

Ketamina, un nuevo agente terapéutico para la depresión

Rodrigo Pérez-Esparza (†)^{a,b,*}, Luis Fabián Kobayashi-Romero^a, Ana María García-Mendoza^{a,c}, Reyna Minerva Lamas-Aguilar^b, Melissa Vargas-Sosa^c, Melissa Encarnación-Martínez^c, Luz Andrea González-Manríquez^d, Silvia Alejandra Eternod-Rodríguez^d, Fernanda Maltos-Gómez^c, Karen Marisel Vargas-Valencia^c, Alan Fonseca-Perezamador^d

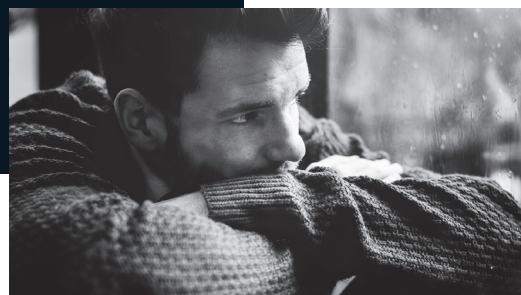


Foto: rawpixel.com / Freepik

Resumen

El trastorno depresivo mayor (TDM) afecta aproximadamente a una de cada 10 personas en México y es una de las primeras 5 causas de discapacidad a nivel global. Las opciones de tratamiento actuales son limitadas debido a que solo actúan en algunos de los factores fisiopatológicos relacionados con esta enfermedad, además de que los efectos sobre la depresión suelen ser retardados. Esto implica una importante limitación en disminuir la discapacidad que origina e impide una acción rápida ante la ideación suicida. Recientemente, la ketamina (un anestésico) ha probado tener propiedades antidepressivas a través de su actividad sobre el sistema de neurotransmisión glutamatérgica (ningún otro tratamiento actúa a este nivel). Logra mejoría de los síntomas depresivos en horas y ha resultado útil en pacientes que no responden a los tratamientos

disponibles en la actualidad. Recientemente se aprobó su utilización para el tratamiento de este trastorno. Sin embargo, aún quedan interrogantes sobre sus mecanismos de acción antidepressiva, seguridad y efectos secundarios, entre otros.

Palabras clave: Depresión; antidepressivos; ketamina.

Ketamine, a New Therapeutic Agent for Depression

Abstract

Major depressive disorder affects about one in every 10 people in Mexico and is one of the first 5 causes of disability worldwide. Current treatment options are limited and only act upon some factors associated in its physiopathology. Moreover, the effects on depression are not immediate, which is a great limitation in obtaining a benefit over disability caused by this disorder and impedes a rapid action in the scenario of suicidality. Recently, ketamine (an anesthetic) has shown to have antidepressant properties by acting in the glutamate neurotransmission system (while no other current treatment acts on this level). It offers benefits in depressive symptoms in a matter of hours and has proven to be useful in patients that do not benefit from current therapeutic options. Recently, it has been approved for the treatment of depression. However, there are still many questions about its antidepressant mechanisms of action, safety, side effects, among others.

Key words: Depression; antidepressants; ketamine.

^aLaboratorio de Investigación en Adicciones. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Ciudad de México, México.

^bDepartamento de Neuropsiquiatría. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Ciudad de México, México.

^cFacultad de Medicina. Universidad Nacional Autónoma de México. Ciudad de México, México.

^dFacultad de Medicina. Universidad Anáhuac del Norte. Ciudad de México, México.

*Autor de correspondencia: Rodrigo Pérez Esparza.

Correo electrónico: dr.rodrigope@gmail.com

Recibido: 02-abril-2019. Aceptado: 02-julio-2019.

INTRODUCCIÓN

La depresión o trastorno depresivo mayor (TDM) es una enfermedad neuropsiquiátrica que afecta el ánimo y el afecto, la conducta, la cognición, el pensamiento (con presencia de ideas de minusvalía o culpa, ideas de muerte o suicidas), y provoca síntomas físicos (alteraciones en el patrón del sueño y apetito, fatiga)¹. Su prevalencia ha aumentado en los últimos 20 años a nivel global, con una incidencia global de alrededor 300 millones de personas, y es la primera causa de suicidio en países como Estados Unidos de América². La mayoría de las personas afectadas por el TDM se encuentran entre la población económicamente activa, lo que causa un grave impacto al ya alto costo de las enfermedades mentales al sistema de salud. El panorama nacional no es menos preocupante, ya que una de cada 4 personas en México padece algún trastorno mental, siendo el TDM una de las primeras causas³, y hasta uno de cada 8 mexicanos ha sufrido un episodio depresivo en su vida⁴. Según el Instituto de Estadística y Evaluación en Salud (IHME), los trastornos depresivos representan una de las primeras causas de discapacidad a nivel mundial⁵.

Los tratamientos disponibles para el TDM incluyen terapias farmacológicas, psicoterapia y otros tipos de terapias. Actualmente, todos los antidepresivos comparten la característica farmacológica de actuar de manera directa o indirecta sobre los sistemas de neurotransmisión monoaminérgica (noradrenalina, serotonina, dopamina)⁶⁻⁸. Ninguno actúa en otros sistemas de neurotransmisión implicados en la fisiopatología.

La ketamina es un anestésico disociativo utilizado desde los años setenta, conformado por 2 enantiómeros (S- y R- ketamina), con propiedades sedantes y analgésicas, que actúa como antagonista del receptor N-metil-D-aspartato (NMDAR) de glutamato. En las últimas 2 décadas, ha probado tener efectos antidepresivos a dosis bajas, mucho menores a las utilizadas como anestésico, con mejoría de los síntomas depresivos de manera notable y en cuestión de horas⁹.

En este año, la Food and Drug Administration (FDA) de los Estados Unidos de América aprobó la utilización del fármaco esketamina intranasal

(Spravato[®]) comercializado por Janssen (Johnson & Johnson), derivado de la ketamina, para el tratamiento del TDM¹⁰, después de múltiples ensayos clínicos que demostraron su eficacia y seguridad^{11,12}. La presente revisión tiene como objetivo discutir los mecanismos de acción antidepresiva de la ketamina y sus derivados, las interrogantes aún por resolver, y las implicaciones éticas, precauciones y preocupaciones respecto a su uso en esta población.

FISIOPATOLOGÍA NEUROBIOLÓGICA DE LA DEPRESIÓN

Por muchos años se mantuvo vigente la teoría monoaminérgica de la depresión, la cual estipula que el desarrollo del TDM es causado por una menor concentración a nivel sináptico de neurotransmisores como serotonina, noradrenalina y dopamina, o una disfunción en los receptores de estos¹³. Bajo esta hipótesis se desarrollaron los antidepresivos actuales, siendo los más conocidos los inhibidores selectivos de recaptura de serotonina (ISRS)^{6,14}. Aun cuando son el *gold standard* de tratamiento para el TDM, su eficacia se ve limitada por el tiempo que tardan en actuar en la disminución de los síntomas (usualmente 2-6 semanas). Esto limita su utilización en situaciones de urgencia como la ideación o intento suicida. Además, alrededor de un tercio de los pacientes que reciben estos tratamientos no conseguirán el beneficio esperado aún después de tratar con 4 distintos antidepresivos, es decir, no habrá remisión completa de la sintomatología¹⁵. De tal manera, que parece que el TDM no únicamente es causado por una alteración en los niveles o receptores de los neurotransmisores mencionados.

Actualmente se reconocen otros factores causales de la depresión. Es decir, es una enfermedad multifactorial. Dentro de estos factores se encuentran los genéticos, estresores ambientales y psicosociales con una respuesta maladaptativa a los mismos, alteraciones en ciertas áreas cerebrales (corteza prefrontal, hipocampo¹⁶, sistema límbico¹⁷), alteraciones inflamatorias y en el eje hipotálamo-hipófisis adrenal, y alteraciones en factores de crecimiento neuronal (factor de crecimiento derivado del cerebro o BDNF)^{6,18}.

GLUTAMATO Y GABA EN LA FISIOPATOLOGÍA DE LA DEPRESIÓN

El involucro de los sistemas de neurotransmisión de glutamato y ácido gamma-aminobutírico (GABA) en la fisiopatología de la depresión se ha reconocido en los últimos años¹⁹. Estudios preclínicos muestran que inhibiendo los NMDAR o bloqueando la liberación de glutamato, se logra un efecto benéfico sobre el daño ocasionado por estrés crónico en la atrofia dendrítica, sugiriendo que un bloqueo en el exceso de glutamato tiene efectos antidepresivos^{17,20}. Por otro lado, otros estudios sugieren que no es una inhibición, sino una activación de glutamato lo que lleva a los efectos antidepresivos^{21,22}. Ante estos hallazgos, se ha propuesto el modelo más actualizado sobre la depresión, denominado modelo sináptico de la patología por estrés crónico (CSP por sus siglas en inglés)¹⁷, el cual propone que trauma o exposición repetida a estresores tiene un efecto cerebral global de remodelado neuronal con una reducción de volumen en regiones cerebrales como corteza prefrontal e hipocampo izquierdo^{16,17}. Las células de la glía, reguladoras de la neurotransmisión de glutamato, también se encuentran alteradas ante estrés crónico²³. Una relación directa entre cambios estructurales y estrés crónico aún es desconocida, aunque la evidencia actual sugiere que el trauma o estrés provoca una disfunción en la señalización de los glucocorticoides, una alteración en la neurotransmisión de glutamato aunado a un déficit de las células gliales en su función y una captación alterada de glutamato, mantienen niveles paradójicamente elevados de glutamato extracelular. Aunque el modelo CSP ha sido estudiado principalmente para depresión, se cree que la vía descrita podría ser la misma de muchas otras patologías psiquiátricas¹⁷.

Entonces, se plantea que es el estrés agudo el que ocasiona un pico de glutamato a nivel del lóbulo frontal que se asocia a un incremento transitorio de este neurotransmisor a nivel extracelular, pero que causa un incremento sostenido de receptores NMDAR, ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolepropiónico (AMPA), así como de reforzamiento sináptico. Sin embargo, con estrés crónico se ha evidenciado reducción en NMDAR, AMPAR y en la fortaleza sináptica²⁴.

Por lo tanto, una exposición crónica a estresores se asocia a una alteración en conectividad sináptica, en distintas áreas cerebrales, mediada por los sistemas de neurotransmisión glutamatérgicos y GABAérgicos²⁵⁻²⁷, lo que finalmente ocasiona la disregulación en las monoaminas²⁸.

TRATAMIENTOS ACTUALES DE LA DEPRESIÓN Y LIMITACIONES

El tratamiento para el TDM actualmente incluye la farmacoterapia, psicoterapia y otras formas de terapias no farmacológicas tales como la terapia electroconvulsiva y la estimulación magnética. Dentro de los tratamientos farmacológicos, los antidepresivos orales son el pilar, siendo recomendados para episodios depresivos moderados a graves, como monoterapia o en combinación con alguna otra estrategia terapéutica⁷. Actualmente, todos los antidepresivos actúan sobre los sistemas de neurotransmisión monoaminérgica (noradrenalina, serotonina, dopamina)⁶⁻⁸. Entonces, al saber que el TDM es una enfermedad multifactorial, aún faltan por explorar otros blancos terapéuticos. Como se ha expuesto, el sistema de glutamato y GABA, está vinculado con el desarrollo de la depresión, por lo que considerar algún fármaco que actúe a este nivel es relevante. Alrededor de 2 tercios de los pacientes con TDM responderán de manera adecuada de los antidepresivos orales actuales, mientras que el otro tercio se ha demostrado que no se logrará beneficiar (depresión resistente a tratamiento o DRT)¹⁵.

Dentro de los tratamientos no farmacológicos, se encuentra la psicoterapia; siendo la cognitivo-conductual, interpersonal, y la de activación conductual las de primera línea de tratamiento²⁹. Dicho tratamiento puede combinarse con la farmacoterapia, obteniéndose mejores resultados. Otros tratamientos no farmacológicos se enfocan en terapias de neuroestimulación, e incluyen la estimulación magnética transcraneal repetitiva, estimulación magnética profunda, y la terapia electroconvulsiva como alternativas efectivas y viables, aunque con indicaciones específicas³⁰.

Ningún tratamiento disponible en la actualidad tiene resultados antidepresivos inmediatos. La

latencia de respuesta de los antidepresivos orales oscila entre las 2 y las 6 semanas. Una de las grandes limitaciones de este retraso es la imposibilidad de ofrecer una respuesta oportuna ante situaciones urgentes como la presentación de la ideación suicida. Además, la farmacoterapia antidepresiva actual, como cualquier fármaco, tiene la desventaja de poder generar en algunos pacientes efectos secundarios, siendo los más comunes los gastrointestinales, sedación o mareo, disminución del deseo sexual⁷.

KETAMINA Y DERIVADOS COMO NUEVAS ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS PARA DEPRESIÓN

La ketamina es un fármaco clasificado como anestésico disociativo que se utiliza comúnmente en procedimientos quirúrgicos. Su mecanismo de acción principal es a través del antagonismo NMDA-R. En el año 2000, se publicó el primer ensayo clínico que mostraba que a dosis subanestésicas (0.5 mg/kg), tenía además un efecto antidepresivo³¹. A partir de dicho estudio, se han obtenido resultados prometedores con una eficacia antidepresiva robusta y rápida, dentro de la primera hora postadministración y hasta 7 días posteriores, en pacientes con DRT y pacientes con depresión en el contexto del trastorno afectivo bipolar^{9,32}. Estos efectos clínicos rápidos y sostenidos proponen un mecanismo terapéutico novedoso, abriendo la puerta para una nueva generación de tratamientos farmacológicos, con la posibilidad de modificar el curso de la enfermedad a través de una mejoría sintomática y de calidad de vida, así como de disminución en la carga por discapacidad provocada por el TDM. Además, se ha demostrado que puede funcionar como una medida de urgencia en pacientes que presentan ideación suicida³³.

Posibles mecanismos de acción antidepresiva

1. Mecanismos glutamatérgicos y GABAérgicos

Uno de los mecanismos antidepresivos principales propuestos por investigación preclínica es la inhibición de las interneuronas GABA en la corteza prefrontal, lo que permite la activación glutamatérgica de neuronas piramidales a través de receptores AMPA y consecuente activación del complejo

Los efectos secundarios observados con la aplicación de la ketamina son cefalea, mareo, disociación, aumento de la tensión arterial, náusea, sedación. Afortunadamente, estos efectos son transitorios y se resuelven espontáneamente en menos de una hora de la intervención. De igual manera, una menor incidencia de dichos efectos adversos se ha reportado cuando se utiliza la preparación intranasal con el compuesto esketamina. Sin embargo, sí existe el riesgo de efectos secundarios a largo plazo en caso de utilizarse a dosis mucho mayores (no las planteadas como antidepresivo), que se han observado en pacientes que la utilizan como sustancia de abuso.

de la diana de rapamicina en células de mamífero (mTOR), lo que finalmente induce mayor liberación y expresión de BDNF³⁴⁻³⁶ (**figura 1**). Este factor de crecimiento favorece la sinaptogénesis en áreas cerebrales relacionadas con la depresión. El antagonismo NMDAR, además produce inhibición de la estructura cerebral llamada habénula lateral (LHb), implicada en la codificación de emociones negativas y fisiopatología de la depresión³⁷.

2. Mecanismos dopaminérgicos

La administración de dosis subanestésicas de ketamina ha mostrado evidencia preclínica sobre la regulación del sistema dopaminérgico de neurotransmisión, mejorando las conductas depresivas en modelos animales en pruebas de impotencia aprendida³⁸. Sin embargo, se desconoce si este mecanismo es directo, o mediado por la regulación glutamatérgica en el sistema dopaminérgico.

3. Efectos sobre monofosfato de adenosina cíclico

Efectos antidepresivos ajenos a la interacción con receptores de glutamato se han observado cuando se

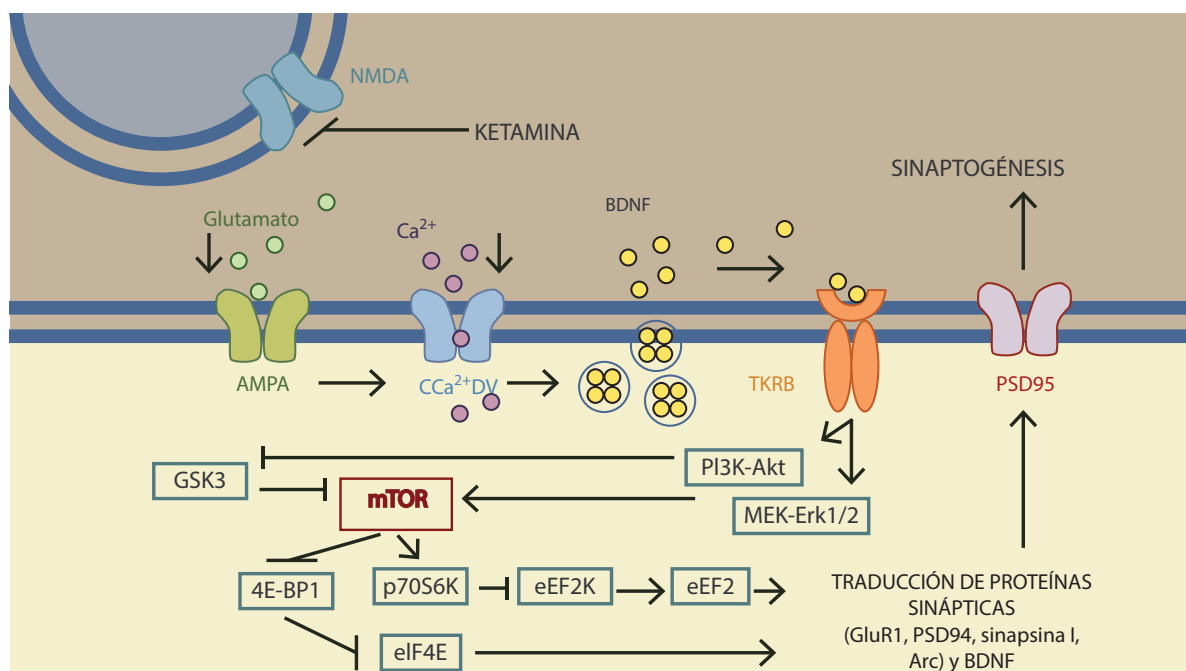


Figura 1. Mecanismo de acción antidepresiva de la ketamina (mecanismo principal propuesto, a pesar de la existencia de otros posibles blancos)

La ketamina bloquea el receptor de glutamato NMDA presináptico, permitiendo mayor liberación de glutamato que actuará en receptores AMPA. Tras actuar en AMPA, la despolarización celular ocasiona mayor entrada de calcio a través de los canales de calcio dependientes de voltaje (CCa²⁺DV), permitiendo la exocitosis de factor de crecimiento derivado del cerebro (BDNF). El BDNF activa receptores TrkB y por ende vías de señalización río abajo (PI3K-Akt, MEK/Erk1/2), las cuales activan posteriormente al complejo mTOR. El resultado final de las cascadas de señalización produce un aumento en la traducción de proteínas sinápticas y de BDNF, responsables de la sinaptogénesis y efectos antidepresivos. Las flechas representan facilitación, mientras que las líneas con terminaciones planas representan inhibición (Pérez-Esparza R, 2017⁶).

aumentan los niveles de monofosfato de adenosina cíclico intracelulares (un segundo mensajero involucrado en múltiples procesos biológicos, y vinculado con la fisiopatología de la depresión)³⁴; acción que se ha evidenciado de manera preclínica con tratamientos antidepresivos orales convencionales³⁹ y tras la administración de ketamina⁴⁰.

4. Mecanismos homeostáticos cerebrales

A través de la utilización de distintos métodos de evaluación de actividad cerebral como la magnetoencefalografía⁴¹ y la imagen por resonancia magnética funcional⁴², se ha evidenciado que la administración de ketamina en pacientes con TDM produce efectos sobre cambios en redes neurales clave para la fisiopatología de la depresión³⁴.

5. Mecanismos antiinflamatorios

La administración de dosis bajas de ketamina produce decremento en la producción de citocinas proinflamatorias (algunas relacionadas con la depresión), tales como el factor de necrosis tumoral alfa, IL-6, proteína c-reactiva. De la misma manera, se ha asociado con reducción de la producción de óxido nítrico inducido por inflamación. Estos mecanismos se han observado en pacientes con depresión tratados con este medicamento⁴³.

EFFECTOS SECUNDARIOS Y POTENCIAL DE ABUSO Y DEPENDENCIA

Los efectos secundarios observados con la aplicación de la ketamina son cefalea, mareo, disociación, aumento de la tensión arterial, náusea, sedación. Afortuna-

Tabla 1. Preocupaciones relacionadas con el uso de ketamina y esketamina como antidepresivo y recomendaciones

Preocupación	Posible repercusión	Recomendación
Costo	Inaccesibilidad en países de ingresos medios y bajos	Mayor investigación sobre alternativas de tratamiento
Uso no aprobado de ketamina	Clínicas no reguladas (uso <i>off-label</i>)	Regulación estricta del uso de las moléculas
	Sobreuso de las moléculas no aprobadas	
Efectos antidepresivos cortos	Afección emocional y en la sintomatología depresiva de base	Psicoeducación a profesionales de salud y pacientes respecto a la molécula (expectativas y alternativas terapéuticas) Investigación sobre terapias de mantenimiento
	Posible aumento en suicidalidad	
Uso repetido	Trastorno por uso de sustancias	Elección de pacientes sin riesgo o historia personal de trastorno por uso de sustancias Psicoeducación a profesionales de salud y pacientes respecto a la molécula
Efectos secundarios observados a mayores dosis	Psicosis	Elección de pacientes sin riesgo o historia familiar o personal de psicosis
	Efectos cognitivos sobre la memoria, aprendizaje y funciones ejecutivas	Vigilancia de síntomas cognitivos o realización de pruebas neuropsicológicas
	Efectos uropáticos (cistitis)	Vigilancia de síntomas urinarios
Efectos secundarios observados a dosis antidepresivas	Efectos transitorios (cardiovasculares, cefalea, disociación, ansiedad, etc.)	Monitoreo médico cercano durante y posterior a la intervención

damente, estos efectos son transitorios y se resuelven espontáneamente en menos de una hora de la intervención⁴⁴. De igual manera, una menor incidencia de dichos efectos adversos se ha reportado cuando se utiliza la preparación intranasal con el compuesto esketamina⁴⁵. Sin embargo, sí existe el riesgo de efectos secundarios a largo plazo en caso de utilizarse a dosis mucho mayores (no las planteadas como antidepresivo), que se han observado en pacientes que la utilizan como sustancia de abuso (efectos neurotóxicos mediados por el antagonismo NMDAR, interacción con receptores de opioides, transportadores de monoaminas y el receptor D2 de dopamina, alteraciones cognitivas, cistitis crónica)⁴⁴⁻⁴⁶.

El uso no médico de la ketamina y el trastorno por uso de la misma ha crecido en las últimas décadas⁴⁷. El mal uso de esta sustancia representa un problema de salud pública en países como el Reino Unido, en donde se ha evidenciado el potencial daño a usuarios y terceros, representando la tercera causa de los índices de daño relacionado con el uso de sustancias⁴⁸. Actualmente no existe un tratamiento específico para la adicción a la ketamina, y se encuentran en investigación distintos abordajes⁴⁷.

CONCLUSIONES

El contar recientemente con una nueva herramienta terapéutica para el tratamiento de la depresión (ketamina o esketamina) brinda una gran oportunidad de explorar nuevos mecanismos de acción antidepresivos. Además, su acción rápida puede ser la solución en situaciones de urgencia psiquiátrica relacionados con la depresión (ideación suicida). Sin embargo, se debe ser cauteloso ante las promesas que este tipo de terapia conlleva (**tabla 1**). En primer lugar, los costos del Spravato® pueden resultar altos para países de ingresos medios y bajos. En segundo lugar, en los últimos años se ha observado un incremento de clínicas no reguladas en algunos que ofrecen la ketamina con esquemas variables de administración⁴⁶. En tercer lugar, tras la administración de ketamina el tiempo de mejoría es variable y puede ser corto, y aún no se conoce con qué frecuencia puede administrarse sin el riesgo de ocasionar adicción ni qué tratamiento de mantenimiento es el más indicado⁴⁹. En cuarto lugar, como se discute en el texto, su uso continuo podría ocasionar un trastorno por uso ketamina^{12,45,47,49}. Finalmente, queda por establecerse su seguridad a largo

plazo^{49,50}. Como todos los tratamientos novedosos, únicamente el uso futuro brindará las respuestas a estas interrogantes. ●

REFERENCIAS

1. American Psychiatric Association, American Psychiatric Association. DSM-5 Task Force. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5. 5th ed. Washington, D.C.: American Psychiatric Association; 2013.
2. Greenberg PE, Fournier AA, Sisitsky T, Pike CT, Kessler RC. The economic burden of adults with major depressive disorder in the United States (2005 and 2010). *The Journal of clinical psychiatry*. Feb 2015;76(2):155-62.
3. Medina-Mora ME, Borges G, Benjet C, Lara C, Berglund P. Psychiatric disorders in Mexico: lifetime prevalence in a nationally representative sample. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*. Jun 2007;190:521-8.
4. Medina-Mora ME, Borges G, Lara C, et al. Prevalence, service use, and demographic correlates of 12-month DSM-IV psychiatric disorders in Mexico: results from the Mexican National Comorbidity Survey. *Psychological medicine*. Dec 2005;35(12):1773-83.
5. Global Burden of Disease Study C. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. Aug 22 2015;386(9995):743-800.
6. Pérez-Esparza R. Tratamiento farmacológico de la depresión: actualidades y futuras direcciones. *Revista de la Facultad de Medicina de la UNAM*. 2017;60(5):7-16.
7. Kennedy SH, Lam RW, McIntyre RS, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 3. Pharmacological Treatments. *Canadian journal of psychiatry. Revue canadienne de psychiatrie*. Sep 2016;61(9):540-60.
8. Harmer CJ, Duman RS, Cowen PJ. How do antidepressants work? New perspectives for refining future treatment approaches. *Lancet Psychiatry*. May 2017;4(5):409-18.
9. Kishimoto T, Chawla JM, Hagi K, et al. Single-dose infusion ketamine and non-ketamine N-methyl-D-aspartate receptor antagonists for unipolar and bipolar depression: a meta-analysis of efficacy, safety and time trajectories. *Psychological medicine*. May 2016;46(7):1459-72.
10. FDA. FDA approves new nasal spray medication for treatment-resistant depression; available only at a certified doctor's office or clinic [press release]. March 05, 2019. Disponible en: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-nasal-spray-medication-treatment-resistant-depression-available-only-certified>.
11. Daly EJ, Singh JB, Fedgchin M, et al. Efficacy and Safety of Intranasal Esketamine Adjunctive to Oral Antidepressant Therapy in Treatment-Resistant Depression: A Randomized Clinical Trial. *JAMA psychiatry*. Feb 1 2018;75(2):139-148.
12. Canuso CM, Singh JB, Fedgchin M, et al. Efficacy and Safety of Intranasal Esketamine for the Rapid Reduction of Symptoms of Depression and Suicidality in Patients at Imminent Risk for Suicide: Results of a Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study. *Am J Psychiatry*. Jul 1 2018;175(7):620-30.
13. Hirschfeld RM. History and evolution of the monoamine hypothesis of depression. *The Journal of clinical psychiatry*. 2000;61 Suppl 6:4-6.
14. Ban TA. The role of serendipity in drug discovery. *Dialogues in clinical neuroscience*. 2006;8(3):335-44.
15. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. *Am J Psychiatry*. Nov 2006;163(11):1905-17.
16. Milne A, MacQueen GM, Yucel K, Soreni N, Hall GB. Hippocampal metabolic abnormalities at first onset and with recurrent episodes of a major depressive disorder: a proton magnetic resonance spectroscopy study. *NeuroImage*. Aug 1 2009;47(1):36-41.
17. Abdallah CG, Jackowski A, Salas R, et al. The Nucleus Accumbens and Ketamine Treatment in Major Depressive Disorder. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. Jul 2017;42(8):1739-46.
18. Kupfer DJ, Frank E, Phillips ML. Major depressive disorder: new clinical, neurobiological, and treatment perspectives. *Lancet*. Mar 17 2012;379(9820):1045-55.
19. Lener MS, Niciu MJ, Ballard ED, et al. Glutamate and Gamma-Aminobutyric Acid Systems in the Pathophysiology of Major Depression and Antidepressant Response to Ketamine. *Biol Psychiatry*. May 12 2016. doi: 10.1016/j.biopsych.2016.05.005. [Consultado: February 27, 2017]. Disponible en: [http://www.biologicalpsychiatryjournal.com/article/S0006-3223\(16\)32377-0/](http://www.biologicalpsychiatryjournal.com/article/S0006-3223(16)32377-0/) [Epub ahead of print].
20. McEwen BS. Stress and hippocampal plasticity. *Annual review of neuroscience*. 1999;22:105-22.
21. Moghaddam B, Adams B, Verma A, Daly D. Activation of glutamatergic neurotransmission by ketamine: a novel step in the pathway from NMDA receptor blockade to dopaminergic and cognitive disruptions associated with the prefrontal cortex. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. Apr 15 1997;17(8):2921-7.
22. Chowdhury GM, Zhang J, Thomas M, et al. Transiently increased glutamate cycling in rat PFC is associated with rapid onset of antidepressant-like effects. *Mol Psychiatry*. Jan 2017;22(1):120-6.
23. Sanacora G, Banasr M. From pathophysiology to novel antidepressant drugs: glial contributions to the pathology

- and treatment of mood disorders. *Biological psychiatry*. Jun 15 2013;73(12):1172-9.
24. Yuen EY, Liu W, Karatsoreos IN, et al. Mechanisms for acute stress-induced enhancement of glutamatergic transmission and working memory. *Mol Psychiatry*. Feb 2011;16(2):156-70.
25. Campioni MR, Xu M, McGehee DS. Stress-induced changes in nucleus accumbens glutamate synaptic plasticity. *Journal of neurophysiology*. Jun 2009;101(6):3192-8.
26. Christoffel DJ, Golden SA, Dumitriu D, et al. IkappaB kinase regulates social defeat stress-induced synaptic and behavioral plasticity. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. Jan 5 2011; 31(1):314-21.
27. Coplan JD, Lu D, El Sehmy AM, et al. Early Life Stress Associated With Increased Striatal N-Acetyl-Aspartate: Cerebrospinal Fluid Corticotropin-Releasing Factor Concentrations, Hippocampal Volume, Body Mass and Behavioral Correlates. *Chronic stress*. Jan-Dec 2018;2.
28. Luykx JJ, Laban KG, van den Heuvel MP, et al. Region and state specific glutamate downregulation in major depressive disorder: a meta-analysis of (1)H-MRS findings. *Neurosci Biobehav Rev*. Jan 2012;36(1):198-205.
29. Parikh SV, Quilty LC, Ravitz P, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 2. Psychological Treatments. *Canadian journal of psychiatry*. Revue canadienne de psychiatrie. Sep 2016;61(9):524-39.
30. Milev RV, Giacobbe P, Kennedy SH, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 4. Neurostimulation Treatments. *Canadian journal of psychiatry*. Revue canadienne de psychiatrie. Sep 2016;61(9):561-75.
31. Berman RM, Cappiello A, Anand A, et al. Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. *Biological psychiatry*. Feb 15 2000;47(4):351-4.
32. Romeo B, Choucha W, Fossati P, Rotge JY. Meta-analysis of short- and mid-term efficacy of ketamine in unipolar and bipolar depression. *Psychiatry research*. Dec 15 2015;230(2):682-8.
33. Murrough JW, Soleimani L, DeWilde KE, et al. Ketamine for rapid reduction of suicidal ideation: a randomized controlled trial. *Psychol Med*. Dec 2015;45(16):3571-80.
34. Kadriu B, Musazzi L, Henter ID, Graves M, Popoli M, Zarate CA, Jr. Glutamatergic Neurotransmission: Pathway to Developing Novel Rapid-Acting Antidepressant Treatments. *The international journal of neuropsychopharmacology*. Feb 1 2019;22(2):119-35.
35. Liu RJ, Lee FS, Li XY, Bambico F, Duman RS, Aghajanian GK. Brain-derived neurotrophic factor Val66Met allele impairs basal and ketamine-stimulated synaptogenesis in prefrontal cortex. *Biological psychiatry*. Jun 1 2012;71(11):996-1005.
36. Zanos P, Thompson SM, Duman RS, Zarate CA, Jr., Gould TD. Convergent Mechanisms Underlying Rapid Antidepressant Action. *CNS drugs*. Mar 2018;32(3):197-227.
37. Yang Y, Cui Y, Sang K, et al. Ketamine blocks bursting in the lateral habenula to rapidly relieve depression. *Nature*. Feb 14 2018;554(7692):317-22.
38. Belujon P, Grace AA. Restoring mood balance in depression: ketamine reverses deficit in dopamine-dependent synaptic plasticity. *Biological psychiatry*. Dec 15 2014;76(12):927-36.
39. Czysz AH, Schappi JM, Rasenick MM. Lateral diffusion of Galphas in the plasma membrane is decreased after chronic but not acute antidepressant treatment: role of lipid raft and non-raft membrane microdomains. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. Feb 2015;40(3):766-73.
40. Wray NH, Schappi JM, Singh H, Senese NB, Rasenick MM. NMDAR-independent, cAMP-dependent antidepressant actions of ketamine. *Mol Psychiatry*. Jun 12 2018.
41. Nugent AC, Ballard ED, Gould TD, et al. Ketamine has distinct electrophysiological and behavioral effects in depressed and healthy subjects. *Mol Psychiatry*. Feb 27 2018.
42. Lv Q, Yang L, Li G, et al. Large-Scale Persistent Network Reconfiguration Induced by Ketamine in Anesthetized Monkeys: Relevance to Mood Disorders. *Biological psychiatry*. May 1 2016;79(9):765-75.
43. Zanos P, Moaddel R, Morris PJ, et al. Ketamine and Ketamine Metabolite Pharmacology: Insights into Therapeutic Mechanisms. *Pharmacological reviews*. Jul 2018;70(3): 621-60.
44. Short B, Fong J, Galvez V, Shelker W, Loo CK. Side-effects associated with ketamine use in depression: a systematic review. *Lancet Psychiatry*. Jan 2018;5(1):65-78.
45. Zhu W, Ding Z, Zhang Y, Shi J, Hashimoto K, Lu L. Risks Associated with Misuse of Ketamine as a Rapid-Acting Antidepressant. *Neuroscience bulletin*. Dec 2016; 32(6):557-64.
46. Singh I, Morgan C, Curran V, Nutt D, Schlag A, McShane R. Ketamine treatment for depression: opportunities for clinical innovation and ethical foresight. *Lancet Psychiatry*. May 2017;4(5):419-26.
47. Liu Y, Lin D, Wu B, Zhou W. Ketamine abuse potential and use disorder. *Brain research bulletin*. Sep 2016;126(Pt 1):68-73.
48. Nutt DJ, King LA, Phillips LD, Independent Scientific Committee on D. Drug harms in the UK: a multicriteria decision analysis. *Lancet*. Nov 6 2010;376(9752):1558-65.
49. Ryan CJ, Loo C. The practicalities and ethics of ketamine for depression. *Lancet Psychiatry*. May 2017;4(5):354-5.
50. Perez-Esparza R. Ketamine for Treatment-Resistant Depression: a New Advocate. *Revista de investigacion clinica; organo del Hospital de Enfermedades de la Nutricion*. 2018;70(2):65-7.