>	Evaluar la eficacia y seguridad de la ketamina subcutánea en el manejo del TDR en población geriátrica	2017	<i>The American J. Geriatric Psychiatry</i>	Australia	Ketamina a dosis > 0,2 mg/kg VS es eficaz y segura en el control de diversos síntomas depresivos en población mayor de 60 años

Tabla 1 cont.		Características de artículos explorando la eficacia y seguridad de la ketamina					
B Kadriu y cols	Ensayo clínico	<u>44 pacientes hombres y mujeres entre los 18 a 65 años</u>	Determinar los efectos de la ketamina sobre las anomalías de marcadores óseos en pacientes con TDR	2017	<i>Molecular psychiatry</i>	Estados Unidos	Ketamina a dosis de 0,5 mg/kg IV además de sus efectos antidepressivos, tiene efectos antiinflamatorios sobre los marcadores óseos en pacientes con TDR
Tung-Ping Su	Ensayo clínico	<u>71 pacientes hombres y mujeres entre 30 a 70 años</u>	Determinar la relación dosis-efecto de la Ketamina en pacientes con TDR.	2017	<i>Neuropsychopharmacology</i>	Taiwán	Ketamina a dosis de 0,5 mg/kg IV es eficaz respecto a la dosis de 0,2mg/kg IV en pacientes con DR, predominantemente con ansiedad
Cheng-Ta y cols	Ensayo clínico aleatorizado	<u>48 pacientes hombres y mujeres entre los 21 a 65 años</u>	Evaluar los efectos de la ketamina en la corteza prefrontal y amígdala en el manejo del TDR	2016	<i>Human Brain Mapping</i>	China	Ketamina a dosis de 0,2 y 0,5 mg/kg VI genera un efecto antidepressivo rápido y eficaz a nivel de la corteza prefrontal
Jaskaran B. Singh y cols	Ensayo clínico aleatorizado	<u>67 pacientes hombres y mujeres entre los 18 a 64 años</u>	Evaluar la eficacia y seguridad de la ketamina en el manejo del TDR	2016	<i>American J. Psychiatry</i>	Estados Unidos	Ketamina a dosis de 0,5 mg/kg VI es rápida, eficaz y segura en el control de diversos síntomas depresivos; se reportó efectos adversos leves y transitorios
Cristina Cusin y cols	Ensayo clínico aleatorizado	<u>14 pacientes hombres y mujeres entre los 18 a 65 años</u>	Evaluar la eficacia y duración de los efectos de la ketamina en el control de los síntomas depresivos en pacientes con TDR	2016	<i>Australian & New Zealand J. Psychiatry</i>	Estados Unidos	Ketamina a dosis de 0,75 mg/kg y 0,5 mg/kg demostró ser efectiva para el manejo de los síntomas depresivos en pacientes con TDR
JW Murrrough y cols	Ensayo clínico	<u>20 pacientes hombres y mujeres mayores de 21 años</u>	Evaluar los cambios negativos y positivos en la percepción emocional de los pacientes con TDR manejados con ketamina	2015	<i>Translational Psychiatry</i>	Estados Unidos	Ketamina a dosis de 0,5 mg/kg IV demostró efectos positivos en la percepción emocional de los pacientes con TDR
Chadi G Abdallah	Ensayo clínico	<u>13 pacientes hombres y mujeres entre los 44 a 48 años</u>	Evaluar eficacia de la Ketamina en pacientes con TDR a nivel de la región hipocámpal	2015	<i>Journal of Psychopharmacology</i>	Estados Unidos	Ketamina a dosis de 0,5 mg/kg IV permitió una reducción en la sintomatología utilizando la escala Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) en TDR.
Rosalyn Lai y cols	Ensayo clínico	<u>4 pacientes hombres y mujeres mayores de 18 años</u>	Evaluar la eficacia y seguridad de la ketamina en el manejo del TDR	2014	<i>The World J. Biological Psychiatry</i>	Australia	Ketamina a dosis de 0,1 y 0,2 mg/kg VI es eficaz y segura en el control de los síntomas en el TDR
Rebecca B. Price y cols	Ensayo clínico aleatorizado	<u>57 pacientes hombres y mujeres entre los 42 a 48 años</u>	Evaluar la eficacia y seguridad de la ketamina en el control de la ideación suicida en pacientes con TDR	2014	<i>Depression and Anxiety</i>	Estados Unidos	Ketamina a dosis de 0,5 mg/kg VI es eficaz y segura en el control de la ideación suicida
James W. Murrrough y cols	Ensayo clínico aleatorizado	<u>73 pacientes hombres y mujeres entre 21-80 años</u>	Evaluar la rápida eficacia de la ketamina en el manejo del TDR	2013	<i>American J. Psychiatry</i>	Estados Unidos	Ketamina a dosis de 1 mg/kg VO es rápida, eficaz y segura en el manejo del TDR
James W. Murrrough y cols	Ensayo clínico aleatorizado	<u>24 pacientes hombres y mujeres con edad media de 48 años</u>	Evaluar la eficacia y duración de los efectos de la ketamina en el control de los síntomas depresivos en pacientes con TDR	2012	<i>Biological Psychiatry</i>	Estados Unidos	Ketamina a dosis de 0,5 mg/kg VI es rápida, eficaz y segura en el control de diversos síntomas depresivos
Marije aan het Rot y cols	Ensayo clínico aleatorizado	<u>10 pacientes hombres y mujeres entre 36 a 65 años</u>	Evaluar la eficacia, seguridad y duración de los efectos de la ketamina en el control de los síntomas depresivos en pacientes con TDR	2012	<i>Biological Psychiatry</i>	Estados Unidos	Ketamina a dosis de 0,5 mg/kg VI es rápida, eficaz y segura en el control de diversos síntomas depresivos; se reportó efectos adversos leves y transitorios
Nagahisa Okamoto y cols	Ensayo clínico	<u>31 pacientes hombres y mujeres entre 32 a 78 años</u>	Evaluar la eficacia de la ketamina en el control de los síntomas del TDR en pacientes sometidos a TEC	2010	<i>J. ECT</i>	Japón	Ketamina a dosis de 0,86 mg/kg VI genera un mejor control de los síntomas depresivos en sujetos que se someten a TEC bajo anestesia frente al propofol

Notas: TDR, trastorno depresivo refractario; TEC, terapia electroconvulsiva; VO, vía oral; VI, vía intravenosa; Factor de necrosis tumoral alfa. TNF- α .

5ª edición (DSM-5), así como una puntuación superior a 17 en la escala de valoración de Hamilton para la evaluación de la depresión (HDRS-17). Todos los participantes habían experimentado tratamientos sin éxito con al menos dos clases de antidepresivos en regímenes terapéuticos óptimos. Ambos grupos de pacientes presentaron mejoras en las puntuaciones MADRS en los días 13 y 26 de seguimiento ($p < 0,001$). En el grupo ansioso, hubo una disminución en las puntuaciones de la escala HAM-A en los días 13 y 26 ($p < 0,001$). Los sujetos con TDR ansioso tuvieron aumentos significativos en la velocidad de procesamiento cognitivo los días 13 y 26 ($p < 0,001$) y la memoria mejoró en el grupo sin ansiedad el día 13 ($p = 0,025$). Los autores informaron una mejora neurocognitiva y una disminución de los síntomas de ansiedad superior en sujetos con TDR ansioso después del ciclo de ketamina.

George y colaboradores²⁰, evaluaron la eficacia y seguridad de la ketamina subcutánea en 16 sujetos mayores de 60 años con TDR. Los participantes fueron evaluados semanalmente mediante la escala MADRS. Se administraron dosis ascendentes de 0,1 mg/kg a 0,5 mg/kg en sesiones con una semana de diferencia, más 0,01 mg/kg de midazolam en dosis única aleatoriamente dentro de las primeras 3 sesiones de tratamiento. Dosis de hasta 0,5 mg/kg no causaron efectos adversos importantes que condujeran a la interrupción del tratamiento. Alrededor del 69% (11/16) de los sujetos tuvieron una respuesta aguda y remisión durante al menos 7 días después del tratamiento. Las dosis que demostraron mejoras en la puntuación MADRS fueron 0,2 mg/kg ($p < 0,001$), 0,3 mg/kg ($p < 0,001$) y 0,4 mg/kg ($p < 0,001$). Los efectos adversos informados incluyeron alteraciones en la percepción corporal, tiempo y colores o sonidos, pero se resolvieron 40 minutos después de la administración. Los autores concluyeron que la ketamina en dosis subcutáneas tituladas individualmente es eficaz en la población geriátrica con TDR.

Otro ensayo clínico realizado por Cullen y colaboradores²¹, evaluó la eficacia y seguridad de la ketamina intravenosa (0,5 mg/kg) durante 2 semanas en 13 sujetos entre 12 y 18 años con TDR. Los autores informaron una disminución promedio del 42,5 % ($p = 0,004$) en la *Children's Depression Rating Scale-Revised* (CDRS-R, por sus siglas en inglés). La mejoría clínica fue mayor en aquellos pacientes sin antecedentes de otros trastornos mentales. Estos pacientes tuvieron una mejoría promedio del 60,2% (DE 26,1%) en comparación con el 21,9% (DE 24,2%) en sujetos con antecedentes de otros trastornos mentales ($p = 0,002$). Los efectos adversos informados durante el estudio fueron cambios transitorios en la presión arterial, disforia y náuseas. Todos fueron autolimitados y solo un sujeto requirió manejo médico con ondansetrón. Los autores concluyeron que la ketamina puede ser efectiva en adolescentes con TDR. Sin embargo, se destacó la necesidad de evaluar la seguridad a largo plazo.

En 2013, Murrough y colaboradores²², aleatorizaron a 73 sujetos diagnosticados de TDR, que recibieron una única infusión intravenosa de ketamina (0,5 mg/kg) o midazolam (0,045 mg/kg) durante 40 minutos. Los pacientes fueron dados de alta 24 horas después de la infusión y recibieron seguimiento a las 48 horas, 72 horas y 7 días después de la infusión en casa. Todos los sujetos fueron evaluados utilizando la escala MADRS. La puntuación fue menor en el grupo ketamina que en el grupo midazolam en 7,95 puntos para la escala MADRS (IC 95%: 3,20-12,71) y mayor probabilidad de respuesta al tratamiento en las primeras 24 horas para el grupo ketamina (HR: 2,18, IC 95%: 1,21-4,14, $p \leq 0,006$). En el grupo de intervención, los efectos adversos más comunes fueron mareos, visión borrosa, dolor de cabeza, náuseas, xerostomía e inquietud. Los síntomas depresivos severos y persistentes con una sola dosis de ketamina fueron controlados de forma rápida y segura.

Okamoto y colaboradores²³, compararon el efecto antidepresivo de la ketamina intravenosa (0,86 mg/kg) y el propofol (0,94 mg/kg) como anestésico durante ocho sesiones de TEC en 52 sujetos con TDR. Para evaluar la mejoría de los síntomas depresivos se utilizó como desenlace principal la escala HDRS-17. En ambos grupos, se observó una disminución en la puntuación HDRS-17 a medida que aumentaba el número de sesiones de TEC realizadas. Los sujetos que recibieron ketamina presentaron una marcada mejoría en los síntomas depresivos en comparación con el grupo que recibió propofol desde la segunda ($p < 0,001$) y cuarta sesión ($p < 0,001$). Los efectos adversos informados con mayor frecuencia en el grupo de ketamina fueron hipertensión durante la sesión de TEC (55 % frente a 20 %) ($p = 0,049$) y sentimientos de miedo con alucinaciones al despertar de la anestesia (27 % frente a 0 %, $p = 0,014$). Los autores informaron un mejor control de los síntomas depresivos en sujetos que se sometieron a TEC bajo anestesia con ketamina durante las primeras cuatro sesiones.

Registros de ensayos clínicos explorando la eficacia y seguridad de la ketamina

Se encontraron 12 ensayos clínicos registrados en *U.S. National Library of Medicine* ($n=3$), *Chinese Clinical Trial Registry* ($n=6$), *Clinical Trials Registry - India* ($n=2$) y *German Clinical Trials Register* ($n=1$). La suma de los participantes en los ensayos es de 1,318 individuos y el 58,3% (7/12) de los estudios aún no están reclutando la población a estudio. El 16,6% (2/12) son estudios están en fase 1, el 25% (3/12) en fase 2, el 8,3% (1/12) en fase tres, el 8,3% (1/12) en fase cuatro y cinco estudios no especifican en qué fase se encuentra. El 58,3 (7/12) de los estudios evaluará la esketamina y el 41,6% (5/12) restante ketamina. Las características de estos ensayos clínicos se describen en la *Tabla 2*.

Tabla 2

Características de los ensayos clínicos explorando la efectividad y seguridad de la ketamina

ID	Diseño del ensayo	País	Tamaño de muestra	Intervención	Control †	Ocurrencia primaria	Fecha inicio/registro	Fecha esperada de fin
NCT03973268	Ensayo clínico aleatorizado controlado paralelo ^a Fase 1	EU	70	<u>Ketamina*</u>	<u>Placebo</u>	Mejora en puntuación inicial de la escala MADRS	Enero 2020	Febrero 2022
NCT04101474	Ensayo clínico aleatorizado controlado paralelo ^b Fase 1	EU	30	<u>Ketamina 0,5 mg/kg IV</u>	<u>Placebo</u>	Mejora en puntuación inicial de la escala MADRS	Diciembre 2019	No disponible
NCT04352621	Ensayo clínico aleatorizado ^b Fase 4	EU	20	<u>Ketamina 0,5 mg/kg VIn</u>	<u>Placebo</u>	Mejora en los síntomas depresivos	Mayo 2020	Mayo 2022
ChiCTR2000041068	Ensayo clínico brazo único ^b Fase 2	China	200	<u>Antidepresivo de rutina + esketamina*</u>	<u>Placebo</u>	Mejora en puntuación inicial de la escala MADRS	Diciembre 2020	No disponible
ChiCTR2000040082	Ensayo clínico brazo único ^b	China	50	<u>Esketamina*+TEC</u>	<u>Placebo</u>	Mejora en puntuación inicial de la escala MADRS	Noviembre 2020	No disponible
ChiCTR2000038424	Ensayo clínico aleatorizado paralelo multicéntrico ^a	China	240	<u>Brazo 1: Antidepresivo de rutina + esketamina 0.25mg/kg VI</u> <u>Brazo 2: TEC + esketamina 0.5mg/kg VI</u>	<u>Placebo</u>	Mejora en puntuación inicial de la escala MADRS y Hamilton	Octubre 2020	No disponible
ChiCTR2000037607	Ensayo clínico aleatorizado paralelo ^a	China	240	<u>esketamina 0,5 mg/kg VI</u>	<u>Midazolam 0,02 mg/kg</u>	Mejora en los síntomas depresivos	Diciembre 2020	No disponible
ChiCTR2000036075	Ensayo clínico aleatorizado paralelo ^b	China	200	<u>Antidepresivo de rutina + esketamina*</u>	<u>Placebo</u>	Mejora en puntuación inicial de la escala Hamilton	Octubre 2020	No disponible
ChiCTR2000032704	Ensayo clínico aleatorizado controlado multicéntrico ^a	China	60	<u>Brazo 1: esketamina 0.2mg/kg VI</u> <u>Brazo 2: esketamina 0.4mg/kgVI</u>	<u>Placebo</u>	Mejora en puntuación inicial de la escala MADRS y Hamilton	Mayo 2020	No disponible
CTRI/2020/01/022914	Ensayo clínico aleatorizado controlado paralelo ^b Fase 2	India	60	<u>Ketamina 0,5 mg/kg VI</u>	<u>TEC</u>	Mejora en puntuación inicial de la escala Hamilton	Enero 2020	No disponible
CTRI/2020/08/027340	Ensayo clínico aleatorizado controlado paralelo ^b Fase 3	India	60	<u>Ketamina*</u>	<u>TEC</u>	Mejora en puntuación inicial de la escala QIDS-SR-16	Agosto 2020	No disponible
Eu-draCT:2018-001963-22	Ensayo clínico aleatorizado controlado paralelo ^a Fase 2	Polonia	88	<u>Esketamina* VIn</u>	<u>Placebo</u>	Mejora en puntuación inicial de la escala MADRS	Junio 2018	No disponible

Notas: a, Iniciado; b, No iniciado; † Los detalles del manejo convencional no son descritos en los registros;*, No información dosis; VI, vía intravenoso; VIn, vía intranasal; TEC, terapia electroconvulsiva; MADRS, Montgomery Asberg Depression rating scale; QIDS-SR-16, Quick Inventory of Depressive Symptomatology-Self.

El 41,6% (5/12) de los ensayos clínicos utilizarán dosis de 0,5 mg/kg vía intravenosa y seis estudios no especifican las dosis empleadas en su intervención. La vía de administración intravenosa será utilizada en el 41,6% (5/12) de los ensayos, seguida de la vía intranasal en el 16,6% (2/12). En el grupo control, el 75 % (9/12) usará placebo, el 16,6% (2/12) TEC y el 8,3% (1/12) midazolam.

Un ensayo clínico de un solo brazo evaluará la eficacia y seguridad de 0,5 mg / kg de ketamina vía intranasal utilizando un dispositivo de atomización con una dosis máxima de 40 mg durante 6 semanas de tratamiento en 20 sujetos con diagnóstico de TDR. Los resultados del tratamiento se realizarán mediante una autoevaluación enfocados en la mejora de los síntomas depresivos (NCT04352621). Asimismo, el ensayo clínico aleatorizado controlado de fase 2 multicéntrico (EudraCT:2018-001963-22) evaluará la eficacia y seguridad de la esketamina inhalada frente al placebo en sujetos con TDR. La evaluación se realizará mediante los cambios en la puntuación de la escala MADRS al día 14 de haber iniciado el tratamiento.

Un ensayo clínico controlado aleatorizado multicéntrico registrado en *Chinese Clinical Trial Registry* evaluará la eficacia y seguridad de la anestesia con esketamina a dosis de 0,25 mg / kg de ketamina por vía intravenosa durante 40 minutos frente al etomidato o propofol en 240 sujetos en tratamiento con TEC por TDR. El seguimiento a la evolución terapéutica se realizará por medio de la escala HDRS-17 (ChiCTR2000038424).

DISCUSIÓN

Esta revisión exploratoria mapeó la literatura médica actual con respecto a la eficacia y seguridad de la ketamina para TDR. Los estudios incluidos reportaron una mejoría en los síntomas depresivos entre los pacientes con diagnóstico de TDR que recibieron ketamina en comparación con placebo y/o midazolam^{19,20,22}. La dosis administrada con mayor frecuencia en los grupos de intervención fue de 0,5 mg/kg por vía intravenosa^{19,21,22,24,25}. Algunos estudios reportaron la eficacia de vías alternativas, como la vía subcutánea, especialmente en población geriátrica. Asimismo, se destacaron los efectos anestésicos y antidepresivos en sujetos que recibieron TEC complementaria²³. Los efectos adversos autolimitados fueron los más reportados, aunque también se observaron reacciones más complejas como alucinaciones, inquietud, alteraciones en la percepción corporal, del tiempo y de los colores o sonidos^{26, 27}

La ketamina tiene diferentes vías de administración y la más estudiada para el TDR es la vía intravenosa, las vías oral, subcutánea, sublingual e intranasal también han sido evaluadas²⁸. La vía oral tiene baja biodisponibilidad (solo 8%)²⁹, me-

yorando hasta un 24% - 30% con formulaciones líquidas sublinguales³⁰. La biodisponibilidad de la ketamina subcutánea es casi completa, y la concentración plasmática intravenosa puede duplicar los valores de las otras vías³¹. Sin embargo, la ketamina oral tiene un sabor desagradable, la ketamina intranasal produce dolor o sensación de molestia nasal, y la ketamina subcutánea produce irritantes locales, efectos posteriores a la administración, lo que puede conducir a una disminución de la adherencia al fármaco^{28,32}.

La neuroinflamación y el estrés oxidativo juegan un papel importante en la neuro progresión del TDM y la respuesta al tratamiento. La ketamina tiene un efecto antiinflamatorio e inmunomodulador al reducir los niveles plasmáticos de interleucina-6 (IL-6), suprimir la fosforilación e inactivar el factor de transcripción B³³. De manera similar se propone la inmunomodulación del factor de necrosis tumoral alfa, la IL-6 y óxido nítrico sintasa, lo que genera un aumento de la densidad ósea³⁴. El fármaco tiene la capacidad de reducir los niveles de adipocinas proinflamatorias y resistina³⁵. Algunos autores reportaron que los trastornos del estado de ánimo se asociaron con un estado proinflamatorio sistémico y disminución de la neuroplasticidad, aunque se necesitan más estudios explorar el papel de la ketamina en la modulación de los trastornos inflamatorios en pacientes con TDR.

La ketamina tiene una ventana de seguridad anestésica más amplia y una vida media más corta en comparación con otros fármacos anestésicos³⁶. Sin embargo, es importante tener en cuenta que los trastornos disociativos y el compromiso cardiovascular que pueden ocurrir después de la administración de este fármaco requieren un seguimiento estricto por clínicos experimentados. Aún es necesario realizar estudios para esclarecer los procesos fisiopatológicos que explican las experiencias disociativas asociadas a la administración de fármacos³⁷.

La influencia de la ketamina en el sistema cardiovascular es resultado de la activación del sistema simpático, así como de la inhibición del nervio vago y la recaptación de norepinefrina en los nervios periféricos y el miocardio, generando taquicardia, variación de la presión arterial sistémica y pulmonar, aumento del gasto cardíaco y del consumo de oxígeno del miocardio^{7,38}. Esto significa que el uso del fármaco en pacientes con comorbilidades cardiovasculares y edad avanzada debe evitarse o realizarse bajo estricta vigilancia médica³⁸. En la población geriátrica, por ejemplo, la evidencia sugiere que el tratamiento con TEC es preferible a la ketamina debido al perfil de seguridad en este grupo de edad. Sin embargo, la evidencia emergente sugiere que la ketamina en dosis más bajas (0,2 mg/kg) puede considerarse una opción de tratamiento secundario en este grupo de edad^{20,39}.

El clorhidrato de esketamina es el enantiómero S más po-

tente conocido hasta la fecha. La *Food and Drug Administration* aprobó recientemente el uso de esketamina intranasal para el tratamiento de la TDR^{40,41}. Sin embargo, es importante tener en cuenta que los efectos adversos sedantes y disociativos son más marcados que los descritos por el uso de ketamina^{40,41}. Aunque la esketamina podría considerarse actualmente como una opción terapéutica frente a la ketamina en pacientes con TDR, no existe suficiente evidencia sobre la dosis, duración y frecuencia óptimas para los efectos terapéuticos esperados. Además, la esketamina es principalmente inaccesible en países de bajos y medianos ingresos.

Se ha informado que la TEC es el tratamiento y la terapia estándar para pacientes con TDR⁵⁻⁸. A pesar de esto, la técnica está infrautilizada en comparación con la cantidad de pacientes que padecen esta afección. Debido a su acceso restringido, baja disponibilidad y percepciones incorrectas sobre su uso, solo el 0,26% de los pacientes con trastorno depresivo recibieron TEC en 2014 en los Estados Unidos⁴². Aunque los tratamientos con TEC son la primera línea de manejo para TRD, sus efectos adversos más temidos es la pérdida de memoria. Del mismo modo, la exposición a largo plazo a altas dosis de ketamina podría estar asociada con deterioro cognitivo, se necesitan estudios para demostrar su no inferioridad en términos de eficacia para el tratamiento de TDR⁴².

LIMITACIONES

Solo se incluyeron 2 bases de datos, por lo que puede haber estudios importantes no incluidos en nuestra revisión. Además, el tamaño de muestra limitado de los estudios incluidos limita los resultados. Finalmente, no se realizó una evaluación de la calidad de los estudios incluidos. Sin embargo, la extensión PRISMA para las revisiones de alcance no recomienda de forma rutinaria la evaluación de la calidad en las revisiones de alcance¹⁸.

CONCLUSIÓN

La evidencia encontrada apoya el uso de ketamina para el tratamiento de la depresión refractaria. Sus propiedades antiinflamatorias e inmunomoduladoras permiten restaurar la señalización en las vías neurocognitivas y la neuroplasticidad, lo que impacta positivamente en el control de los síntomas afectivos. Existen variaciones en cuanto a la vía de administración, biodisponibilidad y grupo de edad. Las reacciones adversas más comunes incluyeron síntomas disociativos y trastornos cardiovasculares, que fueron autolimitados. Algunos de estos efectos adversos fueron complejos y requirieron una estrecha vigilancia de los pacientes y el manejo clínico por parte de personal experimentado.

Conflictos de interés

Los autores declaran que ellos no tienen ningún conflicto de interés.

Agradecimiento

Ninguno

Financiación

Ninguna

Bibliografía

1. GBD 2017 DALYs and HALE Collaborators. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 359 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018 Nov 10;392(10159):1859-1922. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32335-3.
2. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed Washington, DC: American Psychiatric Publishing; 2014.
3. Lee S, Jeong J, Kwak Y, Park SK. Depression research: where are we now? *Mol Brain*. 2010 Mar 10;3:8. doi: 10.1186/1756-6606-3-8.
4. Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Merikangas KR, Walters EE. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62:593-602. doi: 10.1001/archpsyc.62.6.593.
5. Dorow M, Löbner M, Pabst A, Stein J, Riedel-Heller SG. Preferences for Depression Treatment Including Internet-Based Interventions: Results From a Large Sample of Primary Care Patients. *Front Psychiatry*. 2018 May 17;9:181. doi: 10.3389/fpsy.2018.00181.
6. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Chaimani A, Atkinson LZ, Ogawa Y, et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet*. 2018 Apr 7;391(10128):1357-1366. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32802-7.
7. Bozymski KM, Crouse EL, Titus-Lay EN, Ott CA, Nofziger JL, Kirkwood CK. Esketamine: A Novel Option for Treatment-Resistant Depression. *Ann Pharmacother*. 2020 Jun;54(6):567-576. doi: 10.1177/1060028019892644.

8. Voineskos D, Daskalakis ZJ, Blumberger DM. Management of Treatment-Resistant Depression: Challenges and Strategies. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2020 Jan 21;16:221-234. doi: 10.2147/NDT.S198774.
9. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Stewart JW, Warden D, et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. *Am J Psychiatry*. 2006 Nov;163(11):1905-17. doi: 10.1176/ajp.2006.163.11.1905.
10. Zanos P, Moaddel R, Morris PJ, Riggs LM, Highland JN, Georgiou P, et al. Ketamine and Ketamine Metabolite Pharmacology: Insights into Therapeutic Mechanisms. *Pharmacol Rev*. 2018 Jul;70(3):621-660. doi: 10.1124/pr.117.015198.
11. Khorramzadeh E, Lotfy AO. The use of ketamine in psychiatry. *Psychosomatics*. 1973 Nov-Dec;14(6):344-6. doi: 10.1016/S0033-3182(73)71306-2.
12. Zarate CA Jr, Singh JB, Carlson PJ, Brutsche NE, Ameli R, Luckenbaugh DA, et al. A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2006 Aug;63(8):856-64. doi: 10.1001/archpsyc.63.8.856.
13. Veraart JKE, Smith-Apeldoorn SY, Spaans HP, Kamphuis J, Schoevers RA. Is ketamine an appropriate alternative to ECT for patients with treatment resistant depression? A systematic review. *J Affect Disord*. 2021 Feb 15;281:82-89. doi: 10.1016/j.jad.2020.11.123.
14. Arksey H, O'Malley L. Scoping studies: towards a methodological framework. *Int J Soc Res Methodol* 2005;8:19-32. doi:10.1080/1364557032000119616.
15. Levac D, Colquhoun H, O'Brien KK. Scoping studies: advancing the methodology. *Implement Sci* 2010;5:69. doi:10.1186/1748-5908-5-69.
16. World Health Organization. WHO Registry Network. 2020 [Fecha de consulta: 10 de Febrero de 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/ictrp/network/primary/en/>.
17. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. **LIMITACIONES** and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev* 2016;5(1).
18. Tricco AC, Lillie E, Zarin W, O'Brien KK, Colquhoun H, Levac D, et al. PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR): Checklist and Explanation. *Ann Intern Med*. 2018;169:467. <https://doi.org/10.7326/M18-0850>.
19. Liu W, Zhou Y, Zheng W, Wang C, Zhan Y, Lan X, et al. Repeated intravenous infusions of ketamine: Neurocognition in patients with anxious and nonanxious treatment-resistant depression. *J Affect Disord*. 2019 Dec 1;259:1-6. doi: 10.1016/j.jad.2019.08.012.
20. George D, Gálvez V, Martin D, Kumar D, Leyden J, Hadzi-Pavlovic D, et al. Pilot Randomized Controlled Trial of Titrated Subcutaneous Ketamine in Older Patients with Treatment-Resistant Depression. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2017 Nov;25(11):1199-1209. doi: 10.1016/j.jagp.2017.06.007.
21. Cullen KR, Amatya P, Roback MG, Albott CS, Westlund Schreiner M, Ren Y, et al. Intravenous Ketamine for Adolescents with Treatment-Resistant Depression: An Open-Label Study. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2018 Sep;28(7):437-444. doi: 10.1089/cap.2018.0030.
22. Murrough 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. *Am J Psychiatry*. 2013 Oct;170(10):1134-42. doi: 10.1176/appi.ajp.2013.13030392.
23. Okamoto N, Nakai T, Sakamoto K, Nagafusa Y, Higuchi T, Nishikawa T. Rapid antidepressant effect of ketamine anesthesia during electroconvulsive therapy of treatment-resistant depression: comparing ketamine and propofol anesthesia. *J ECT*. 2010 Sep;26(3):223-7. doi: 10.1097/YCT.0b013e3181c3b0aa.
24. Price RB, Iosifescu DV, Murrough JW, Chang LC, Al Jurdi RK, Iqbal SZ, et al. Effects of ketamine on explicit and implicit suicidal cognition: a randomized controlled trial in treatment-resistant depression. *Depress Anxiety*. 2014 Apr;31(4):335-43. doi: 10.1002/da.22253.
25. Abdallah CG, Salas R, Jackowski A, Baldwin P, Sato JR, Mathew SJ. Hippocampal volume and the rapid antidepressant effect of ketamine. *J Psychopharmacol*. 2015 May;29(5):591-5. doi: 10.1177/0269881114544776.
26. Murrough JW, Perez AM, Pillemer S, Stern J, Parides MK, aan het Rot M, et al. Rapid and longer-term antidepressant effects of repeated ketamine infusions in treatment-resistant major depression. *Biol Psychiatry*. 2013 Aug 15;74(4):250-6. doi: 10.1016/j.biopsych.2012.06.022.
27. Domany Y, Bleich-Cohen M, Tarrasch R, Meidan R, Li-

- tvak-Lazar O, Stoppleman N, Schreiber S, Bloch M, Hender T, Sharon H. Repeated oral ketamine for out-patient treatment of resistant depression: randomised, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept study. *Br J Psychiatry*. 2019 Jan;214(1):20-26. doi: 10.1192/bjp.2018.196.
28. Andrade C. Oral Ketamine for Depression, 1: Pharmacologic Considerations and Clinical Evidence. *J Clin Psychiatry*. 2019 Apr 2;80(2):19f12820. doi: 10.4088/JCP.19f12820.
29. Fanta S, Kinnunen M, Backman JT, Kalso E. Population pharmacokinetics of S-ketamine and norketamine in healthy volunteers after intravenous and oral dosing. *Eur J Clin Pharmacol*. 2015 Apr;71(4):441-7. doi: 10.1007/s00228-015-1826-y.
30. Rolan P, Lim S, Sunderland V, Liu Y, Molnar V. The absolute bioavailability of racemic ketamine from a novel sublingual formulation. *Br J Clin Pharmacol*. 2014 Jun;77(6):1011-6. doi: 10.1111/bcp.12264.
31. Andrade C. Ketamine for Depression, 4: In What Dose, at What Rate, by What Route, for How Long, and at What Frequency? *J Clin Psychiatry*. 2017 Jul;78(7):e852-e857. doi: 10.4088/JCP.17f11738.
32. Bakunina N, Pariante CM, Zunszain PA. Immune mechanisms linked to depression via oxidative stress and neuroprogression. *Immunology*. 2015 Mar;144(3):365-373. doi: 10.1111/imm.12443
33. Kadriu B, Gold PW, Luckenbaugh DA, Lener MS, Ballard ED, Niciu MJ, et al. Acute ketamine administration corrects abnormal inflammatory bone markers in major depressive disorder. *Mol Psychiatry*. 2018 Jul;23(7):1626-1631. doi: 10.1038/mp.2017.109.
34. Machado-Vieira R, Gold PW, Luckenbaugh DA, Ballard ED, Richards EM, Henter ID, et al. The role of adipokines in the rapid antidepressant effects of ketamine. *Mol Psychiatry*. 2017 Jan;22(1):127-133. doi: 10.1038/mp.2016.36.
35. Short B, Fong J, Galvez V, Shelker W, Loo CK. Side-effects associated with ketamine use in depression: a systematic review. *Lancet Psychiatry*. 2018 Jan;5(1):65-78. doi: 10.1016/S2215-0366(17)30272-9.
36. Niesters M, Martini C, Dahan A. Ketamine for chronic pain: risks and benefits. *Br J Clin Pharmacol*. 2014 Feb;77(2):357-67. doi: 10.1111/bcp.12094.
37. Ballard ED, Zarate CA Jr. The role of dissociation in ketamine's antidepressant effects. *Nat Commun*. 2020 Dec 22;11(1):6431. doi: 10.1038/s41467-020-20190-4.
38. Sigtermans M, Dahan A, Mooren R, Bauer M, Kest B, Sartton E, Olofsen E. S(+)-ketamine effect on experimental pain and cardiac output: a population pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling study in healthy volunteers. *Anesthesiology*. 2009 Oct;111(4):892-903. doi: 10.1097/ALN.0b013e3181b437b1.
39. Zarate CA Jr. What Should be Done When Elderly Patients with Major Depression Have Failed to Respond to All Treatments? *Am J Geriatr Psychiatry*. 2017 Nov;25(11):1210-1212. doi: 10.1016/j.jagp.2017.08.009.
40. Salahudeen MS, Wright CM, Peterson GM. Esketamine: new hope for the treatment of treatment-resistant depression? A narrative review. *Ther Adv Drug Saf*. 2020 Jul 23;11:2042098620937899. doi: 10.1177/2042098620937899.
41. Daly EJ, Trivedi MH, Janik A, Li H, Zhang Y, Li X, et al. Efficacy of Esketamine Nasal Spray Plus Oral Antidepressant Treatment for Relapse Prevention in Patients With Treatment-Resistant Depression: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*. 2019 Sep 1;76(9):893-903. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2019.1189.
42. Mathew SJ, Wilkinson ST, Altinay M, Asghar-Ali A, Chang LC, Collins KA, et al. Electroconvulsive therapy (ECT) vs. Ketamine in patients with Treatment-resistant Depression: The ELEKT-D study protocol. *Contemp Clin Trials*. 2019 Feb;77:19-26. doi: 10.1016/j.cct.2018.12.009.

MATERIAL ADICIONAL

Archivo suplementario 1.

1. Estrategia de búsqueda (última actualización el 10 de Febrero 2021)

Pubmed

("Depression"[Mesh] OR "Depressive Disorder"[Mesh] OR "Depressive Disorder, Treatment-Resistant"[Mesh] OR "Depressive Disorder, Major"[Mesh]) AND ("Ketamine/therapeutic use"[Mesh] OR "Ketamine"[Mesh]) AND ("Depression"[Title] AND "Ketamine"[Title])

Scopus

(TITLE-ABS-KEY (major AND depressive AND disorder) AND TITLE-ABS-KEY (ketamine) AND ALL (ketamine) AND ALL (depressive AND disorder) AND ALL (major AND depressive AND disorder) AND TITLE-ABS-KEY (treatment-resistant))

2. Número de ensayos clínicos incluidos en cada base de datos (última actualización el 10 de Febrero 2021)

Name	Website	Include
U.S. National Library of Medicine	clinicaltrials.gov	3
Australian New Zealand Clinical Trials Registry (ANZCTR)	anzctr.org.au	0
Brazilian Clinical Trials Registry (ReBec)	ensaiosclinicos.gov.br	0
Chinese Clinical Trial Registry (ChiCTR)	chictr.org.cn	6
Clinical Research Information Service (CRiS), Republic of Korea.	cris.nih.go.kr	0
Clinical Trials Registry - India (CTRI)	ctri.nic.in/Clinicaltrials/advsearch.php	2
Cuban Public Registry of Clinical Trials(RP-CEC)	registroclinico.sld.cu/en/home	0
EU Clinical Trials Register (EU-CTR)	clinicaltrialsregister.eu	0
German Clinical Trials Register (DRKS)	drks.de/drks_web/	1
Iranian Registry of Clinical Trials (IRCT)	https://www.irct.ir/	0
International Standard Randomised Controlled Trial Number (ISRCTN)	isrctn.com/	0
Japan Primary Registries Network (JPRN)	rctportal.niph.go.jp/	0
Lebanese Clinical Trials Registry (LBCTR)	http://lbctr.emro.who.int/	0
Thai Clinical Trials Registry (TCTR)	http://www.clinicaltrials.in.th/	0
The Netherlands National Trial Register (NTR)	trialregister.nl/	0
Pan African Clinical Trial Registry (PACTR)	pactr.samrc.ac.za/	0
Peruvian Clinical Trial Registry (REPEC)	ensayosclinicos-repec.ins.gob.pe/	0
Sri Lanka Clinical Trials Registry (SLCTR)	https://slctr.lk	0

Archivo suplementario 2.	PRISMA Extension for Scoping reviews (PRISMA-ScR) 2018 Checklist ¹	
Section/topic	# PRISMA-ScR Checklist item	Reported on page #
TITLE		
Title	1 Identify the report as a scoping review.	1
ABSTRACT		
Structured summary	2 Provide a structured summary including, as applicable: background; objectives; data sources; study eligibility criteria, participants, and interventions; study synthesis methods; results; limitations; conclusions and implications of key findings.	2
INTRODUCTION		
Rationale	3 Describe the rationale for the review in the context of what is already known. Explain why the review question(s)/objective(s) lend themselves to a scoping review approach.	4-5
Objectives	4 Provide an explicit statement of the question(s) and objective(s) being addressed with reference to their key elements (e.g., population or participants, concepts and context), or other relevant key elements used to conceptualize the review question(s) and/or objective(s).	6
METHODS		
Protocol and registration	5 Indicate if a review protocol exists, if and where it can be accessed (e.g., Web address), and, if available, provide registration information including registration number.	6
Eligibility criteria	6 Specify the characteristics of the sources of evidence (e.g., years considered, language, publication status) used as criteria for eligibility, and provide a rationale.	6-7
Information sources	7 Describe all information sources (e.g., databases with dates of coverage, contact with study authors to identify additional sources) in the search and date last searched.	7
Search	8 Present full electronic search strategy for at least one database, including any limits used, such that it could be repeated.	Archivo suplementario 1
Selection of sources of evidence	9 State the process for selecting studies (i.e., screening, eligibility) included in the scoping review.	8
Data charting process	10 Describe the methods of charting data from the included sources of evidence (e.g. piloted forms; forms that have been tested by the team before their use, whether data charting was done independently, in duplicate) and any processes for obtaining and confirming data from investigators.	8-9
Data items	11 List and define all variables for which data were sought and any assumptions and simplifications made.	8-9
Critical appraisal of individual sources of evidence	12 If done , provide a rationale for conducting a critical appraisal of included sources of evidence; describe the methods used and how this information was used in any data synthesis (if appropriate).	NA
Summary measures	13 Not applicable for scoping reviews.	NA

Section/topic	#	PRISMA-ScR Checklist item	Reported on page #
Synthesis of results	14	Describe the methods of handling and summarizing the data that were charted.	9
Risk of bias across studies	15	Not applicable for scoping reviews.	NA
Additional analyses	16	Not applicable for scoping reviews.	NA
RESULTS			
Selection of sources of evidence	17	Give numbers of studies screened, assessed for eligibility, and included in the review, with reasons for exclusions at each stage, ideally using a flow diagram.	Figura 1
Characteristics of sources of evidence	18	For each source of evidence, present characteristics for which data were charted and provide the citations.	Tablas 1 y 2
Critical appraisal within sources of evidence	19	If done, present data on critical appraisal of included sources of evidence (see item 12).	NA
Results of individual sources of evidence	20	For each included source of evidence, present the relevant data that were charted that relate to the review question(s) and objective(s).	Tablas 1 y 2
Synthesis of results	21	Summarize and/or present the charting results as they relate to the review question(s) and objective(s).	9-14
Risk of bias across studies	22	Not applicable for scoping reviews.	NA
Additional analysis	23	Not applicable for scoping reviews.	NA
DISCUSSION			
Summary of evidence	24	Summarize the main results (including an overview of concepts, themes, and types of evidence available), explain how they relate to the review question(s) and objectives, and consider the relevance to key groups	14-15
Limitations	25	Discuss the limitations of the scoping review process.	16
Conclusions	26	Provide a general interpretation of the results with respect to the review question(s) and objective(s), as well as potential implications and/or next steps.	17-18
FUNDING			
Funding	27	Describe sources of funding for the included sources of evidence, as well as sources of funding for the scoping review. Describe the role of the funders of the scoping review.	18

1. Tricco AC, Lillie E, Zarin W, et al. PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR): Checklist and Explanation. *Ann Intern Med* 2018;169(7):467-73.

Archivo
suplementario 3.

Lista de los documentos incluidos en nuestro estudio

1. Murrough JW, Iosifescu DV, Chang LC, Al Jurdi RK, Green CE, Perez AM, Iqbal S, Pillemer S, Foulkes A, Shah A, Charney DS, Mathew SJ. Antidepressant efficacy of ketamine in treatment-resistant major depression: a two-site randomized controlled trial. *Am J Psychiatry*. 2013 Oct;170(10):1134-42. doi: 10.1176/appi.ajp.2013.13030392.
2. Phillips JL, Norris S, Talbot J, Birmingham M, Hatchard T, Ortiz A, Owoeye O, Batten LA, Blier P. Single, Repeated, and Maintenance Ketamine Infusions for Treatment-Resistant Depression: A Randomized Controlled Trial. *Am J Psychiatry*. 2019 May 1;176(5):401-409. doi: 10.1176/appi.ajp.2018.18070834.
3. Andrade C. Ketamine for Depression, 4: In What Dose, at What Rate, by What Route, for How Long, and at What Frequency? *J Clin Psychiatry*. 2017 Jul;78(7):e852-e857. doi: 10.4088/JCP.17f11738.
4. Cullen KR, Amatya P, Roback MG, Albott CS, Westlund Schreiner M, Ren Y, Eberly LE, Carstedt P, Samikoglu A, Gunlicks-Stoessel M, Reigstad K, Horek N, Tye S, Lim KO, Klimes-Dougan B. Intravenous Ketamine for Adolescents with Treatment-Resistant Depression: An Open-Label Study. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2018 Sep;28(7):437-444. doi: 10.1089/cap.2018.0030.
5. Singh JB, Fedgchin M, Daly EJ, De Boer P, Cooper K, Lim P, Pinter C, Murrough JW, Sanacora G, Shelton RC, Kurian B, Winokur A, Fava M, Manji H, Drevets WC, Van Nueten L. A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Dose-Frequency Study of Intravenous Ketamine in Patients With Treatment-Resistant Depression. *Am J Psychiatry*. 2016 Aug 1;173(8):816-26. doi: 10.1176/appi.ajp.2016.16010037.
6. Murrough JW, Perez AM, Pillemer S, Stern J, Parides MK, aan het Rot M, Collins KA, Mathew SJ, Charney DS, Iosifescu DV. Rapid and longer-term antidepressant effects of repeated ketamine infusions in treatment-resistant major depression. *Biol Psychiatry*. 2013 Aug 15;74(4):250-6. doi: 10.1016/j.biopsych.2012.06.022.
7. Domany Y, Bleich-Cohen M, Tarrasch R, Meidan R, Litvak-Lazar O, Stoppleman N, Schreiber S, Bloch M, Hendler T, Sharon H. Repeated oral ketamine for out-patient treatment of resistant depression: randomised, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept study. *Br J Psychiatry*. 2019 Jan;214(1):20-26. doi: 10.1192/bjp.2018.196.
8. Price RB, Iosifescu DV, Murrough JW, Chang LC, Al Jurdi RK, Iqbal SZ, Soleimani L, Charney DS, Foulkes AL, Mathew SJ. Effects of ketamine on explicit and implicit suicidal cognition: a randomized controlled trial in treatment-resistant depression. *Depress Anxiety*. 2014 Apr;31(4):335-43. doi: 10.1002/da.22253.
9. Chen MH, Lin WC, Tu PC, Li CT, Bai YM, Tsai SJ, Su TP. Antidepressant and antisuicidal effects of ketamine on the functional connectivity of prefrontal cortex-related circuits in treatment-resistant depression: A double-blind, placebo-controlled, randomized, longitudinal resting fMRI study. *J Affect Disord*. 2019 Dec 1;259:15-20. doi: 10.1016/j.jad.2019.08.022.
10. Liu W, Zhou Y, Zheng W, Wang C, Zhan Y, Lan X, Zhang B, Li H, Chen L, Ning Y. Repeated intravenous infusions of ketamine: Neurocognition in patients with anxious and nonanxious treatment-resistant depression. *J Affect Disord*. 2019 Dec 1;259:1-6. doi: 10.1016/j.jad.2019.08.012.
11. Shiroma PR, Albott CS, Johns B, Thuras P, Wels J, Lim KO. Neurocognitive performance and serial intravenous subanesthetic ketamine in treatment-resistant depression. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2014 Nov;17(11):1805-13. doi: 10.1017/S1461145714001011.
12. Chen MH, Li CT, Lin WC, Hong CJ, Tu PC, Bai YM, Cheng CM, Su TP. Rapid inflammation modulation and antidepressant efficacy of a low-dose ketamine infusion in treatment-resistant depression: A randomized, double-blind control study. *Psychiatry Res*. 2018 Nov;269:207-211. doi: 10.1016/j.psychres.2018.08.078.
13. Cusin C, Ionescu DF, Pavone KJ, Akeju O, Cassano P, Taylor N, Eikermann M, Durham K, Swee MB, Chang T, Dording C, Soskin D, Kelley J, Mischoulon D, Brown EN, Fava M. Ketamine augmentation for outpatients with treatment-resistant depression: Preliminary evidence for two-step intravenous dose escalation. *Aust N Z J Psychiatry*. 2017 Jan;51(1):55-64. doi: 10.1177/0004867416631828.
14. Thomas RK, Baker G, Lind J, Dursun S. Rapid effectiveness of intravenous ketamine for ultraresistant depression in a clinical setting and evidence for baseline anhedonia and bipolarity as clinical predictors of effectiveness. *J Psychopharmacol*. 2018 Oct;32(10):1110-1117. doi: 10.1177/0269881118793104.
15. George D, Gálvez V, Martin D, Kumar D, Leyden J, Hadzi-Pavlovic D, Harper S, Brodaty H, Glue P, Taylor R, Mitchell PB, Loo CK. Pilot Randomized Controlled Trial of Titrated Subcutaneous Ketamine in Older Patients with Treatment-Resistant Depression. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2017 Nov;25(11):1199-1209. doi: 10.1016/j.jagp.2017.06.007.
16. Li CT, Chen MH, Lin WC, Hong CJ, Yang BH, Liu RS, Tu PC, Su TP. The effects of low-dose ketamine on the prefrontal cortex and amygdala in treatment-resistant depression: A randomized controlled study. *Hum Brain Mapp*. 2016 Mar;37(3):1080-90. doi: 10.1002/hbm.23085.
17. Okamoto N, Nakai T, Sakamoto K, Nagafusa Y, Higuchi T, Nishikawa T. Rapid antidepressant effect of ketamine anesthesia during electroconvulsive therapy of treatment-resistant depression: comparing ketamine and propofol anesthesia. *J ECT*. 2010 Sep;26(3):223-7. doi: 10.1097/YCT.0b013e3181c3b0aa.

18. Lai R, Katalinic N, Glue P, Somogyi AA, Mitchell PB, Leyden J, Harper S, Loo CK. Pilot dose-response trial of i.v. ketamine in treatment-resistant depression. *World J Biol Psychiatry*. 2014 Sep;15(7):579-84. doi: 10.3109/15622975.2014.922697.
19. Wang C, Zhou Y, Zheng W, Liu W, Zhan Y, Li H, Chen L, Zhang B, Walter M, Li M, Li MD, Ning Y. Association between depression subtypes and response to repeated-dose intravenous ketamine. *Acta Psychiatr Scand*. 2019 Nov;140(5):446-457. doi: 10.1111/acps.13096.
20. Lipsitz O, McIntyre RS, Rodrigues NB, Kaster TS, Cha DS, Brietzke E, Gill H, Nasri F, Lin K, Subramaniapillai M, Kratiuk K, Teopiz K, Lui LMW, Lee Y, Ho R, Shekotikhina M, Mansur RB, Rosenblat JD. Early symptomatic improvements as a predictor of response to repeated-dose intravenous ketamine: Results from the Canadian Rapid Treatment Center of Excellence. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2021 Mar 8;105:110126. doi: 10.1016/j.pnpbp.2020.110126.
21. Sterpenich V, Vidal S, Hofmeister J, Michalopoulos G, Bancila V, Warrot D, Dayer A, Desseilles M, Aubry JM, Kosel M, Schwartz S, Vutskits L. Increased Reactivity of the Mesolimbic Reward System after Ketamine Injection in Patients with Treatment-resistant Major Depressive Disorder. *Anesthesiology*. 2019 Jun;130(6):923-935. doi: 10.1097/ALN.0000000000002667.
22. Chen MH, Chang WC, Lin WC, Tu PC, Li CT, Bai YM, Tsai SJ, Huang WS, Su TP. Functional Dysconnectivity of Frontal Cortex to Striatum Predicts Ketamine Infusion Response in Treatment-Resistant Depression. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2020 Dec 29;23(12):791-798. doi: 10.1093/ijnp/pyaa056.
23. Fava M, Freeman MP, Flynn M, Judge H, Hoepfner BB, Cusin C, Ionescu DF, Mathew SJ, Chang LC, Iosifescu DV, Murrrough J, Debattista C, Schatzberg AF, Trivedi MH, Jha MK, Sanacora G, Wilkinson ST, Papakostas GI. Double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial of intravenous ketamine as adjunctive therapy in treatment-resistant depression (TRD). *Mol Psychiatry*. 2020 Jul;25(7):1592-1603. doi: 10.1038/s41380-018-0256-5.
24. Zhuo C, Tian H, Li G, Chen M, Jiang D, Lin X, Xu Y, Wang W. Effects of ketamine on circadian rhythm and synaptic homeostasis in patients with treatment-resistant depression: A protocol for mechanistic studies of its rapid and sustained antidepressant actions in humans. *Brain Behav*. 2019 Nov;9(11):e01423. doi: 10.1002/brb3.1423.
25. Moaddel R, Shardell M, Khadeer M, Lovett J, Kadriu B, Ravichandran S, Morris PJ, Yuan P, Thomas CJ, Gould TD, Ferrucci L, Zarate CA. Plasma metabolomic profiling of a ketamine and placebo crossover trial of major depressive disorder and healthy control subjects. *Psychopharmacology (Berl)*. 2018 Oct;235(10):3017-3030. doi: 10.1007/s00213-018-4992-7.
26. Ashish K. Sahib, Joana R.A. Loureiro, Megha M. Vasavada, Antoni Kubicki, Shantanu H. Joshi, Kai Wang, Roger P. Woods, Eliza Congdon, Danny J.J. Wang, Michael L. Boucher, Randall Espinoza, Katherine L. Narr Single and repeated ketamine treatment induces perfusion changes in sensory and limbic networks in major depressive disorder, *European Neuropsychopharmacology*, Volume 33, 2020, Pages 89-100, ISSN 0924-977X, doi:10.1016/j.euroneuro.2020.01.017.
27. Kadriu B, Gold PW, Luckenbaugh DA, Lener MS, Ballard ED, Niciu MJ, Henter ID, Park LT, De Sousa RT, Yuan P, Machado-Vieira R, Zarate CA. Acute ketamine administration corrects abnormal inflammatory bone markers in major depressive disorder. *Mol Psychiatry*. 2018 Jul;23(7):1626-1631. doi: 10.1038/mp.2017.109
28. Reed JL, Nugent AC, Furey ML, Szczepanik JE, Evans JW, Zarate CA Jr. Effects of Ketamine on Brain Activity During Emotional Processing: Differential Findings in Depressed Versus Healthy Control Participants. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*. 2019 Jul;4(7):610-618. doi: 10.1016/j.bpsc.2019.01.005
29. Murrrough JW, Collins KA, Fields J, DeWilde KE, Phillips ML, Mathew SJ, Wong E, Tang CY, Charney DS, Iosifescu DV. Regulation of neural responses to emotion perception by ketamine in individuals with treatment-resistant major depressive disorder. *Transl Psychiatry*. 2015 Feb 17;5(2):e509. doi: 10.1038/tp.2015.10. .
30. Megha M. Vasavada, Joana Loureiro, Antoni Kubicki, Ashish Sahib, Benjamin Wade, Gerhard Hellemann, Randall T. Espinoza, Eliza Congdon, Katherine L. Narr, Amber M. Leaver, Effects of Serial Ketamine Infusions on Corticolimbic Functional Connectivity in Major Depression, *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*, 2020, ISSN 2451-9022, doi:10.1016/j.bpsc.2020.06.015
31. Abdallah CG, Salas R, Jackowski A, Baldwin P, Sato JR, Mathew SJ. Hippocampal volume and the rapid antidepressant effect of ketamine. *J Psychopharmacol*. 2015 May;29(5):591-5. doi: 10.1177/0269881114544776.