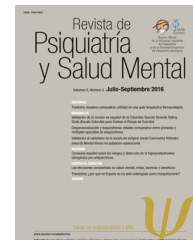




# Revista de Psiquiatría y Salud Mental

[www.elsevier.es/saludmental](http://www.elsevier.es/saludmental)



## REVISIÓN

### Eficacia y seguridad de la ketamina en depresión bipolar: una revisión sistemática



Susana Alberich<sup>a</sup>, Mónica Martínez-Cengotitabengoa<sup>a,b</sup>, Purificación López<sup>a,d</sup>,  
Iñaki Zorrilla<sup>a,d</sup>, Nuria Núñez<sup>a</sup>, Eduard Vieta<sup>c</sup> y Ana González-Pinto<sup>a,d,\*</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Psiquiatría, Hospital Universitario Araba, Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM), Instituto de Investigación Sanitaria BIOARABA.OSI Araba, Vitoria, España

<sup>b</sup> Universidad Nacional de Educación a Distancia (UNED)-Centro Asociado de Vitoria, Vitoria, España

<sup>c</sup> Unidad de Trastorno Bipolar, Instituto de Neurociencias, Hospital Clínic, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM), Universidad de Barcelona, Barcelona, España

<sup>d</sup> Universidad del País Vasco, Departamento de Neurociencias, Vitoria, España

Recibido el 21 de marzo de 2016; aceptado el 12 de mayo de 2016

Disponible en Internet el 5 de julio de 2016

#### PALABRAS CLAVE

Depresión bipolar;  
Ketamina;  
Eficacia

**Resumen** El componente depresivo es el más prevalente del trastorno bipolar. La ketamina ha mostrado eficacia y rapidez como tratamiento de episodios depresivos. El objetivo del presente trabajo es realizar una revisión sistemática sobre la eficacia y seguridad de la ketamina como tratamiento de la depresión bipolar, y sus tipos de administración. Se obtuvieron 10 artículos relevantes que cumplían con los criterios del estudio: un ensayo clínico, 5 estudios de cohorte y 4 series de casos. La forma de administración utilizada en el 60% de los trabajos fue la infusión intravenosa. La ketamina parece ser un tratamiento seguro y eficaz para la depresión bipolar, aunque la duración de la acción es breve. Los efectos adversos que se observaron se produjeron generalmente en el momento de la infusión y tendieron a desaparecer completamente al cabo de 1-2 h. Por tanto, es necesario realizar más estudios para explorar nuevas vías de administración, así como su seguridad y efectos adversos.

© 2016 SEP y SEPB. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

#### KEYWORDS

Bipolar depression;  
Ketamine;  
Efficacy

#### Efficacy and safety of ketamine in bipolar depression: A systematic review

**Abstract** The depression is the most prevalent state throughout the life of the bipolar patient. Ketamine has been shown to be an effective and rapid treatment for depression. The objective of the present work is to perform a systematic review on the efficacy and safety of ketamine

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [anamaria.gonzalez-pintoarillaga@osakidetza.eus](mailto:anamaria.gonzalez-pintoarillaga@osakidetza.eus) (A. González-Pinto).

as treatment of bipolar depression, as well as its different patterns of administration. The search found 10 relevant manuscripts that met the inclusion criteria: one clinical trial, 5 cohort studies, and 4 case reports. Intravenous infusion was used in 60% of the studies. According to data, ketamine seems to be an effective and safe treatment for bipolar depression, although the length of its effect is short. Adverse effects observed generally occurred at the time of infusion, and tended to completely disappear within 1-2 h. Therefore, more studies are necessary to explore new patterns of administration, as well as on its safety and adverse effects.

© 2016 SEP y SEPB. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

El trastorno bipolar (TB) se encuentra dentro de las enfermedades médicas más incapacitantes y costosas para el sistema sanitario<sup>1</sup>. La depresión, la distimia y los estados mixtos en conjunto suponen los componentes más prevalentes del TB<sup>2</sup>. A pesar de que existen tratamientos eficaces de la depresión bipolar<sup>3-6</sup>, sigue habiendo un porcentaje nada desdeñable de casos resistentes, bien por falta de eficacia, o bien por intolerancia a los efectos secundarios. Por ello, hay una gran necesidad de desarrollar nuevos fármacos que ejerzan un efecto antidepresivo rápido dado el riesgo suicida de estos pacientes<sup>7</sup>.

Durante la última década, diversos estudios han mostrado la implicación del sistema glutamatérgico, y en particular del receptor N-metil D-aspartato (NMDA), en la eficacia de los tratamientos antidepresivos, lo cual lo sitúa como diana de cara al desarrollo de nuevos tratamientos<sup>7</sup>. La ketamina es un derivado de la fenciclidina y antagonista del receptor NMDA, que ha demostrado un efecto rápido y eficaz ante episodios depresivos a dosis subanestésicas<sup>8,9</sup>. En el caso de la depresión unipolar, se han publicado al menos 8 ensayos clínicos en los que se ha visto la rapidez de acción y eficacia de la ketamina en este grupo diagnóstico<sup>10-17</sup>.

La presente revisión tiene como objetivo analizar de forma sistemática y resumir la evidencia científica de los trabajos más recientes acerca de la eficacia y seguridad del uso de la ketamina como tratamiento de la depresión bipolar, así como de sus diferentes tipos de administración.

## Material y métodos

Se realizó una búsqueda electrónica en las bases de datos PubMed y Embase. La búsqueda se limitó a trabajos prospectivos, series de casos, o ensayos clínicos, publicados en inglés o en castellano desde enero de 2012 a octubre de 2015. Se emplearon los siguientes términos MESH: «ketamine», «bipolar disorder» y «bipolar depression». La estrategia se restringió a estudios realizados en humanos. Posteriormente se realizó una búsqueda manual y una búsqueda hacia atrás a partir de los trabajos seleccionados. Se incluyeron aquellas publicaciones en las que la población de estudio estuviera formada por pacientes diagnosticados de TB. Se excluyeron aquellos trabajos cuya muestra fueran pacientes con un diagnóstico diferente al



Figura 1 Flujo de selección de artículos.

estudiado, y aquellos trabajos en los que no se evaluara la efectividad de la ketamina en la depresión.

Los artículos se sintetizaron y evaluaron a través de la herramienta *on-line* «Fichas de lectura crítica de Osteba» (FLC)<sup>18</sup>. Esta herramienta permitió realizar una lectura pormenorizada de los artículos y determinar la calidad metodológica de cada uno de ellos. Este proceso de selección y extracción de información fue realizado por 2 revisores, que en caso de desacuerdo se reunían para decidir cuáles incluir o excluir de la revisión, o sobre la calidad del artículo.

En la figura 1 se muestra el flujo de selección de artículos basándonos en la metodología PRISMA<sup>19</sup>.

## Resultados

En la búsqueda inicial se obtuvieron un total de 30 artículos, de los cuales se seleccionaron 10 que cumplían los

**Tabla 1** Resumen de las series de casos, ensayos controlados aleatorizados y abiertos sobre el uso de ketamina como tratamiento de la depresión bipolar

|                          | Pacientes |                                                                               | Tratamiento de ketamina                                                                                                                                             |           |                       |                                     | Respuesta antidepresiva        |        |         |        |        |           |       | Efectos adversos                                                     |
|--------------------------|-----------|-------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|-----------------------|-------------------------------------|--------------------------------|--------|---------|--------|--------|-----------|-------|----------------------------------------------------------------------|
|                          | n         | DRT                                                                           | Administración                                                                                                                                                      | Dosis     | N.º de dosis          | Placebo                             | Escalas de medida              | 60 min | 230 min | 3 días | 7 días | 8 semanas | 1 año |                                                                      |
| Series de casos          |           |                                                                               |                                                                                                                                                                     |           |                       |                                     |                                |        |         |        |        |           |       |                                                                      |
| Atigari y Healy, 2013    | 2         | Sí                                                                            | i.m. (un caso combinado con litio)                                                                                                                                  | 100 mg    | No presentado         | –                                   | No presentado                  | No     | No      | No     | No     | No        | No    | Incoordinación motora transitoria <1 h                               |
| Cusin et al., 2012       | 2         | Sí                                                                            | i.m. (1.º caso combinado con venlafaxina, lamotrigina y metilfenidato. 2.º caso combinado con lamotrigina, levotiroxina, pregabalina, armodafinilo y oxcarbazepina) | 50 mg     | Cada 3-4 días         | –                                   | No presentado                  | No     | No      | No     | Sí     | No        | No    | Irritabilidad, pesadillas, sensaciones disociativas, dolor de cabeza |
| Best, 2014               | 1         | Sí: TEC, TMS y estimulación de nervio vago previos                            | i.v. combinado con estimulación magnética transcraneal                                                                                                              | 40-80 mg  | Una vez a la semana   | –                                   | PAI, BDI-II                    | No     | No      | No     | No     | No        | Sí    | No presentado                                                        |
| Lara et al., 2013        | 14        | Sí: ≥ 4 tratamientos de al menos 4 semanas fallidos                           | s.l. (manteniendo tratamiento previo en caso necesario)                                                                                                             | 10 mg     | Variable en cada caso | –                                   | No presentado                  | No     | No      | No     | No     | No        | No    | Agitación, leves mareos                                              |
| Estudios abiertos        |           |                                                                               |                                                                                                                                                                     |           |                       |                                     |                                |        |         |        |        |           |       |                                                                      |
| Papolos et al., 2013     | 12        | Sí: EEAG < 55                                                                 | i.n.                                                                                                                                                                | 30-120 mg | Cada 3-7 días         | –                                   | CBQ<br>OAS<br>YBOCS<br>CADSS   | Sí     | No      | No     | No     | No        | No    | Mareo, somnolencia, exaltación, náuseas                              |
| Luckenbaugh et al., 2012 | 33        | Sí: ≥ 1 ensayo antidepresivo fallido + ensayo prospectivo con litio/valproato | i.v. (combinado con litio o valproato)                                                                                                                              | 0,5 mg/kg | 1                     | Suero fisiológico (orden aleatorio) | MADRS<br>HDRS<br>BPRS<br>CADSS | No     | Sí      | Sí     | No     | No        | No    | No presentado                                                        |

Tabla 1 (continuación)

|                            | Pacientes |                                                                                    | Tratamiento de ketamina                                                                         |           |              |                                     | Respuesta antidepresiva      |        |         |        |          |           |       | Efectos adversos                                                                                    |
|----------------------------|-----------|------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|--------------|-------------------------------------|------------------------------|--------|---------|--------|----------|-----------|-------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                            | n         | DRT                                                                                | Administración                                                                                  | Dosis     | N.º de dosis | Placebo                             | Escalas de medida            | 60 min | 230 min | 3 días | 7 días   | 8 semanas | 1 año |                                                                                                     |
| Rybakowski et al., 2013    | 25        | Sí                                                                                 | i.v.<br>(combinado con estabilizadores)                                                         | 0,5 mg/kg | 1            | –                                   | HDRS                         | No     | No      | No     | Sí (52%) | No        | No    | No presentado                                                                                       |
| Permoda-Osip et al., 2013  | 20        | Sí                                                                                 | i.v.<br>(combinado con estabilizadores)                                                         | 0,5 mg/kg | 1            | –                                   | HDRS                         | No     | No      | No     | Sí (50%) | No        | No    | No presentado                                                                                       |
| Kantrowitz et al., 2015    | 7         | Sí                                                                                 | i.v.<br>(combinado con d-cicloserina, piridoxina, tratamientos aprobados FDA y estabilizadores) | 0,5 mg/kg | 1            | –                                   | HDRS                         | No     | Sí      | No     | No       | Sí (57%)  | No    | Sedación leve, dolor de cabeza, fosfenos                                                            |
| <i>Ensayos controlados</i> |           |                                                                                    |                                                                                                 |           |              |                                     |                              |        |         |        |          |           |       |                                                                                                     |
| Zarate et al., 2012        | 15        | Sí: $\geq 1$ ensayo antidepresivo fallido + ensayo prospectivo con litio/valproato | i.v.<br>(combinado con litio o valproato)                                                       | 0,5 mg/kg | 1            | Suero fisiológico (orden aleatorio) | HDRS<br>BDI<br>BPRS<br>CADSS | No     | Sí      | Sí     | Sí       | No        | No    | Confusión, letargo, deterioro cognitivo, náuseas, dolor de cabeza, visión borrosa, miedo o ansiedad |

BDI II: *Beck Depression Inventory II*; BPRS: *Brief Psychiatric Rating Scale*; CADSS: *Clinician Administered Dissociative States Scale*; CBQ: *Child Bipolar Questionnaire*; DRT: depresión resistente al tratamiento; EEAG: Escala de Evaluación de la Actividad Global; FDA: *Food and Drug Administration*; HDRS: *Hamilton Rating Scale for Depression*; i.m.: intramuscular; i.n.: intranasal; i.v.: intravenoso; s.l.: sublingual; MADRS: *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale*; OAS: *Overt Aggression Scale*; PAI: *Personality Assessment Inventory*; TEC: terapia electroconvulsiva; TMS: estimulación magnética transcraneal; YBOCS: *Yale Brown Obsessive-compulsive Scale*.

criterios de inclusión y contenían información relevante. No se añadió ningún trabajo seleccionado a partir de la búsqueda manual o hacia atrás. De ellos, uno es ensayo clínico, 5 son estudios de cohorte y 4 series de casos (resumidos en la [tabla 1](#)). La mayoría de los estudios utilizaron una dosis de ketamina de 0,5 mg/kg administrado vía infusión intravenosa (i.v.). Dos estudios emplearon ketamina en dosis de 50-100 mg vía intramuscular (i.m.)<sup>20,21</sup>, uno utilizó ketamina intranasal (i.n.) en dosis de 10 mg/administración<sup>22</sup>, y otro empleó ketamina sublingual (s.l.) en dosis de 10 mg<sup>23</sup>. En todos los artículos que especificaba un criterio de respuesta, y este se definió como una reducción de  $\geq 50\%$  en la puntuación de alguna de las escalas de medida de depresión (*Hamilton Rating Scale for Depression* [HDRS] o *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale* [MADRS]).

## Eficacia clínica de la ketamina

El objetivo del trabajo realizado por Zarate et al.<sup>9</sup> fue contrastar el resultado obtenido anteriormente por Diazgranados et al.<sup>8</sup> de que la ketamina ejerce un rápido efecto antidepresivo en pacientes con depresión bipolar. Para ello realizó un estudio doble-ciego, aleatorizado, cruzado y controlado en el que los pacientes recibían ketamina i.v. (0,5 mg/kg) o placebo con 2 semanas de diferencia. Los síntomas ansiosos y depresivos mejoraron más en los pacientes que recibieron ketamina frente al placebo en los 40 min posteriores a la infusión (HDRS:  $F = 3,08$ ,  $p = 0,001$ ; VAS-Anxiety:  $F = 2,12$ ,  $p = 0,030$ ). La tasa de respuesta a los 40 min de la infusión (reducción de MADRS  $\geq 50\%$ ) fue del 64% para los pacientes con ketamina. Durante el primer día la tasa de respuesta fue del 43%, y aproximadamente el 30% se encontraba en remisión (MADRS  $< 10$ ). La duración del efecto antidepresivo fue de 3 días medido con la MADRS y HDRS, pero la mejoría de los síntomas depresivos según la escala *Beck Depression Inventory* (BDI) fue más duradera (14 días vs. 3 días). El resultado más interesante de este estudio fue que la ketamina ejerció un rápido y continuo efecto antisuicida (en los primeros 40 min).

Luckenbaugh et al.<sup>24</sup> realizaron un estudio para determinar en qué medida el efecto antidepresivo asociado a la ketamina está alterado en pacientes con depresión bipolar que tienen antecedentes familiares de dependencia de alcohol (FHAP). En el estudio se realizó un análisis post-hoc combinando las muestras de 2 estudios previos independientes, doble-cegos, controlados y cruzados en los que se administró ketamina i.v. (0,5 mg/kg) combinada con litio o valproato<sup>8,9</sup>. El principal resultado fue que los individuos con FHAP mostraron mayores mejorías y más duraderas en los síntomas depresivos en comparación con los que no tenían FHAP (MADRS:  $p = 0,030$ ,  $d = 0,19$ , IC 95%: 0,02-0,37; HDRS:  $p = 0,010$ ,  $d = 0,25$ , IC 95%: 0,05-0,45). Los sujetos con FHAP también mostraron menor distorsión perceptiva con ketamina. Al analizar los pacientes con antecedentes personales de alcoholismo, estos tuvieron menores puntuaciones en las escalas *Clinician-Administered Dissociative States Scale* ([CADSS]:  $F = 2,33$ ,  $p = 0,010$ ), *Brief Psychiatric Rating Scale Positive* ([BPRS] Positive:  $F = 5,04$ ,  $p = 0,030$ ) y BPRS Dysphoria ( $F = 9,17$ ,  $p = 0,003$ ).

En el trabajo publicado por Atigari y Healy<sup>20</sup> se recogen los casos de 2 personas con largo historial de TB resistente que participaron en estudios de ketamina durante una fase de depresión. En uno de ellos el único tratamiento efectivo fue la terapia electroconvulsiva (TEC). El otro respondió al litio, aunque la respuesta fue diferente en cada episodio. Ambos casos experimentaron una respuesta inmediata al tratamiento con ketamina y se mantuvieron en remisión varios meses después. En el historial de ambas personas había un patrón de respuesta a tratamientos con propiedades convulsivas. Por ello, los autores subrayan la necesidad de investigar las propiedades convulsivas de tratamientos como la ketamina o TEC como un mecanismo adicional de su acción antidepresiva.

En el artículo publicado por Best<sup>25</sup> se describe un caso clínico de depresión severa dentro de un TB I resistente a TEC, estimulación magnética transcraneal (TMS) o estimulación del nervio vago. Tras estas diferentes estrategias de tratamiento, el sujeto aceptó someterse a una combinación de tratamiento con TMS y ketamina (40-80 mg) que recibió semanalmente durante 3 años. Al año de comenzar el tratamiento alcanzó una remisión de los síntomas con una mejora parcial del funcionamiento. Específicamente, mejoró la depresión, la ansiedad, la atención, la concentración y los pensamientos claros. El paciente también mostró mejor humor y ausencia de ideación suicida.

El estudio realizado por Kantrowitz et al.<sup>26</sup> es el primer estudio que investiga la eficacia de la ketamina (0,5 mg/kg) en depresión bipolar resistente seguida de dosis diarias de d-cicloserina durante 8 semanas (dosis inicial de 250 mg aumentada hasta 1.000 mg en 3 semanas). Todo esto se apoyó con piridoxina, tratamiento aprobado por la FDA, y estabilizadores del humor. Siete sujetos completaron el estudio y 4 de ellos alcanzaron la remisión (HDRS  $< 7$ ). Se obtuvo una respuesta significativa desde el momento basal a todos los momentos medidos excepto a las 2 semanas ( $F = 161,8$ ,  $p < 0,001$ ), con un alto tamaño de efecto el primer día ( $d$  cohen = 2) y a las 8 semanas ( $d$  cohen = 1,1). Los autores concluyen que sería recomendable realizar estudios para analizar la eficacia y la seguridad de la d-cicloserina como tratamiento independiente de la depresión bipolar.

En el trabajo realizado por Rybakowski et al.<sup>27</sup> se incluyeron 25 pacientes con episodio depresivo bipolar a los que se les administró una única dosis de ketamina de forma i.v. (0,5 mg/kg). Todos los pacientes recibían estabilizadores y habían sido resistentes a tratamiento con antidepresivos. Un paciente respondió al tratamiento tras 6 h desde la infusión (reducción HDRS  $\geq 50\%$ ). A las 24 h, el 24% de los pacientes habían respondido, y a los 7 días el 52% mostraron buena respuesta, manteniéndola al día 14. La remisión (HDRS  $< 7$ ) fue alcanzada por 4 pacientes a las 24 h del tratamiento y por 8 pacientes a los 7 días. Después de 14 días, 12 pacientes experimentaron remisión de sus síntomas depresivos.

Permoda-Osip et al.<sup>28</sup> analizaron la eficacia de la ketamina y su relación con el déficit de vitaminas del grupo B en 20 pacientes con episodio depresivo bipolar. Para ello se les administró una dosis única de ketamina de forma i.v. (0,5 mg/kg). A los 7 días de la infusión, 10 pacientes respondieron al tratamiento (reducción HDRS  $\geq 50\%$ ). Además, observaron que en ellos los niveles de vitamina B12 estaban aumentados respecto de los sujetos no respondedores.

( $p=0,047$ ), aunque los autores resaltan que estos resultados pueden estar mediados por el sexo, ya que el 90% eran mujeres. Sin embargo, no encontraron resultados significativos con el ácido fólico o la homocisteína.

### Tipos de administración

Papoulos et al.<sup>22</sup> analizaron la eficacia y seguridad de la ketamina i.n. en 12 niños (6-19 años) diagnosticados de TB con síntomas fóbicos (BD-FOH). La ketamina i.n. fue bien tolerada con mínimos efectos secundarios, los cuales se observó que eran dosis-dependientes. El efecto terapéutico duró entre 36-60 h. Se encontró una rápida mejoría de la hiperactividad, comportamientos agresivos y ansiedad. En la mayoría de los casos se observó una desaparición completa de los síntomas maníacos y depresivos. Una vez alcanzada la remisión, esta se mantuvo durante 3-7 días sin efectos secundarios. Sin embargo, una vez que desapareció el efecto de la ketamina, los síntomas volvieron bastante rápido de forma progresiva.

En el trabajo publicado por Cusin et al.<sup>21</sup> se presentan 2 casos tratados con ketamina i.m. Tanto la administración de ketamina i.v. como oral no resultaron efectivas, sin embargo, la preparación de 50 mg de ketamina i.m. cada 3-4 días mantuvo su eficacia durante varios meses y fue bien tolerada.

Lara et al.<sup>23</sup> analizaron la eficacia y la tolerancia de dosis muy bajas de ketamina de forma s.l. (10 mg). La posología variaba de un paciente a otro, pudiendo ser dosis única, o repetida cada 2-7 días. De los 14 pacientes diagnosticados de TB en fase depresiva, 4 de ellos alcanzaron una remisión de los síntomas depresivos y 5 de ellos mantuvieron la respuesta después del tratamiento con ketamina. Los autores observaron buena tolerancia en la mayoría de los casos y un rápido y fuerte efecto de la ketamina en el estado de ánimo y la cognición. Los beneficios terapéuticos de este tipo de administración s.l. se parecen a los obtenidos de forma i.v., pero tiene mejor tolerancia, es más fácil de usar y tiene mayor seguridad en cuanto a efectos adversos.

### Efectos secundarios

En el trabajo publicado por Zarate et al.<sup>9</sup>, encontraron que durante la infusión de ketamina o placebo, alrededor del 10% de los sujetos sintieron mareos, somnolencia, deterioro cognitivo, ansiedad, náuseas, visión borrosa o dolores de cabeza. No hubo diferencias significativas respecto a los efectos secundarios con relación al placebo a los 80 min. Durante la fase de infusión los pacientes experimentaron mareos, dificultad para conciliar el sueño, sequedad de boca y flatulencia. No hubo cambios significativos en cuanto al ritmo cardíaco, respiratorio, o valores del laboratorio durante el estudio. Estos efectos también se observaron en el trabajo realizado por Cusin et al.<sup>21</sup>.

Papoulos et al.<sup>22</sup> raramente observaron efectos secundarios después de 1 h de la administración. Los efectos disociativos que se experimentaron fueron: distorsión de la realidad, sensación de cambios corporales, actuar como en un sueño, sensación de irrealidad, o confusión de identidad. Generalmente, estos efectos fueron de intensidad leve o moderada y duraron siempre menos de 60 min tras

la administración. Una vez desarrollada tolerancia (4-5 administraciones de la dosis final efectiva) disminuyeron progresivamente, y apenas fueron observados.

En el estudio descrito por Kantrowitz et al.<sup>26</sup>, 3 sujetos mostraron sedación leve, 2 tuvieron dolores de cabeza, y uno experimentó fosfenos.

En el trabajo de Lara et al.<sup>23</sup>, 2 sujetos bipolares presentaron agitación durante unas horas. Fue común tener un leve aturdimiento que en la mayoría de los casos desaparecía en un tiempo inferior a 30 min.

En otro reporte de casos<sup>20</sup>, uno de los pacientes experimentó descoordinación motora transitoria que desapareció a la hora de la administración.

### Conclusiones

Según los estudios analizados en esta revisión (un ensayo clínico, 5 estudios de cohorte y 4 series de casos), los resultados sugieren que la ketamina es un antagonista del receptor NMDA que ha mostrado rápida eficacia en la disminución de la sintomatología depresiva y de los intentos de suicidio en sujetos deprimidos con TB, aunque no se ha visto que este efecto se mantenga en el tiempo<sup>8,9</sup>. Estos datos coinciden con los resultados obtenidos en diferentes revisiones publicadas recientemente sobre el uso y la eficacia de la ketamina en la depresión<sup>29-31</sup>. Además, de acuerdo con los resultados obtenidos, la ketamina podría ser recomendable como tratamiento adyuvante en pacientes con tratamiento antidepresivo o estabilizadores del humor cuya respuesta es incompleta, en aquellos con necesidad de tener una rápida respuesta, o en pacientes resistentes<sup>31</sup>. Sin embargo, creemos necesario realizar más estudios que apoyen esta afirmación. La duración del efecto antidepresivo varía entre 3-14 días en función de la escala utilizada para la medición de los síntomas. En cualquier caso, parece necesario instaurar un tratamiento de mantenimiento tras el abordaje inicial, ya que tras la discontinuación los síntomas aparecen de nuevo de un modo relativamente rápido. En pacientes con depresión bipolar parece indicado administrar ketamina en asociación a estabilizadores del ánimo, o como tratamiento de segunda elección en determinados subgrupos clínicos de pacientes (pacientes no respondedores), o en endofenotipos concretos de la enfermedad como pueden ser pacientes con FHAP. La TEC es un tratamiento altamente eficaz para la depresión<sup>5</sup> y se ha sugerido que su eficacia podría aumentar al administrar ketamina en la realización de la prueba<sup>32</sup>. Sin embargo, esto no ha sido claramente demostrado y la asociación no presenta ventajas claras frente a la TEC por sí sola<sup>29</sup>. Loo et al.<sup>33</sup> evaluaron el efecto neuroprotector y la eficacia de la ketamina como complemento del tiopental durante la anestesia de la TEC en pacientes con trastorno depresivo mayor. Contrariamente a la hipótesis principal, no se encontró que la administración de ketamina durante la TEC reduzca los efectos secundarios cognitivos. Solamente se vio una mejora de la eficacia en la primera semana de tratamiento ( $F=4,56$ ,  $p=0,039$ ,  $\eta^2=0,102$ ). Estos resultados coinciden con los obtenidos en otros estudios en los que no separan la depresión mayor del TB<sup>34</sup>. Sin embargo, los autores advierten que en este estudio se emplea una dosis subanestésica de ketamina (0,5 mg/kg) en combinación con tiopental, lo cual deja mucho espacio a futuras



investigaciones con dosis diferentes de ketamina, en combinación con otros anestésicos, o con otras formas de TEC.

Entre los factores de riesgo para la depresión se incluyen niveles bajos de vitamina B12 y ácido fólico, así como niveles altos de homocisteína. De hecho, se ha visto una relación entre estos factores en pacientes deprimidos<sup>35</sup>. Además, se ha visto que la vitamina B12 influye en el mecanismo de acción de la ketamina<sup>28</sup>. Por ello, sería interesante vigilar los niveles de dicha vitamina a la hora de pautar ketamina, ya que se ha visto que ambas moléculas tienen un efecto sinérgico<sup>36</sup>. El importante papel de la vitamina B12 puede deberse a que dicha vitamina es esencial para el correcto funcionamiento de la metionina sintasa y la metilmalonil-CoA mutasa. Estas enzimas actúan como catalizadoras en la conversión de la homocisteína en metionina. La metionina es un aminoácido esencial para la síntesis del S-adenosil metionina (S-AdoMet), el cual tiene un efecto estimulante en los neurotransmisores monoaminérgicos centrales. Para estudios posteriores sería recomendable analizar el efecto de la ketamina tras un suplemento de vitamina B12 en pacientes con niveles disminuidos. En esta línea, también han suscitado interés la vitamina B6 (piridoxina), que eleva el nivel de serotonina en sangre, y como suplemento al tratamiento podría ayudar a reducir los síntomas de la depresión, y la d-cicloserina, que en dosis altas (> 750 mg) actúa como antagonista del receptor NMDA y podría mejorar la seguridad en el tratamiento con ketamina<sup>26</sup>. Además, resultaría de gran interés poder disponer de biomarcadores que predigan qué pacientes van a ser respondedores o no a la ketamina. Hashimoto<sup>37</sup> ha encontrado que el biomarcador inflamatorio IL-6 se encuentra más alto en el grupo de pacientes que posteriormente respondieron a ketamina. Por tanto, sería interesante explorar la relación entre el rápido efecto antidepresivo de ketamina y la expresión de las vías inflamatorias en la depresión.

Los resultados obtenidos por Luckenbaugh et al.<sup>24</sup> confirman los de otros estudios en los que se muestra una mayor mejoría de los pacientes con dependencia alcohólica y de aquellos con FHAP tratados con ketamina<sup>38</sup>. Los autores sugieren que una variación genética del gen *NR2A* que expresa el receptor NMDA podría estar involucrado en la susceptibilidad a la dependencia de alcohol. Esta variación puede hacer a los pacientes con FHAP más sensibles al efecto de la ketamina<sup>39</sup>. Esto indicaría que las alteraciones en los receptores NMDA en pacientes con heredabilidad genética al alcoholismo podrían ser un subtipo neurobiológico distinto que conduce a tener respuestas alteradas a la ketamina.

Aunque la forma más común de administración de la ketamina es la infusión i.v., recientemente se están estudiando nuevos formatos como la vía oral, i.n., i.m. o s.l. Con la administración oral la ketamina experimenta una transformación metabólica de primer paso en el hígado y se convierte en norketamina<sup>40</sup>. La norketamina tiene menor potencia biológica que la ketamina no metabolizada, pero tiene niveles plasmáticos 3 veces mayores y una vida media más larga (12 h vs. 2 h). Las máximas concentraciones plasmáticas tardan menos de 1 min en alcanzarse con la ketamina i.v., mientras que con la i.m. tarda 5-15 min y 30-60 min en la administración oral. Las preparaciones parenterales tienen un alto nivel de biodisponibilidad (i.m. 93%, i.v. 100%), mientras que la administración i.n.

presenta una biodisponibilidad del 25-50%, y la preparación oral tiene una pobre absorción gastrointestinal (20% biodisponibilidad)<sup>40</sup>. En cuanto a la ketamina oral, encontramos casos en los que no parece efectiva<sup>21</sup>, mientras que otros estudios sí obtienen una disminución de los síntomas<sup>41</sup>. Diversos estudios han señalado que la administración i.m. produce un rápido y sostenido efecto en los síntomas depresivos, tanto en depresión bipolar como en otro tipo de trastornos (trastorno obsesivo-compulsivo o depresión mayor)<sup>20,21</sup>. Las formas i.n. y s.l. también han mostrado eficacia en distintos diagnósticos y mejor tolerancia, uso y seguridad que la vía i.v., por lo que se presentan como fuertes alternativas, aunque los resultados aún son preliminares<sup>22,23</sup>. El interés en el desarrollo de nuevas formas de administración reside sobre todo en facilitar la aplicación de cara a las dosis de mantenimiento con vías menos invasivas, y así mejorar la adherencia. Para repetidas dosis de ketamina, sería más factible la administración i.n. o i.m. La preparación oral debería considerarse como tratamiento de mantenimiento una vez que el paciente haya respondido a una dosis i.v. inicial<sup>42</sup>, aunque debido al potencial adictivo de la ketamina y a la facilidad de acceso de este tipo de preparación, puede aumentar el riesgo de un mal uso y debe administrarse con precaución<sup>29</sup>.

Debido al creciente interés en el uso de la ketamina como tratamiento antidepresivo, es importante evaluar los efectos secundarios que puedan derivarse de su uso. La administración de dosis subanestésicas de ketamina puede producir efectos adversos, tanto físicos como psicotomiméticos y neuropsicológicos. En general, se ha descrito una aparición de síntomas positivos, negativos, disociativos y maníacos<sup>8,9,42</sup>. Este tipo de efectos se producen generalmente en el momento de la infusión de ketamina y tienden a desaparecer completamente a los 60 min. En otros estudios también se han observado alteraciones perceptivas que no se prolongaban más de 2 h<sup>9</sup>. No se ha visto que la severidad de estos efectos adversos varíe en función de la dosis o del tipo de administración<sup>35</sup>. Los efectos adversos físicos más observados son dolor de cabeza, náuseas, ligero aturdimiento, somnolencia y mareos<sup>9,21-23,26,30</sup>. Este tipo de síntomas tienden a ser dosis-dependientes, aunque de nuevo se limitan al momento de la infusión y generalmente se prolongan durante un periodo corto de tiempo<sup>43</sup>.

Los efectos sinaptogénicos y del comportamiento de la ketamina dependen de la estimulación del receptor *mammalian target of rapamycin* (mTOR)<sup>44</sup>. Estudios señalan que una sobrerregulación del mTOR puede causar una aceleración del crecimiento de los tumores<sup>45</sup>, por lo que no parece indicado utilizar ketamina en pacientes bipolares deprimidos con historia actual o pasada de neoplasia. Además, la ketamina debe administrarse con cautela en pacientes con enfermedades cardiovasculares (hipertensión o enfermedad isquémica del corazón), ya que esta estimula el sistema cardiovascular aumentando el esfuerzo y frecuencia cardíaca, así como la presión arterial<sup>31,46</sup>. Por otro lado, es habitual que los sujetos con abuso de ketamina reciban dosis mayores que la pautada para tratar los síntomas depresivos, e incluso que la reciban con mayor frecuencia de la necesaria. Además, en estos casos también suele producirse el consumo de otro tipo de sustancias<sup>46</sup>, por lo que el tratamiento con ketamina en estos pacientes debe realizarse con extrema precaución. Diversos estudios han asociado el abuso de

ketamina con el desarrollo de cistitis o dilatación biliar<sup>47,48</sup>. Por ello, es necesario realizar estudios sobre su seguridad para el desarrollo de tratamientos con ketamina a largo plazo.

A modo de conclusión podemos decir que la ketamina podría considerarse como un tratamiento seguro que tendría efectividad en el tratamiento de la depresión bipolar en algunos casos, aunque con una breve duración de la acción, a falta de estudios confirmatorios diseñados ad hoc para la depresión bipolar. Es necesaria la realización de más estudios para explorar nuevas vías de administración, así como su seguridad y efectos adversos, a fin de mejorar el cumplimiento, dado que el tratamiento debe mantenerse en el tiempo para evitar recaídas. La efectividad de este fármaco abre las puertas a explorar vías alternativas para el abordaje de la depresión bipolar, que suponen la mayor esperanza actual en innovación psicofarmacológica<sup>49,50</sup>.

## Conflicto de intereses

La Dra. Gonzalez-Pinto ha recibido becas y ha ejercido como asesora, tutora o ponente experta en las siguientes entidades: Almirall, AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Cephalon, Eli Lilly, Glaxo-Smith-Kline, Janssen-Cilag, Jazz, Johnson & Johnson, Lundbeck, Merck, Otsuka, Pfizer, Sanofi-Aventis, Servier, Shering-Plough, Solvay, Ministerio Español de Ciencia e Innovación (CIBERSAM), Ministerio de Ciencia (Instituto Carlos III), Gobierno Vasco, Instituto de Investigación Médica Stanley, and Wyeth.

El Dr. Vieta ha recibido becas y ha ejercido como asesor, tutor o ponente experto en las siguientes entidades: AB-Biotics, Actavis, Allergan, AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Ferrer, Forest Research Institute, Gedeon Richter, Glaxo-Smith-Kline, Janssen, Lundbeck, Otsuka, Pfizer, Roche, Sanofi-Aventis, Servier, Shire, Sunovion, Takeda, Telefónica, Fundación del Cerebro y el Comportamiento, Ministerio Español de Economía y Competitividad (CIBERSAM y PI 12/00910), 7.º Programa Marco Europeo (ENBREC), Instituto de Investigación Médica Stanley, y en el Comissionat per a Universitats i Recerca del DIUE de la Generalitat de Catalunya (2014 SGR 398).

Los demás autores declaran no tener conflicto de intereses.

## Agradecimientos

Este estudio estuvo apoyado por fondos del Gobierno de España «Fondo de Investigación Sanitaria» FEDER (PI12/02077); el Fondo Europeo de Desarrollo Regional: «Mastermind» (parcialmente financiado por el Programa de Apoyo a la Política ICT [ICT PSP] como parte del Programa Marco de Innovación y Competitividad de la Comunidad Europea), la Fundación Vasca de Innovación e Investigación Sanitarias (BIOEF); el Centro de Investigación en Red de Salud Mental (CIBERSAM) y la Universidad del País Vasco (GIC12/84). La Unidad de Investigación de Psiquiatría del Hospital Universitario Araba está apoyada por la «Stanley Research Foundation» (03-RC-003). Instituto Carlos III (ISCIII).

## Bibliografía

1. Moussavi S, Chatterji S, Verdes E, Tandon A, Patel V, Ustun B. Depression, chronic diseases, and decrements in health: Results from the World Health Surveys. *Lancet*. 2007;370:851–8.
2. Baldessarini RJ, Vieta E, Calabrese JR, Tohen M, Bowden CL. Bipolar depression: Overview and commentary. *Harv Rev Psychiatry*. 2010;18:143–57.
3. Curran G, Ravindran A. Lithium for bipolar disorder: A review of the recent literature. *Expert Rev Neurother*. 2014;14:1079–98.
4. González-Pinto A, Mosquera F, Alonso M, López P, Ramírez F, Vieta E, et al. Suicidal risk in bipolar I disorder patients and adherence to long-term lithium treatment. *Bipolar Disord*. 2006;8:618–24.
5. Martínez-Amorós E, Cardoner N, Gálvez V, Urretavizcaya M. Effectiveness and pattern of use of continuation and maintenance electroconvulsive therapy. *Rev Psiquiatr Salud Ment*. 2012;5:241–53.
6. Vieta E, Valentí M. Pharmacological management of bipolar depression: Acute treatment, maintenance, and prophylaxis. *CNS Drugs*. 2013;27:515–29.
7. Artigas F. ¿Antidepresivos glutamatérgicos? Las sorprendentes propiedades antidepresivas de la ketamina. *Rev Psiquiatr Salud Ment*. 2011;4:183–6.
8. Diazgranados N, Ibrahim L, Brutsche NE, Newberg A, Kronstein P, Khalife S, et al. A randomized add-on trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant bipolar depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2010;67:793–802.
9. Zarate CA Jr, Brutsche NE, Ibrahim L, Franco-Chaves J, Diazgranados N, Cravchik A, et al. Replication of ketamine's antidepressant efficacy in bipolar depression: A randomized controlled add-on trial. *Biol Psychiatry*. 2012;71:939–46.
10. Berman RM, Cappiello A, Anand A, Oren DA, Heninger GR, Charney DS, et al. Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. *Biol Psychiatry*. 2000;47:351–4.
11. Murrough JW, Iosifescu DV, Chang LC, Al Jurdi RK, Green CM, Perez AM, et al. Antidepressant efficacy of ketamine in treatment-resistant major depression: A two-site randomized controlled trial. *Am J Psychiatry*. 2013;170:1134–42.
12. Lally N, Nugent AC, Luckenbaugh DA, Niciu MJ, Roiser JP, Zarate CA Jr. Neural correlates of change in major depressive disorder anhedonia following open-label ketamine. *J Psychopharmacol*. 2015;29:596–607.
13. Lapidus KA, Levitch CF, Perez AM, Brallier JW, Parides MK, Soleimani L, et al. A randomized controlled trial of intranasal ketamine in major depressive disorder. *Biol Psychiatry*. 2014;76:970–6.
14. Liebreich M, Borgeat A, Leisinger R, Stohler R. Intravenous ketamine therapy in a patient with a treatment-resistant major depression. *Swiss Med Wkly*. 2007;137:234–6.
15. Murrough JW, Perez AM, Pillemer S, Stern J, Parides MK, Aghajanian R, et al. Rapid and longer-term antidepressant effects of repeated ketamine infusions in treatment-resistant major depression. *Biol Psychiatry*. 2013;74:250–6.
16. 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;31:335–43.
17. 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;63:856–64.
18. OSTEBA. Fichas de Lectura Crítica. Plataforma Web 2.0 [portal en Internet; consultado 3 Nov 2015]. Disponible en: <http://www.lecturacritica.com/es/>
19. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and



- meta-analyses: The PRISMA statement. *Int J Surg Lond Engl*. 2010;8:336–41.
20. Atigari OV, Healy D. Sustained antidepressant response to ketamine. *BMJ Case Rep*. 2013, <http://dx.doi.org/10.1136/bcr-2013-200370>.
  21. Cusin C, Hilton GQ, Nierenberg AA, Fava M. Long-term maintenance with intramuscular ketamine for treatment-resistant bipolar II depression. *Am J Psychiatry*. 2012;169:868–9.
  22. Papolos DF, Teicher MH, Faedda GL, Murphy P, Mattis S. Clinical experience using intranasal ketamine in the treatment of pediatric bipolar disorder/fear of harm phenotype. *J Affect Disord*. 2013;147:431–6.
  23. Lara DR, Bisol LW, Munari LR. Antidepressant, mood stabilizing and precognitive effects of very low dose sublingual ketamine in refractory unipolar and bipolar depression. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2013;16:2111–7.
  24. Luckenbaugh DA, Ibrahim L, Brutsche N, Franco-Chaves J, Mathews D, Marquardt CA, et al. Family history of alcohol dependence and antidepressant response to an N-methyl-D-aspartate antagonist in bipolar depression. *Bipolar Disord*. 2012;14:880–7.
  25. Best SR. Combined ketamine/transcranial magnetic stimulation treatment of severe depression in bipolar I disorder. *J ECT*. 2014;30:e50–1.
  26. Kantrowitz JT, Halberstam B, Gangwisch J. Single-dose ketamine followed by daily D-Cycloserine in treatment-resistant bipolar depression. *J Clin Psychiatry*. 2015;76:737–8.
  27. Rybakowski JK, Permoda-Osip A, Skibinska M, Adamski R, Bartkowska-Sniatkowska A. Single ketamine infusion in bipolar depression resistant to antidepressants: Are neurotrophins involved? *Hum Psychopharmacol*. 2013;28:87–90.
  28. Permoda-Osip A, Dorszewska J, Bartkowska-Sniatkowska A, Chlopocka-Wozniak M, Rybakowski JK. Vitamin B12 level may be related to the efficacy of single ketamine infusion in bipolar depression. *Pharmacopsychiatry*. 2013;46:227–8.
  29. Caddy C, Giaroli G, White TP, Shergill SS, Tracy DK. Ketamine as the prototype glutamatergic antidepressant: Pharmacodynamic actions, and a systematic review and meta-analysis of efficacy. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2014;4:75–99.
  30. Coyle CM, Laws KR. The use of ketamine as an antidepressant: A systematic review and meta-analysis. *Hum Psychopharmacol*. 2015;30:152–63.
  31. Fond G, Loundou A, Rabu C, Macgregor A, Lançon C, Brittner M, et al. Ketamine administration in depressive disorders: A systematic review and meta-analysis. *Psychopharmacology (Berl)*. 2014;231:3663–76.
  32. 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;26:223–7.
  33. Loo CK, Katalinic N, Garfield JB, Sainsbury K, Hadzi-Pavlovic D, MacPherson R. Neuropsychological and mood effects of ketamine in electroconvulsive therapy: A randomised controlled trial. *J Affect Disord*. 2012;142:233–40.
  34. Abdallah CG, Fasula M, Kelmendi B, Sanacora G, Ostroff R. Rapid antidepressant effect of ketamine in the electroconvulsive therapy setting. *J ECT*. 2012;28:157–61.
  35. Ebesunun MO, Eruvulobi HU, Olagunju T, Owoeye OA. Elevated plasma homocysteine association with decreased vitamin B 12, folate, serotonin lipids and lipoproteins in depressed patients. *Afr J Psychiatry (Johannesbg)*. 2012;15:25–9.
  36. Bottiglieri T. Folate, vitamin B<sub>12</sub>, and S-adenosylmethionine. *Psychiatr Clin North Am*. 2013;36:1–13.
  37. Hashimoto K. Inflammatory biomarkers as differential predictors of antidepressant response. *Int J Mol Sci*. 2015;16:7796–801.
  38. Petrakis IL, Limoncelli D, Gueorgieva R, Jatlow P, Boutros NN, Trevisan L, et al. Altered NMDA glutamate receptor antagonist response in individuals with a family vulnerability to alcoholism. *Am J Psychiatry*. 2004;161:1776–82.
  39. Schumann G1, Johann M, Frank J, Preuss U, Dahmen N, Laucht M, et al. Systematic analysis of glutamatergic neurotransmission genes in alcohol dependence and adolescent risky drinking behavior. *Arch Gen Psychiatry*. 2008;65:826–38.
  40. Niciu MJ, Henter ID, Luckenbaugh DA, Zarate CA Jr, Charney DS. Glutamate receptor antagonists as fast-acting therapeutic alternatives for the treatment of depression: Ketamine and other compounds. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2014;54:119–39.
  41. De Giannis A, de Leo D. Oral ketamine augmentation for chronic suicidality in treatment-resistant depression. *Aust N Z J Psychiatry*. 2014;48:686.
  42. Aan het Rot M, Collins KA, Murrough JW, Perez AM, Reich DL, Charney DS, et al. Safety and efficacy of repeated-dose intravenous ketamine for treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry*. 2010;67:139–45.
  43. Katalinic N, Lai R, Somogyi A, Mitchell PB, Glue P, Loo CK. Ketamine as a new treatment for depression: A review of its efficacy and adverse effects. *Aust N Z J Psychiatry*. 2013;47:710–27.
  44. Li N, Lee B, Liu RJ, Banasr M, Dwyer JM, Iwata M, et al. mTOR dependant synapse formation underlies the rapid antidepressant effects of NMDA antagonists. *Science*. 2010;329:959–64.
  45. Shor B, Gibbons JJ, Abraham RT. Targeting mTOR globally in cancer: Thinking beyond rapamycin. *Cell Cycle*. 2009;8:3831–7.
  46. Morgan CJ, Curran HV. Independent Scientific Committee on Drugs. Ketamine use: A review. *Addiction*. 2012;107:27–38.
  47. Chen LY, Chen KP, Huang MC. Cystitis associated with chronic ketamine abuse. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2009;63:591.
  48. Wong SW, Lee KF, Wong J, Ng WW, Cheung YS, Lai PB. Dilated common bile ducts mimicking choledochal cysts in ketamine abusers. *Hong Kong Med J*. 2009;15:53–6.
  49. Grande I, Berk M, Birmaher B, Vieta E. Bipolar disorder. *Lancet*. 2016;387:1561–72.
  50. Vieta E. The bipolar maze: A roadmap through translational psychopathology. *Acta Psychiatr Scand*. 2014;129:323–7.