



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Médicas,
Odontológicas y de la Salud

INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA
MANUEL VELASCO SUÁREZ

**REGULACIÓN DE CITOCINAS PROINFLAMATORIAS
TRAS ADMINISTRACIÓN DE KETAMINA EN PACIENTES
CON TRASTORNO DEPRESIVO MAYOR RESISTENTE A
TRATAMIENTO**

TESIS
QUE PARA OPTAR EL GRADO DE:
MAESTRO EN CIENCIAS MÉDICAS

Presenta:

Rodrigo Pérez Esparza

DIRECTOR DE TESIS

Dra. Teresita Corona Vázquez

Dirección General, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

CONTENIDO

1. RESUMEN.....	2
2. ANTECEDENTES.....	4
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	20
4. HIPÓTESIS.....	21
5. OBJETIVOS.....	22
6. JUSTIFICACIÓN.....	23
7. METODOLOGÍA.....	24
8. CONSIDERACIONES ÉTICAS	30
9. RESULTADOS.....	33
10. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES.....	39
11. REFERENCIAS.....	41

1. RESUMEN

En países desarrollados, el trastorno depresivo mayor (TDM) tiene una tasa de prevalencia de 19.2%. En México, la prevalencia reportada para cualquier trastorno afectivo alcanza hasta un 9.2% de la población. De estos, el trastorno depresivo mayor tiene una prevalencia en México del 7.2%. Se calcula que para el 2030 será la primera causa de carga por enfermedad en el mundo. De los que reciben tratamiento apropiado, el 53% no responden a dos cursos de antidepresivos con lo que pasan a la categoría de Depresión Resistente al Tratamiento (DRT).

A nivel molecular, existen tres principales categorías de factores implicados en la fisiopatología del trastorno: factores neurotróficos y otros factores de crecimiento (incluyendo factor de crecimiento vascular endotelial, factor de crecimiento parecido a la insulina y BDNF), citocinas proinflamatorias (interleucina-1 beta, interleucina-6 y factor de necrosis tumoral alfa), y regulación alterada del eje hipotálamo-pituitario-adrenocortical.

*A nivel neuroquímico, la disfunción glutamatérgica ha sido de gran interés en los últimos años, evidenciada por estudios clínicos de neuroimagen que muestran alteraciones en dicho sistema, así como en la neurotransmisión gabaérgica en pacientes con TDM, estudios animales de estrés, el papel de glucocorticoides en la regulación glutamatérgica secundaria al estrés y estudios sobre la acción de antidepresivos en estos sistemas. Una de las hipótesis mayormente apoyadas en la actualidad involucra un estado proinflamatorio con una mala regulación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal. Los pacientes con TDM, en comparación con controles, muestran niveles de interleucinas proinflamatorias (IL-1, IL-6, TNF- α), **proteínas de fase aguda, moléculas de adhesión, quimiocinas y otros mediadores inflamatorios** como prostaglandinas, más elevados de manera consistente en líquido cefalorraquídeo, así como en sangre periférica. Diversos meta-análisis muestran consistentemente la elevación significativa de determinadas interleucinas medidas a través de ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) en pacientes deprimidos en comparación con sujetos sanos, en específico de IL-6 y TNF- α , aún en ausencia de tratamiento antidepresivo y comorbilidad.*

El efecto antidepresivo de la ketamina (cuyo mecanismo de acción es antagonizar el receptor NMDA de glutamato), ha sido vinculado con su capacidad para regular la acción del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF por sus siglas en inglés). Contrario al resultado final que produce el estrés a nivel sináptico, la liberación del BDNF, activa la vía del blanco de la rapamicina en los mamíferos

(mTOR por sus siglas en inglés), con un subsecuente aumento en la síntesis de proteínas de señal sináptica, así como modulación de la plasticidad de las sinapsis a nivel prefrontal.

Hasta el momento existen cinco ensayos clínicos controlados que describen los efectos antidepresivos rápidos de la ketamina en pacientes con trastorno depresivo mayor. En tales estudios se ha observado la mejoría en los síntomas depresivos. De igual manera, la mejoría fue consistente al ser comparada la administración de ketamina contra placebo y con efectos persistentes durante al menos la siguiente semana a la administración.

Los resultados en modelos animales y en estudios in vitro de sangre humana apoyan el efecto antiinflamatorio que tiene la ketamina. Considerando la evidencia expuesta previamente de que el TDM representa un estado proinflamatorio, el uso de ketamina regularía dicho estado. Se desconocen los mecanismos celulares exactos mediante los cuales ejerce dicha acción, sin embargo, además de modular la concentración de citocinas y quimiocinas, la ketamina reduce la producción de óxido nítrico (un efecto ajeno al mecanismo antagonista del receptor NMDA, ya que otros fármacos con el mismo mecanismo fallan en regular este sistema). A su vez, limita la diapedesis celular y promueve la apoptosis de células inflamatorias. En resumen, modula la sobreactivación de la respuesta inmune en estados proinflamatorios.

Existe evidencia desde hace más de 10 años de los efectos de la ketamina sobre el trastorno depresivo mayor y en pacientes con DRT. A pesar de que se conocen sus efectos clínicos en este tipo de pacientes, los mecanismos de acción por los cuales se ejercen no están del todo claros, impidiendo la expansión del conocimiento sobre este tema. De igual manera, la falta de predictores fehacientes de respuesta antidepresiva hace de la presente propuesta una oportunidad para identificar candidatos a recibir terapéuticas similares, en ausencia de respuesta a otras modalidades de tratamiento.

El presente proyecto pretende iniciar una línea de investigación en este Instituto, así como ofrecer bases sólidas para la utilización del fármaco en este tipo de pacientes.

2. ANTECEDENTES

2.1 Trastorno depresivo mayor.

En países desarrollados, el trastorno depresivo mayor [1] tiene una tasa de prevalencia de 19.2% [2]. En México, la prevalencia reportada para cualquier trastorno afectivo alcanza hasta un 9.2% de la población. De estos, el trastorno depresivo mayor tiene una prevalencia en México del 7.2% [3]. Se calcula que para el 2030 será la primera causa de carga por enfermedad en el mundo [4, 5] por sí misma y por su asociación con el sobrepeso, la obesidad y la enfermedad coronaria [4, 6-9]. A pesar de que algunas personas únicamente presentan un episodio depresivo a lo largo de su vida, se ha estimado que entre el 50 al 85 % de los pacientes que experimentan un episodio depresivo, presentarán algún otro a lo largo de su vida [10]. Esto es principalmente por un tratamiento inadecuado de la enfermedad por los médicos así como mal apego al tratamiento por los pacientes [11]. De los que sí reciben tratamiento apropiado, el 53% no responden a dos cursos de antidepresivos con lo que pasan a la categoría de Depresión Resistente al Tratamiento (DRT) [12] *vide infra*. Este grupo de pacientes es el que más consume recursos de salud y el menos investigado de los trastornos afectivos. La gran proporción de falta de respuesta (y el largo tiempo que tarda en presentarse la respuesta: semanas o meses) a los antidepresivos convencionales [12] obliga a investigar nuevos tratamientos para la depresión mayor y la depresión mayor resistente.

2.2 Depresión resistente a tratamiento (DRT)

Existe una falta de consenso en la definición del término “Depresión resistente a tratamiento”, con múltiples criterios siendo utilizados por distintos autores, presentando variación secundaria a la individualidad de los sujetos en cuestión, al apego terapéutico, y al seguimiento de guías o algoritmos terapéuticos diversos. Sin embargo, se postula con mayor frecuencia el criterio de falla terapéutica tras dos esquemas antidepresivos adecuados (dosis, duración y apego suficiente), considerando únicamente el episodio depresivo actual. La falla terapéutica, entonces, es más comúnmente descrita como la falta de remisión del episodio depresivo en cuestión, sin tomar en cuenta la recurrencia una vez remitido. De igual manera, las definiciones en cuanto a dosis, duración y apego adecuados varían de estudio a estudio, sin existir concordancia significativa entre los conceptos, principalmente debido a la operacionalización vaga de las variables. Ante la dificultad para la creación de criterios internacionales que definan la refracteriedad del episodio depresivo, es aceptado el acuerdo

consensuado y la mayor parte de los estudios al respecto utilizan la definición descrita previamente [13].

Por otro lado, Wijerane y Sachdev [14], abordaron el problema de la definición de la entidad en discusión, encontrando discrepancia del término secundaria a los principios utilizados para basar los estudios: severidad y estadio, subtipo, ejecución adecuada de una terapia antidepresiva, o simplemente principios descriptivos. Se proponen los siguientes criterios para la definición de la depresión resistente a tratamiento:

1. Falla para obtener remisión sostenida, definida como síntomas depresivos ausentes o mínimos (Hamilton Rating Scale for Depression < 8 puntos), así como disfunción ausente o mínima, por lo menos durante 8 semanas.
2. La DRT puede ser mejor entendida si es vista en el contexto de subtipos específicos de depresión mayor, que pueden ser:
 - a. Definidos sintomáticamente como ansiosa, atípica, melancólica o psicótica.
 - b. Definida fisiopatológicamente tal como depresión vascular.

La resistencia debe ser a al menos dos terapias farmacológicas, físicas y/o psicológicas administradas de manera adecuada, y apropiadas al subtipo de depresión en cuestión:

a. Donde “manera adecuada” se refiere a la totalidad (duración y dosis por medicamento), apego con, y tolerancia a cada tratamiento.

b. Ejemplos de tratamientos adecuados incluyen el uso de por lo menos una psicoterapia estructurada en depresión con síntomas ansiosos, un antidepresivo tricíclico en depresión melancólica, o un antipsicótico como coadyuvante en depresión psicótica.

3. Ha habido un tratamiento adecuado de trastornos físicos y psicológicos comórbidos.

Queda entonces claro que no existe un acuerdo internacional respecto a la definición de DRT que permita formular estudios estandarizados para el tratamiento de la misma.

2.3 Fisiopatología del trastorno depresivo mayor.

A pesar de todo los recursos empleados en la investigación de la neuroquímica y correlatos neuronales sobre la fisiopatología del trastorno depresivo mayor, no se ha podido dilucidar por completo [15]. Históricamente, se han implicado alteraciones en la producción, metabolismo y/o recaptura tanto de la serotonina y norepinefrina como principales mediadores químicos involucrados, así como la dopamina en menor medida. Estas alteraciones conllevan a una disminución de la cantidad total o relativa de estas sustancias en las hendiduras sinápticas y por muchos años se ha enfocado la farmacología a aumentar dichas sustancias con el fin de regular la neurotransmisión modulada por tales [16, 17].

Además hay evidencia que en personas que presentan polimorfismos en genes involucrados en el metabolismo, transporte vesicular, recaptura o en los receptores de estos neurotransmisores, son más propensos a presentar la enfermedad. A pesar de que se encuentran asociaciones genéticas, la complejidad del trastorno es alta, lo cual hace pensar en un mecanismo fisiopatológico más elaborado que solamente la disregulación de estos dos neurotransmisores [18]. Entre los polimorfismos genéticos relacionados con la depresión, se encuentran el gen asociado con el receptor de glucocorticoides NR3C1, el asociado a la monoaminoxidasa-A y el asociado a la sintasa-cinasa de glucógeno 3 [19].

A nivel molecular, existen tres principales categorías de factores implicados en la fisiopatología del trastorno: factores neurotróficos y otros factores de crecimiento (incluyendo factor de crecimiento vascular endotelial, factor de crecimiento parecido a la insulina y BDNF), citocinas proinflamatorias (interleucina-1 beta, interleucina-6 y factor de necrosis tumoral alfa), y regulación alterada del eje hipotálamo-pituitario-adrenocortical [19].

A nivel anatómico, la mayoría de los estudios de neuroimagen convergen en la existencia de un incremento en la actividad de la amígdala, el estriado ventral y la corteza prefrontal medial principalmente al presentarse estímulos negativos, asociada en ocasiones a la disminución en la actividad a nivel prefrontal dorsolateral [15, 19]. Entre las regiones de interés mayormente citadas en los trastornos afectivos, se encuentran la amígdala, el hipocampo, la corteza prefrontal, el giro del cíngulo en su región subgenual y pregenual, el estriado ventral, el tálamo medial, el giro posterior del cíngulo y la ínsula anterior [20].

2.4 Atrofia neuronal.

Es claro que el trastorno depresivo mayor está relacionado y/o desencadenado por estrés [21, 22]. Apoyando esto, muchos de los modelos de depresión en animales están basados en esta teoría [23]. Hay evidencia convergente que el estrés altera estructuralmente algunas regiones cerebrales, especialmente el hipocampo [23] y la corteza prefrontal [16]. Además, en estudios de imágenes cerebrales por resonancia magnética estructural, funcional, con espectroscopía, tomografía por emisión de positrones y otras técnicas, se ha observado que los pacientes con TDM tienen afecciones en estas regiones, en especial en la región pregenual y subgenual del cíngulo para los trastornos afectivos en general [24]. Esto abrió la puerta a nuevas teorías sobre la fisiopatología del TDM.

En el 2012 Duman y Aghajanian [15] proponen una nueva teoría basada en un gran número de evidencias tanto en modelos de depresión en animales como en estudios en humanos con depresión. Los autores proponen que la depresión es causada por una disrupción en los mecanismos homeostáticos que controlan la plasticidad sináptica.

La hipótesis es que los periodos prolongados de estrés, acompañados de una activación constante de las señales fisiológicas que este desencadena, tienen un efecto perjudicial sobre el cerebro y otros órganos. Los cambios observados son estructurales y a nivel molecular. Los cambios estructurales son principalmente en el grosor de las dendritas de neuronas de la corteza cerebral pero también se observa una redistribución de los receptores post-sinápticos generando cambios electrofisiológicos tales como la potenciación a largo plazo (LTP, Long-term Potentiation por sus siglas en inglés).

Los cambios moleculares, en resumen, son tres: una disminución de la cantidad de BDNF (Brain-Derived Neurotrophic Factor), aumento en el glutamato y un aumento en el cortisol. De los anteriores, el que más se ha asociado a la disrupción sináptica es el primero, ya que los pacientes con polimorfismos en el gen del BDNF que expresan una proteína hipofuncional tienen más riesgo a presentar TDM. Apoyando lo anterior, en un estudio knock-in de este mismo polimorfismo en animales, se observan en general conductas asociadas a depresión así como una disminución del volumen de las dendritas [15].

El hecho de que los antidepresivos típicos presentan una respuesta tardía (más de 2 semanas) apoya a que su efecto benéfico no es un efecto simplemente modulado por el mecanismo de acción farmacológico e implica que debe haber una reestructuración sináptica. Algunos/Diversos/Varios Estudios comprueban que los antidepresivos típicos aumentan la plasticidad neuronal y dichos autores

afirman que hay una relación entre la plasticidad neuronal y cambios conductuales en modelos de depresión en animales [15].

A diferencia de los antidepresivos convencionales, la KT tiene un efecto mucho más rápido en los síntomas depresivos, observándose respuesta clínica medida a través de escalas de gravedad sintomática? dentro de las primeras horas tras la infusión, así como teniendo una potencial implicación en el riesgo suicida a corto plazo [25-30].

2.5 Corteza anterior del cíngulo pregenual en trastornos afectivos

La corteza del cíngulo anterior se refiere a la porción rostral del giro del cíngulo que rodea la parte anterior del cuerpo caloso y ha sido en ocasiones denominada la parte límbica de la corteza prefrontal. Comprende las áreas de Brodmann 24, 25, 32 y 33. Funcionalmente puede ser subdividida en una porción afectiva situada ventral y anteriormente al cuerpo caloso (subgenual y pregenual respectivamente), y una parte cognitiva situada dorsal al cuerpo caloso (supragenual). La porción pregenual de dicha corteza corresponde al área 33 de Brodmann. A través de modelos de conectividad meta-analítica, se ha comprobado su rol en la producción de interocepción y sentimientos subjetivos, coordinando respuestas apropiadas a eventos internos y externos junto con la ínsula, y su involucro en la re-representación de información interoceptiva. Igualmente parece representar el área (junto con el cíngulo subgenual) en la que la distinción cognitiva/afectiva se lleva a cabo[31]. Dicha función de conectividad cognitivo/afectiva se ve apoyada en la evidencia de estructuras con las que conecta (regiones laterales y ventromediales prefrontales, así como regiones límbicas)[32].

Algunos/Diversos/Varios estudios neuromorfométricos por IRM de pacientes con trastorno depresivo mayor muestran reducciones en el volumen de sustancia gris en áreas corticales y subcorticales específicas, en especial en la corteza del cíngulo anterior en su porción pregenual y subgenual, corteza orbitofrontal, hipocampo y estriado. Dichas alteraciones se han encontrado de igual manera en sujetos sanos con familiares de primer grado con TDM, pudiendo constituir un endofenotipo. Dicha pérdida ha sido hipotetizada como un resultado de excitotoxicidad mediada por glutamato con pérdida glial secundaria, consistente con hallazgos por ¹H-MRS que muestran un decremento de Glx (glutamina + glutamato) en las cortezas prefrontales medial y dorsolateral en sujetos deprimidos. Dicha pérdida glial y disminución en la tasa glutamina/glutamato igualmente han sido demostradas en estudios postmortem de pacientes con depresión y otros por ¹H-MRS (referencia). Finalmente, se ha mostrado una disminución en la señalización GABAérgica medida por espectroscopía en el mismo tipo de

pacientes. El incremento supuesto de la señalización glutamatérgica es apoyada por hallazgos por Tomografía por Emisión de Positrones (PET) e imagen funcional por resonancia magnética (fMRI) en pacientes con TDM y trastorno bipolar, mostrando elevado metabolismo y señal hemodinámica en la región perigenual del cíngulo en reposo [33].

Por otro lado, estudios de imagen por tensor de difusión muestran disminución en la integridad de sustancia blanca en fascículos que conectan estructuras prefrontales con estructuras subcorticales (en especial en el cíngulo y el fascículo uncinado) en pacientes adultos y pediátricos con depresión unipolar y bipolar. Inclusive, familiares de primer grado de pacientes con TDM muestran alteraciones en la fracción de anisotropía en el cíngulo de manera bilateral, esplenio, fascículo longitudinal superior y uncinado.

Se ha propuesto la actividad elevada de la corteza del cíngulo perigenual en reposo como predictor de respuesta positiva para algunos tratamientos del TDM, incluidos el farmacológico y por estimulación magnética transcraneal [34].

Recientemente, a través de fMRI, se ha mostrado aumento en la conectividad entre la región pregenual del cíngulo anterior y la corteza prefrontal dorsolateral, así como una disminución en la conectividad entre la misma región y el núcleo caudado. De igual manera se encontró un aumento en conectividad entre la región subgenual del cíngulo y la corteza prefrontal dorsomedial, mostrando en general un aumento en la conectividad cingulocortical. Estas alteraciones han intentado ser explicadas como un intento intenso de control cognitivo sobre la regulación emocional en pacientes deprimidos [33, 35].

Existe evidencia de modulación glutamatérgica anormal de la actividad cerebral en reposo en pacientes deprimidos, encontrándose correlación entre menores niveles de glutamato en la región pregenual del cíngulo y una disminución en la conectividad del mismo con la ínsula anterior en estos pacientes comparados con sujetos sanos a través de ¹H-MRS y BOLD. Igualmente, la medición de dicho metabolito en relación a la creatina (Cr) en el cíngulo pregenual, correlacionó con la severidad de la depresión (Figuras 1 y 2) [36].

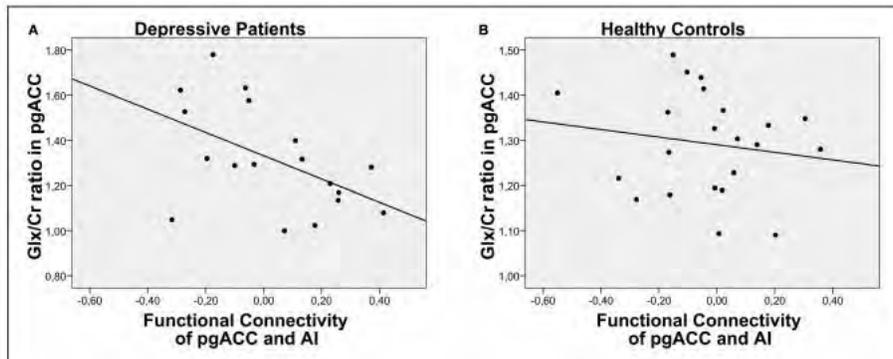
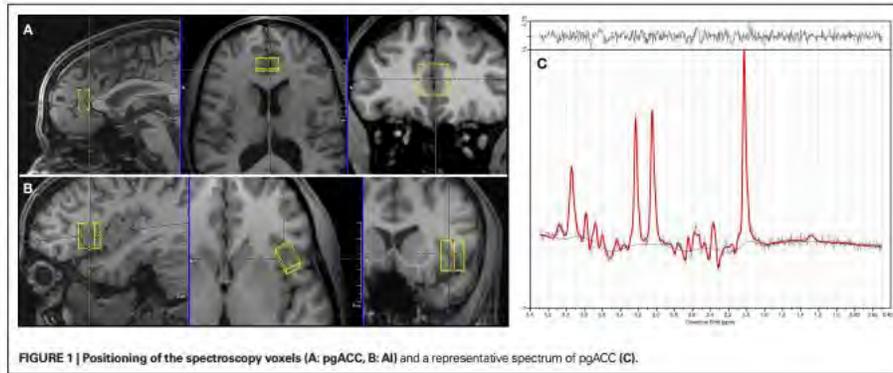


Figura 1. Correlación entre conectividad funcional entre el cíngulo pregenual y la ínsula anterior y tasas de Glx/Cr en pacientes deprimidos (A) y sujetos sanos (B). (Tomado de Hom, et al. 2010)[36].

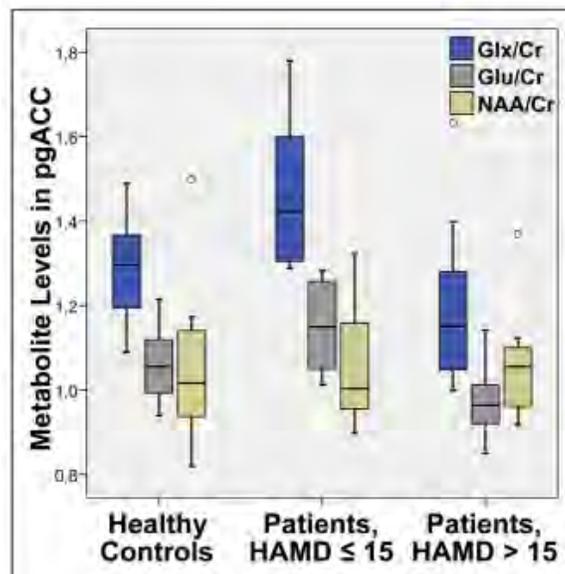


Figura 2. Niveles medios de la suma de glutamato y glutamina (Glx), glutamato (Glu) y N-acetilaspártato (NAA), en relación a creatina (Cr) en el cíngulo pregenual (pgACC), comparados con puntuación en escala de Hamilton para depresión. (Tomado de Hom, et al. 2010)[36].

La medición postmortem de factores de transcripción oligodendrogiales en la región pregenual del cíngulo anterior y materia blanca cercana, muestra un aumento en su expresión en pacientes deprimidos, sugiriendo un intento regenerativo para compensar la pérdida glial comentada previamente[37].

Para nuestro conocimiento, no existen ensayos clínicos controlados que estudien los cambios glutamatérgicos a este nivel tras la administración de ketamina en pacientes con depresión resistente a tratamiento, ni la posibilidad de utilizar ¹H-MRS para medición de Glutamato como predictor de respuesta a tratamientos novedosos como el uso de antagonistas NMDA como la ketamina.

2.6 Ketamina: farmacocinética y farmacodinamia

La ketamina es un anestésico general con propiedades sedantes y analgésicas. Es un antagonista de los receptores del N-metil-D-aspartato (NMDA) de glutamato del SNC. Se introdujo en 1965 en EUA y en 1970 en México. Se suspendió el uso en adultos como anestésico general debido a que el 20% de ellos presentaban efectos psicotomiméticos desagradables. No obstante, en niños se utiliza hasta la fecha y también para sedar pacientes con traumatismo craneocefálico.

La Ketamina tiene una vida media de aproximadamente 2.5hr, su metabolismo es esencialmente hepático a través de las enzimas del Citocromo p₄₅₀ (CYP₄₅₀), específicamente CYP2B6 y CYP3A4 aunque en un grado menor también es metabolizada por CYP2C9. Su principal metabolito es la Norketamina y tiene el mismo sitio de acción que la KT.

El principal sitio de acción de la KT es en el sitio de unión de la Fenciclidina (PCP) del receptor NMDA, sin embargo la KT tiene otros mecanismos de acción. Se ha registrado que la KT reduce las respuestas neuronales mediadas por acetilcolina (ACh) mediante la inhibición de la activación de receptores nicotínicos de ACh [38]. No obstante aumenta la concentración de ACh en el sistema nervioso mediante inhibición de la acetilcolinesterasa [39].

Otro mecanismo de acción que apoya sus características anestésicas es que funciona como agonista opioidérgico; a dosis anestésicas la KT tiene afinidad por los receptores- μ de opioides[40]. Además la KT tiene efecto sobre el metabolismo de las monoaminas, ya que inhibe el transporte tanto de serotonina como de noradrenalina [41]. Es claro que la ketamina es una molécula muy promiscua y por lo tanto, es difícil entender el mecanismo por el cual tiene propiedades antidepresivas, no obstante en los últimos años se ha tratado de dilucidar este mecanismo.

2.7 Ketamina como antidepresivo

El efecto antidepresivo de la ketamina ha sido vinculado con su capacidad para regular la acción del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF por sus siglas en inglés). Contrario al resultado final que produce el estrés a nivel sináptico, la liberación del BDNF activa la vía del blanco de la rapamicina en los mamíferos (mTOR por sus siglas en inglés), con subsecuente aumento en la síntesis de proteínas de señal sináptica, así como modulación de la plasticidad de las sinapsis a nivel prefrontal [15]. Otra de las explicaciones moleculares respecto al efecto antidepresivo neto e inmediato del fármaco en cuestión, es la regulación de la sintasa-cinasa de glicógeno 3 (GSK3 por sus siglas en inglés), encontrándose elevado en pacientes con trastornos afectivos, ya que estimula la poda o desconsolidación sináptica [42]. Por otro lado, el BDNF es requerido para el fenómeno conocido como **“potenciación a largo plazo”**, estudiado como efecto de la administración crónica de antidepresivos convencionales [42].

Hasta el momento existen cinco ensayos clínicos controlados que describen los efectos antidepresivos rápidos de la ketamina en pacientes con trastorno depresivo mayor o trastorno bipolar en episodio depresivo, comparándolos con placebo en la mayoría de los casos [25, 27-30, 42]. En tales estudios se ha observado la mejoría en los síntomas depresivos, independiente de la polaridad del trastorno [28, 30]. De igual manera, la mejoría fue consistente al ser comparada la administración de ketamina contra placebo y con efectos persistentes en por lo menos la siguiente semana a la administración [29]. En uno de estos estudios, sobre el efecto en depresión bipolar y en otro sobre la unipolar, la disminución de la ideación suicida fue significativa [26, 28].

Las medidas de desenlace utilizadas fueron la Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) [26-30], la Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS), Beck Depression Inventory (BDI) [26-30], Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS), Young Mania Rating scale (YMRS), Hamilton Anxiety Rating Scale (HARS), Visual Analogue Scale, Clinician Administered Dissociative Scale [26-30]. La medida de desenlace principal en la mayoría de los estudios fue la HDRS, reportándose reducción en el puntaje de la escala con el uso de ketamina en comparación con el placebo en todos los casos (Tabla 1).

Autor	n	Año de publicación	Diseño experimental	Población	Escala de medición	Dosis	Número de intervenciones
Berman et al.	8	2000	Aleatorizado, doble ciego	Mixta; TDM, TAB.	HDRS	0.5mg/kg	1
Diazgranados et al.	17	2010	Cruzado, aleatorizado, doble ciego	TAB.	MADRS	0.5mg/kg	1
Valentine et al.	10	2011	Ciego simple, no cruzado.	TDM.	HDRS	0.5mg/kg	1
Zarate et al.	17	2006	Cruzado, aleatorizado, doble ciego	TDM.	HDRS	0.5mg/kg	1
Zarate et al.	14	2012	Cruzado, aleatorizado, doble ciego	TAB.	MADRS	0.5mg/kg	1

Tabla 1. Estudios clínicos controlados del efecto de ketamina sobre depresión resistente a tratamiento contra placebo. TDM, trastorno depresivo mayor. TAB, trastorno afectivo bipolar. HDRS, Hamilton depression rating scale. MADRS, Montgomery-Asberg depression rating scale.

Además, se ha probado la eficacia del uso de ketamina en el tratamiento del trastorno depresivo mayor contra la administración de otro anestésico activo (midazolam) recientemente. Nuevamente se logró replicar el efecto antidepresivo rápido del fármaco propuesto, comparado con midazolam, siendo los resultados significativos en el estudio que ha incluido un mayor número de pacientes para dicha intervención hasta el momento[43].

2.8 Correlatos neuronales del uso de Ketamina en el tratamiento de los episodios depresivos mayores

Recientemente se publicó el primer ensayo clínico controlado respecto a los correlatos neuronales por medio de Tomografía por Emisión de Positrones (PET) con el uso de ketamina en el tratamiento de episodios depresivos mayores. Los hallazgos apuntan hacia cambios regionales en una de las estructuras mayormente relacionadas con los trastornos afectivos, el giro del cíngulo anterior, en su región pregenual y subgenual. Se ha encontrado relación entre la respuesta clínica al uso de ketamina en pacientes con episodios depresivos dentro del contexto de un trastorno afectivo bipolar, y la tasa metabólica regional de glucosa (como indicador indirecto de las concentraciones de glutamato) en algunas regiones de interés que pudieran actuar como predictores de respuesta a dicho fármaco, en este caso la región pregenual del giro del cíngulo[20].

2.9 Glutamato en Trastorno Depresivo Mayor

La disfunción glutamatérgica en los trastornos afectivos ha sido de gran interés en los últimos años, evidenciada por estudios clínicos de neuroimagen que muestran alteraciones en dicho sistema, así como en la neurotransmisión gabaérgica en pacientes con Trastorno Depresivo Mayor, estudios animales de estrés, papel de glucocorticoides en la regulación glutamatérgica secundaria al estrés y estudios sobre la acción de antidepresivos en estos sistemas[44].

2.10 Espectroscopía por Resonancia Magnética en Trastorno Depresivo Mayor

Estudios de espectroscopía por resonancia magnética coinciden en la disminución de glutamato, glutamina y Glx (medida compuesta entre ambos), en pacientes con trastorno depresivo mayor en comparación con controles en la corteza del cíngulo anterior (CCA), explicado por su papel en la conducta emocional-motivacional, funcionamiento cognitivo, y control motor[45]. Como se ha mencionado previamente (Figuras 1 y 2), dicho hallazgo se ha correlacionado con la severidad del trastorno depresivo mayor y la conectividad anómala con la ínsula anterior.

De igual manera, se ha correlacionado la disminución diferencial del ácido gamma-aminobutírico en corteza occipital tanto en pacientes con TDM como en pacientes con DRT, sugiriendo un posible marcador por imagen que separe ambos grupos. En cuanto a pacientes específicamente con DRT, se han encontrado tendencias en los niveles de Glx en la CCA, sin embargo sin significancia estadística importante, concluyéndose que se requieren mayores estudios que permitan corroborar o rebatir dicho hallazgo[46]. En dicho estudio, por otra parte, se encontraron niveles bajos de GABA medidos por la misma técnica en la CCA, así como en corteza occipital en pacientes con DRT. Queda claro entonces, que las alteraciones a nivel de metabolitos en el cíngulo anterior difieren entre pacientes con depresión respondedora y DRT.

2.11 Cambios glutamatérgicos en la corteza del cíngulo anterior tras la administración de ketamina

Existen datos obtenidos de espectroscopía por resonancia magnética de protones ($^1\text{H-MRS}$) acerca de los niveles de glutamato en sujetos sanos tras la administración de ketamina. Dicho fármaco ocasionó un aumento significativo de las concentraciones de glutamato en la corteza del cíngulo anterior, correlacionada con escalas de psicopatología (PANSS), apoyando la teoría de que el anestésico en cuestión ejerce un efecto importante en la neurotransmisión relacionada con su mecanismo de acción en esta región de interés. Dichos hallazgos proponen la diferencia en la región estudiada pre y postinfusión de ketamina y representa un antecedente importante para la presente propuesta[47].

2.12 Inflamación y trastorno depresivo mayor

Una de las hipótesis mayormente apoyadas en la actualidad involucra un estado proinflamatorio con una mala regulación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal. Pacientes con TDM, en comparación con controles, muestran niveles de interleucinas proinflamatorias (IL-1, IL-6, TNF- α), proteínas de fase aguda, moléculas de adhesión, quimiocinas y otros mediadores inflamatorios como prostaglandinas, más elevados de manera consistente en líquido cefalorraquídeo, así como en sangre periférica[48]. Meta-análisis muestran consistentemente la elevación significativa de determinadas interleucinas medidas a través de ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) en pacientes deprimidos en comparación con sujetos sanos, en específico de IL-6 y TNF- α , aún en ausencia de tratamiento antidepresivo y comorbilidad[49]. De igual manera, otros estados inflamatorios experimentales y terapéuticos (tras administración de lipopolisacárido o vacunación, así como tratamiento con interferón- α), muestran cambios conductuales en los pacientes en estudio similares a los encontrados en el TDM. Dicho estado inflamatorio en pacientes deprimidos se ve beneficiado de terapias antiinflamatorias agregadas al tratamiento antidepresivo convencional, tales como ácido acetilsalicílico, celecoxib[50] y etanercept.

Los mecanismos a través de los cuales las citocinas pueden inducir cambios conductuales pueden ser resumidos en los siguientes puntos:

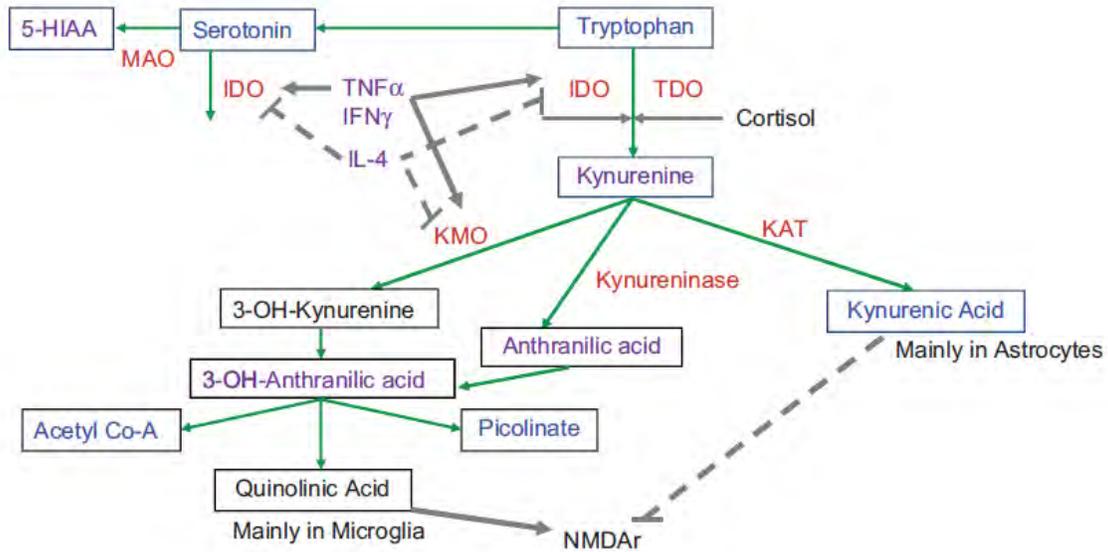
- Efectos en el metabolismo de neurotransmisores: Las señales mediadas por citocinas, al llegar al cerebro, tienen una influencia en la síntesis, liberación y recaptura de diversos neurotransmisores implicados en el TDM (serotonina, noradrenalina y dopamina), a través de

la activación de la dioxigenasa de 2,3 indoloamina (IDO, por sus siglas en inglés), la cual degrada el triptófano (precursor de la serotonina) en quinurenina. La quinurenina, a su vez, ha sido demostrada como causante de conductas similares a las depresivas en modelos animales, así como inhibidor de liberación glutamatérgica. El interferón- α (IFN- α), disminuye concentraciones de un cofactor necesario para la síntesis de dopamina y óxido nítrico, la tetrahidrobiopterina (BH₄). Por otro lado, la recaptura de neurotransmisores se ve alterada por la activación, a través de IL-1, IL-6 y TNF- α , de vías de proteínas cinasas activadas por mitógenos tales como la p38 y ERK.

- Efectos en la función neuroendocrina: La presencia de niveles elevados de dichas citocinas proinflamatorias, juega un papel importante en la mala regulación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HHA), a través de su interferencia con la retroalimentación negativa que regula dicha vía (paraclínicamente demostrado por la respuesta alterada a la conocida prueba de supresión con dexametasona en pacientes con TDM), probablemente mediada por interacción con los receptores a glucocorticoides.
- Efectos en la plasticidad neuronal: Exposición elevada y prolongada a dichas citocinas disminuye el soporte neurotrófico, la neurogénesis, la expresión de BDNF, así como aumenta la activación glutamatérgica, estrés oxidativo, inducción de apoptosis y disregulación de interacciones glial-neuronales. Dichos efectos son mayormente evidenciados en áreas específicas cerebrales, tales como el hipocampo y la corteza prefrontal (en especial el giro del cíngulo en su porción anterior).

No sólo implicados en la fisiopatología, los factores proinflamatorios pueden ser predictores de respuesta a tratamientos conocidos, de tal manera que se ha evidenciado que niveles elevados de dichas sustancias pueden predecir una pobre respuesta a antidepresivos, litio y privación de sueño[48].

2.13 La vía de la quinurenina en depresión y su vínculo con la modulación glutamatérgica



Vía de la quinurenina. El triptófano es un aminoácido esencial y precursor para la síntesis de serotonina. Alternativamente, puede ser metabolizada en las células de la glía a través de la vía de la quinurenina en ácido quinurénico (sintetizado a través de la aminotransferasa de quinurenina, KAT), o ácido quinolínico (QUIN). Estos metabolitos son moduladores endógenos del receptor NMDA de glutamato. Una enzima clave de esta vía, la 2,3-dioxigenasa de indoloaminas (IDO), y la mono-oxigenasa de quinurenina son inducidas por citocinas proinflamatorias, incluidos interferón gamma (IFN γ) y el factor de necrosis tumoral (TNF α). Igualmente son inhibidas por citocinas antiinflamatorias, incluidas la IL-4. La serotonina es normalmente degradada hacia ácido 5-hidroxiindoloacético (5-HIAA), pero el anillo serotoninérgico también puede ser destruido por la IDO. Anotación: flechas grises (activación); líneas punteadas (inhibición); tinta negra (potencialmente neurotóxico); tinta morada (neutral o desconocido); tinta azul (potencialmente neuroprotector). (Tomado de Steiner, 2012)[51]

¿Cómo se conectan las teorías glutamatérgicas con las inflamatorias de la depresión? Ambas han sido relacionadas con la resistencia a tratamiento, sin embargo no se conoce con exactitud la relación entre ellas. Como se mencionó anteriormente, las citocinas inflamatorias interactúan con las vías glutamatérgicas, disminuyendo la expresión de transportadores de glutamato, reduciendo la concentración de sintetasa de glutamina y promoviendo la formación de radicales libres de oxígeno y nitrógeno que conducen a destrucción glial[52].

2.14 Déficit cognitivo en pacientes con TDM

Son conocidos los síntomas cognitivos en el trastorno depresivo mayor, el Manual Estadístico y Diagnóstico de los trastornos mentales de la Asociación Americana de Psiquiatría los menciona (aunque de manera sutil) como parte del diagnóstico de trastorno depresivo mayor[1], en el punto 8 del criterio A: disminución en la capacidad para concentrarse, pensar o tomar decisiones; esto es importante desde el punto de vista en que, en la actualidad el tratamiento va dirigido únicamente hacia los síntomas afectivos, algo lógico debido a que se trata de una enfermedad cuyos pilares son el ánimo triste y la anhedonia. Interesantemente se ha demostrado que aunque los pacientes tengan una recuperación completa cuantificada con escalas específicas (HDRS) es frecuente que continúen con déficits cognitivos (**pacientes en un episodio de depresión “agudo” presentarán sintomatología cognitiva en un 94%, una vez que remita el cuadro persistirán en un 44% de los pacientes en un seguimiento a 6 meses de eutimia**)[53]. Aunque estos déficits son de menor gravedad que los presentados cuando el paciente se encuentra en la fase aguda., son suficientes para generar disfunción en las actividades de la vida diaria[54]. Esta información genera las preguntas ¿ Los síntomas cognitivos de la depresión son secundarios a las alteraciones afectivas? o ¿son los síntomas cognitivos de la depresión un espectro independiente del ámbito afectivo? Dichas cuestiones no han podido resolverse e inclusive se ha encontrado información que favorece ambas preguntas[55].

Los dominios cognitivos mayormente afectados en pacientes con TDM son: velocidad psicomotora, atención, memoria de trabajo y funciones ejecutivas. Diversos estudios han encontrado déficits en estas funciones con distintas baterías neuropsicológicas. Otra herramienta ampliamente utilizada para medir memoria de trabajo son los software tipo N-back, con los que junto con estudios de imagen funcional se ha descubierto una hiperactividad en la corteza del cíngulo anterior al desarrollar estas tareas en pacientes eutímicos con antecedente de trastorno depresivo[56].

Los factores de riesgo establecidos para desarrollar sintomatología cognitiva son de distinta naturaleza, por un lado el hecho de padecer depresión es un factor bastante claro, los déficits cognitivos se identifican desde el primer episodio depresivo[57] y estos van incrementando a medida que el paciente recae, inclusive se ha reportado que de un primer episodio depresivo a un segundo episodio, el déficit cognitivo incrementa de manera significativa. Otro factor de riesgo es el padecer depresión psicótica, algunos autores mencionan que este tipo de depresión, cognitivamente está más emparentada con los trastornos psicóticos[58]. Otros factores de impacto, son el grado de escolaridad

y el coeficiente intelectual premorbido[55]. Christensen, en 2006, demostró que los sujetos sanos que nunca habían desarrollado depresión, pero que tenían un familiar de primer grado con depresión, tenían déficits cognitivos sutiles en las evaluaciones neuropsicológicas[57], esto lanzó otras líneas de investigación y se demostró que sujetos sanos con déficits cognitivos sutiles, tenían mayor incidencia de trastorno depresivo, que los sujetos sanos sin déficit cognitivo.

Estos datos generan múltiples cuestionamientos y los resultados estadísticos hasta el momento indican que los tratamientos antidepresivos convencionales no son suficientes para remitir el cuadro cognitivo en los pacientes con depresión, y no han sido estudiados tras las nuevas promesas terapéuticas (incluida la ketamina).

Area of cognitive functioning	Tests
Psychomotor drive	Trail Making Test A -TMT A, Digit Symbol Coding Modalities Test
Attention	Spatial Span (SSP), Continuous Performance Test
Working memory	Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS) – backward digit-span, Spatial Span (SSP), Sternberg Test
Verbal learning and verbal memory	Luria Learning Curve, Rey Auditory-Verbal Learning Test, California Verbal Learning Test – 2 nd edition (CVLT-II), Hopkins Verbal Learning Test, Buschke Selective Reminding Test
Visual learning and visual memory	Wechsler Memory Scale (WMS) – Visual Reproduction subscales 1 & 2, Rey Complex Figure Test
Alternating attention (set-shifting)	Trail Making Test B -TMT B
Verbal fluency	Tests of semantic and category fluency
Cognitive flexibility	Wisconsin Card Sorting Test (WCST)
Planning	Tower of London (TOL), Stockings of Cambridge (SOC)

Tabla 2. Métodos de valoración de dominios cognitivos en TDM. (Tomado de Lee, 2012)[55]

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En países desarrollados, el TDM tiene una tasa de prevalencia de 19.2%⁽²⁾. En México, la prevalencia reportada para cualquier trastorno afectivo alcanza hasta un 9.2% de la población. De estos, el TDM tiene una prevalencia del 7.2%⁽³⁾. Se calcula que para el 2030 será la primera causa de carga por enfermedad en el mundo^(4,5) por sí misma y por su asociación con el sobrepeso, la obesidad y la enfermedad coronaria⁽⁵⁻⁹⁾. De acuerdo con estudios internacionales, alrededor de la mitad de dicha población se clasificará en algún momento como resistente a tratamiento⁽¹²⁾. El desarrollo de nuevos blancos terapéuticos, así como la identificación de factores neurobiológicos relacionados con la predicción a la respuesta, representan las líneas de investigación en tratamientos afectivos más actuales.

Existe evidencia desde hace más de 10 años de los efectos de la ketamina sobre el trastorno depresivo mayor en otras poblaciones, así como sobre DRT.

4. HIPÓTESIS

4.2 Hipótesis Alternas.

1. Los pacientes con trastorno depresivo mayor resistente a tratamiento (DRT) tendrán una respuesta sintomática (50%) tras la infusión de ketamina (KT) a dosis no anestésicas, medida por la escala de depresión de Hamilton en no más de 72 horas.

2. Los pacientes con DRT que reciban Ketamina, tendrán menores concentraciones séricas de IL-6 y TNF- α , medidas por ELISA, en comparación con una medición basal, 24 horas tras la intervención.

4.2 Hipótesis Nulas.

1. Los pacientes con DRT que reciben KT no tendrán una respuesta sintomática (50%) tras la infusión de ketamina (KT) a dosis no anestésicas, medida por la escala de depresión de Hamilton en no más de 72 horas.

2. Los pacientes con DRT que reciban Ketamina, no tendrán menores concentraciones séricas de IL-6 y TNF- α , medidas por ELISA, en comparación con una medición basal, 24 horas tras la intervención.

5. OBJETIVOS

5.1 Objetivos principales

1. Determinar el efecto que tiene la infusión única de KT a dosis no anestésicas sobre la gravedad de los síntomas depresivos en pacientes con DRT, a través de la medición objetiva con la escala de depresión de Hamilton.
2. Determinar las concentraciones séricas de IL-6 y TNF- α previas y posteriores a la administración de ketamina en pacientes con DRT.

5.2 Objetivos secundarios

1. Describir los potenciales efectos adversos de la infusión de KT en los sujetos estudiados.
2. Seguir el curso de los síntomas afectivos tras el tratamiento durante 4 semanas.
3. En caso de obtener respuesta sintomática con la infusión de KT, determinar el periodo de respuesta sostenida posterior a la administración de dicho fármaco.

6. JUSTIFICACIÓN

En países desarrollados, el TDM tiene una tasa de prevalencia de 19.2%⁽²⁾. En México, la prevalencia reportada para cualquier trastorno afectivo alcanza hasta un 9.2% de la población. De estos, el TDM tiene una prevalencia del 7.2%⁽³⁾. Se calcula que para el 2030 será la primera causa de carga por enfermedad en el mundo^(4,5) por sí misma y por su asociación con el sobrepeso, la obesidad y la enfermedad coronaria⁽⁵⁻⁹⁾. De acuerdo con estudios internacionales, alrededor de la mitad de dicha población se clasificará en algún momento como resistente a tratamiento⁽¹²⁾. El desarrollo de nuevos blancos terapéuticos, así como la identificación de factores neurobiológicos relacionados con la predicción a la respuesta, representan las líneas de investigación en tratamientos afectivos más actuales.

Existe extensa evidencia tanto básica como clínica de las utilidades que tiene la KT como antidepresivo. Aunque se cree que el principal sitio farmacológico de acción de la KT para obtener un beneficio en los trastornos afectivos es el efecto antagonista sobre el receptor NMDA, el uso de otros antagonistas de dicho receptor no tienen resultados tan efectivos como los observados con KT⁽¹⁵⁾.

Los resultados de la presente investigación aportarán valiosa información sobre la respuesta sintomática que tienen los pacientes con DRT al fármaco expuesto, que proporcione bases para justificar o rechazar el uso de la KT o fármacos con mecanismos de acción similar en esta población en específico, ya que no existen estudios con estas características realizados hasta el momento.

De igual manera, la falta de marcadores de respuesta a distintos tipos de tratamiento convierte la presente propuesta en una oportunidad para encontrar un candidato a través de una técnica análisis sérico poco invasivo, por lo que se propone como predictor de respuesta el nivel sérico de IL-6 y TNF- α previo a la administración de KT.

7. METODOLOGÍA

7.1 Diseño

Se realizó un ensayo clínico abierto.

7.2 Muestra

El muestreo se realizó por casos consecutivos que cumplieron los criterios y aceptaron de manera voluntaria participar en el estudio.

Se reclutaron sujetos referidos al Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, o tratados en el mismo, para formar el grupo de estudio:

1. Sujetos con diagnóstico de DRT, en los que se administró la infusión de KT.

7.3 Criterios de inclusión

- 1) Edad: 18 a 65 años.
- 2) Diagnóstico de Trastorno Depresivo Mayor por criterios de DSM-IV.
- 3) Clasificación del Trastorno Depresivo Mayor como Resistente a Tratamiento (vide infra).
- 4) Pacientes que acepten la participación en el estudio a través del consentimiento informado.

7.4 Criterios de exclusión

- 1) Comorbilidad con otros trastornos psiquiátricos distintos al TDM y Trastorno por ansiedad generalizada.
- 2) Dependencia o abuso de sustancias distintas a tabaco, actual o 3 meses previos al estudio.
- 3) Resonancia magnética o tomografía axial computarizada de cráneo previa a la infusión con evidencia de alteraciones estructurales mayores.
- 4) Embarazo o lactancia.
- 5) Pacientes que presenten hipersensibilidad a KT.
- 6) Pacientes con insuficiencia cardiaca.
- 7) Pacientes con historia personal de psicosis.
- 8) Pacientes con familiares de primer grado con historia de psicosis.
- 9) Pacientes con glaucoma.

- 10) Enfermedad neurológica actual.
- 11) Pacientes con hipertensión arterial sistémica descontrolada o hipertensión pulmonar.
- 12) Pacientes que no acepten los lineamientos del consentimiento informado.

7.5 Criterios de eliminación

Se propuso la eliminación de los sujetos que durante o posterior a la intervención presentaran efectos adversos graves que pusieran en peligro su integridad, a juicio clínico del psiquiatra y anestesiólogo evaluadores.

Se eliminó del seguimiento a aquellos pacientes que por falta de respuesta o empeoramiento de los síntomas, requirieran modificación o tratamiento alternativo a juicio del médico tratante para evitar postergar la resolución de sus síntomas.

7.6 Variables y métodos de evaluación

1. Variable independiente: Intervención con ketamina.
2. Variable dependiente:
 - a. *Cambio en puntuación total en escala de depresión de Hamilton.*
 - b. Concentraciones séricas de IL-6 y TNF- α en pg/mL.
 - c. Desempeño cognitivo medido a través de:
 - i. Frontal assessment battery
 - ii. Set-TEST
 - iii. Trail-making test
 - iv. A aleatoria
 - v. Repetición de dígitos
 - vi. Dígitos inversos
 - vii. Días de la semana inversos
 - viii. Meses del año inversos
 - ix. N-back test

Nombre	Definición conceptual	Definición Operacional	Tipo
<i>Intervención</i>	<i>Intervención con ketamina (0.5 mg/kg)</i>	<i>Presencia de la intervención</i>	<i>Cualitativa dicotómica</i>
Concentraciones séricas de IL-6 y TNF- α	Medición de concentraciones séricas de interleucina 6 y factor de necrosis tumoral alfa en pg/mL a través del método de ELISA	Concentraciones séricas de IL-6 y TNF- α en pg/mL.	Cuantitativa continua
<i>Gravedad</i>	<i>Grado de severidad de síntomas depresivos medidos a través de escala de depresión de Hamilton</i>	<i>Puntuación total de HDRS del 0 al 52</i>	<i>Cuantitativa discreta</i>
<i>Respuesta a tratamiento</i>	<i>Disminución de al menos 50% de la puntuación de la HDRS inicial.</i>	<i>Disminución de 50% de ítems en HDRS.</i>	<i>Cualitativa dicotómica</i>
Frontal assessment battery	Desempeño cognitivo en pruebas ejecutivas y de lóbulo frontal	Puntuación total de FAB del 0 al 16	Cuantitativa discreta
Set-TEST	Desempeño en la evaluación de memoria semántica	Número de palabras en 1 minuto	Cuantitativa discreta
Trail-making test	Desempeño en las capacidades ejecutivas de planeación y secuenciación	Parte A: Tiempo transcurrido para un intento correcto Parte B: Tiempo transcurrido para un intento correcto	Cuantitativa discreta
N-back test	Desempeño en capacidades de memoria de trabajo	Porcentaje de aciertos en la prueba de 2-back	Cuantitativa continua
Sexo	Condición orgánica que distingue al macho de la hembra, en los animales y en las plantas.	Sexo del paciente (hombre o mujer)	Cualitativa dicotómica
Escolaridad	Tiempo transcurrido en un sistema escolarizado	Años completados de estudio a partir del a primaria (Ejemplo: Primaria completa=6 años de estudio, Secundaria completa=9 años)	Cuantitativa discreta
Trastorno Depresivo Mayor Resistente a Tratamiento (DRT)	Episodio depresivo mayor diagnosticado clínicamente con las siguientes características, 1. Falla para obtener remisión sostenida, definida como sintomatología depresiva ausente o mínima (HRSD < 8), así como falla	Diagnóstico de DRT	Cualitativa dicotómica

	<p>en obtener la ausencia de disfunción, por lo menos durante 8 semanas.</p> <p>2. Al menos dos esquemas terapéuticos (farmacológicos y/o psicológicos) adecuados y apropiados.</p> <p>3. Existe tratamiento adecuado para comorbilidades físicas y psicológicas.</p>		
--	---	--	--

Tabla 3. Definición conceptual y operacional de variables.

7.7 Procedimiento

1. Selección de muestra.
2. Evaluación previa:
 - a. Evaluación psiquiátrica (entrevista psiquiátrica, HDRS).
 - b. Evaluación cognitiva (tests para funciones ejecutivas descritos en variables).
 - c. Evaluación por Anestesiología (realizada por el servicio de Neuroanestesiología del instituto): Se revisó la historia médica del paciente de manera detallada en busca de comorbilidad y se realizó un monitoreo de los parámetros vitales. Igualmente se vigiló la aparición de reacciones de hipersensibilidad al fármaco o efectos adversos conocidos del mismo. En caso de la aparición de algún efecto adverso grave, se suspendería la infusión y el participante saldría del estudio con fines de salvaguardar su integridad.
 - d. Medición de concentraciones séricas basales de IL-6 y TNF- α a través de ELISA.
3. Infusión
 - a. Se realizó una infusión a lo largo de 40 minutos de ketamina a dosis de 0.5 mg/kg. Durante la infusión, la vigilancia psiquiátrica y anestésica fue estricta (parámetros vitales, efectos adversos, experiencia subjetiva del sujeto, clinimetría).
4. Evaluación posterior
 - a. Evaluación psiquiátrica (entrevista psiquiátrica, HDRS): Se realizaron evaluaciones psiquiátricas posteriores a la hora, 4 horas, 24 horas, 72 horas y de manera semanal hasta cumplir 4 semanas.

- b. Evaluación cognitiva (tests para funciones ejecutivas): Se realizó nuevamente una evaluación cognitiva ejecutiva a las 24 horas de la infusión.
 - c. Evaluación por Anestesiología: Se realizó dicha evaluación para la seguridad del sujeto durante las primeras 3 horas posteriores a la infusión, con los estándares descritos previamente.
 - d. Medición de concentraciones séricas basales de IL-6 y TNF- α a través de ELISA.
5. Seguimiento
- a. Se dio seguimiento durante 4 semanas con fines del estudio, y posteriormente de acuerdo a las normas de atención clínica de la institución a los pacientes participantes.

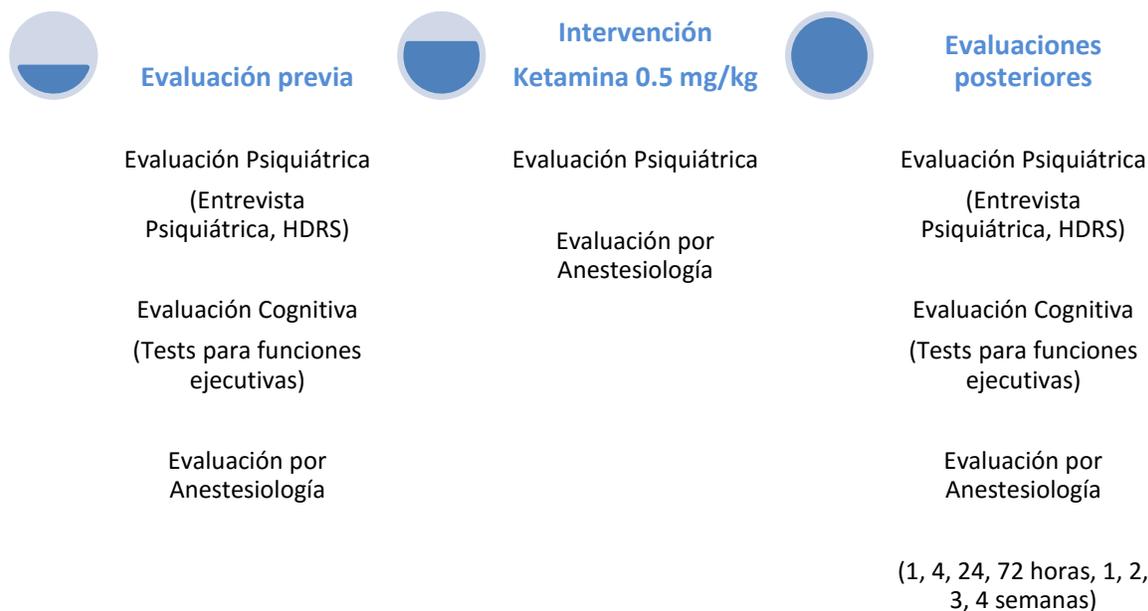


Figura 3. Procedimiento.

7.8 Evaluación inmunológica

Se extrajeron 3 mL de sangre por venopunción, colocándose en un tubo de vacío sin anticoagulante. Dicha muestra fue centrifugada a 3000 a 5000 revoluciones por minuto durante 10 minutos, se fraccionó en alícuotas y el suero se mantuvo congelado a 80°C hasta la realización del análisis. El análisis se realizó mediante el equipo Bio-Plex Pro™, Human Cytokine, Chemokine, and Growth Factor Magnetic Bead-Based Assays. Dicho instrument es un kit de 1x96 que incluye perlas magnéticas acopladas, detección de anticuerpos, parámetros, buffer de ensayo, buffer de lavado,

diluyente de la muestra, diluyente estándar, diluyente de detección de anticuerpos, estreptavidina-PE, una placa de fondo plano, y cinta de sellado. Se midieron las siguientes citocinas: GM-CSF, IFN-gamma, IL-2,4,6,8,10 y TNF-alfa.

7.8 Análisis Estadístico

Para el análisis estadístico de los datos se utilizó el programa SPSS versión 21.0.

Se realizó estadística descriptiva en términos de medias (D.E. \pm), así como medianas para variables numéricas, y frecuencias y porcentajes en el caso de variables nominales.

Se realizaron pruebas de normalidad para el grupo, con respecto a las variables numéricas, mediante la técnica de Kolmogorov- Smirnov.

Se utilizó estadística inferencial para la comparación de grupos:

- i. En el caso de variables nominales se usó la prueba de chi-cuadrado de Pearson, o la prueba exacta de Fisher.
- ii. En el caso de variables numéricas continuas se usó la prueba de suma de rangos de Wilcoxon (en el caso de variables con distribución no-normal).
- iii. Para la correlación de variables numéricas se usaron coeficientes de correlación (Pearson o Spearman, de acuerdo con la distribución).

8. CONSIDERACIONES ÉTICAS

. La participación de los sujetos fue voluntaria, así como su permanencia en el estudio. El bienestar de los participantes fue prioridad, aún sobre los objetivos de la investigación en curso. Los sujetos participantes recibieron una evaluación médica extensa previa y posterior al procedimiento. La evaluación de los riesgos y beneficios de la terapia ofrecida ha sido rigurosa y respaldada por importantes antecedentes citados a lo largo del protocolo, pretendiendo un potencial beneficio a la población estudiada.

El tratamiento farmacológico instalado por el médico tratante previo a la participación en el protocolo no fue modificado y continuó siendo administrado durante la duración del estudio. Todas las intervenciones se realizaron de manera intrahospitalaria y con monitoreo de parámetros vitales.

En caso de no existir respuesta o presentar recaída o exacerbación de la sintomatología depresiva, se interrumpió el seguimiento por parte del estudio y se realizaron los ajustes a los tratamientos pertinentes a juicio del médico tratante.

Los pacientes fueron informados sobre el presente estudio, sus objetivos y potenciales desenlaces. Cada paciente accedió verbalmente y por escrito, si así era su deseo, a participar en el presente protocolo de investigación, conociendo los potenciales desenlaces y efectos adversos de la intervención, descritos en el consentimiento informado. Se garantizó la seguridad y confidencialidad de la información obtenida, así como de la identidad de los sujetos. La información se utilizó y utilizará únicamente para los fines que autorizó el sujeto de estudio, como se detalla en el consentimiento informado. Se aseguró la calidad de los datos, tanto de aquéllos obtenidos a través de entrevistas o cuestionarios como de los correspondientes a mediciones distintas. Una vez recolectados los datos, su manejo, análisis e interpretación se realizó de acuerdo con el protocolo de estudio.

Los pacientes que no desearan participar en el estudio no tendrían repercusiones en la atención que reciben en este instituto. Todos los procedimientos están de acuerdo con lo estipulado en el **Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud**. “Título segundo, capítulo I, artículo 17: fracción II: Investigación con riesgo mayor que el mínimo”, **los consensos de la Declaración de Helsinki** y el Consejo para las Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (CIOMS), Guías Éticas Internacionales.

8.1 Carta de aprobacion de comité de bioética



INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA
MANUEL VELASCO SUÁREZ



SALUD



50



COMITÉ NACIONAL DE BIOÉTICA

OFICINA GENERAL DE ASesorIA TÉCNICA

OFICINA GENERAL DE ASesorIA TÉCNICA

México, D.F. el día **dieciocho de Mayo de 2014.**

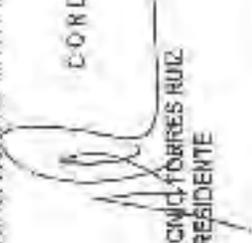
DR. JESUS RAMÍREZ BERMÚDEZ
SUBDIRECCIÓN DE NEUROCIRUGÍA QUÍMICA
IMNYSN -MVS.
PRESENTE.

Estimado Dr. Ramírez Bermúdez:

Recibe de este modo el consentimiento informado de fecha 13 de febrero del presente año firmado por la Dra. Ma. Leticia Aguirre Cruz Directora de Investigación de la IMNYSN (MVS) que que el FOTOPROD de número 6600 N° 63713, título: "ENSAYO CLÍNICO CONTROLADO DEL USO DE KETAMINA INTRAVENOSA EN EL TRATAMIENTO DEL TRASTORNO DEPRESIVO MAYOR RESISTENTE A TRATAMIENTO", ha sido aprobado por el Comité Científico y de Ética de la IMNYSN (MVS) para ser aplicado en el Hospital General de México.

Considerando que tanto el Comité de Valor Social como el Comité de Ética (Riesgo – Beneficio), Sección de Evaluación de Medicamentos y Productos Biológicos cumplen con los requisitos mínimos indispensables para la **APROBACIÓN**

CORDIALMENTE


DR. ANTONIO TORRES RUIZ
PRESIDENTE


DRA. MA. ELISA ALONSO VILATELA
VICEPRESIDENTA


M. en C. ADRIANA DUCHA MORALES
SECRETARIA

Dr. Luis Valdez Rojas C.U.L.- Dirección de Investigación
 Dr. Dr. Amal Cervantes Aragón - Titular de la Unidad de Asesoría y Investigación
 Dr. Michela Rodríguez

Instituto General de Salud La Fama C.P. 42930 México, D.F. el día dieciocho de Mayo de 2014.
 www.imnysn.salud.gob.mx

8.2 Carta de aprobación de comité de investigación



Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía
Manuel Velasco Suárez

50



"2014, Año del escritor Octavio Paz"

México, D. F. a 19 de Febrero de 2014
OFICIO N° DIC/078/14

DR. JESÚS RAMÍREZ BERMÚDEZ
SUBDIRECCIÓN DE NEUROLOGÍA
P R E S E N T E.

La presente es para informarle que su protocolo de investigación No. 63/13 intitulado: "ENSAYO CLÍNICO CONTROLADO DEL USO DE KETAMINA INTRAVENOSA EN EL TRATAMIENTO DEL TRASTORNO DEPRESIVO MAYOR RESISTENTE A TRATAMIENTO", ha sido **APROBADO** por el Comité Científico. No obstante, el desarrollo del protocolo queda sujeto a la aprobación por el Comité de Ética en Investigación.

ATENTAMENTE

DRA. MA. LUCINDA AGUIRRE CRUZ
DIRECTORA DE INVESTIGACIÓN

*

C.c.p. Dr. Daniel San Juan Orta.- Jefe del Depto. de Investigación Clínica

Insurgentes Sur # 3877 Col. La Fama 14269 México, D.F. Tel. (55) 56063822
www.innn.salud.gob.mx

9. RESULTADOS

9.1 Características sociodemográficas

Se reclutaron un total de 11 sujetos de manera consecutiva para formar parte de la muestra final. El 54.54% (n=6) fueron mujeres, con una media de edad de 40.64 ± 13.23 años (mediana 40.00). Siete de los pacientes con estado civil soltero. El nivel de escolaridad varió, con 8 pacientes con licenciatura completa, 1 paciente con carrera técnica, 1 paciente con preparatoria completa y 1 paciente con secundaria completa. La mayoría practicaban la religión católica (n=5).

9.2 Características clínicas

En la tabla 4 se muestran las características clínicas en relación al diagnóstico de Trastorno Depresivo Mayor, así como comorbilidades médicas.

La edad de inicio del TDM media fue de 22 ± 9.97 años (mediana 20.00), con un número de episodios promedio a lo largo de la vida de 4.27 ± 3.16 (mediana 4.00), y una duración total de enfermedad de 223.64 ± 159.132 meses (mediana 144.00). El número y tipo de tratamientos varió de manera importante entre los sujetos en estudio y se describe de igual manera en la tabla 4.

En cuanto al episodio depresivo actual (al momento de intervención con ketamina), la duración tuvo una media de 40.55 ± 47.06 meses (mediana 24.00). Del total de la muestra, 7 pacientes presentaron un episodio depresivo calificado como grave (HDRS ≥ 19 puntos), y 4 pacientes un episodio moderado (HDRS 14-18 puntos).

9.3 Efecto antidepresivo

Se aplicó una escala de Hamilton para depresión 24 horas previas a la intervención, con un puntaje medio de 20.45 (DE ± 4.48) y una mediana de 20.00. Posterior a la intervención, se aplicaron HDRS a cada paciente a la hora, a las 4, 24, 72 horas, y posteriormente de manera semanal hasta cumplir un seguimiento total de 4 semanas. Durante el seguimiento, se perdió el seguimiento de un sujeto a las 2 semanas, desconociéndose el motivo.

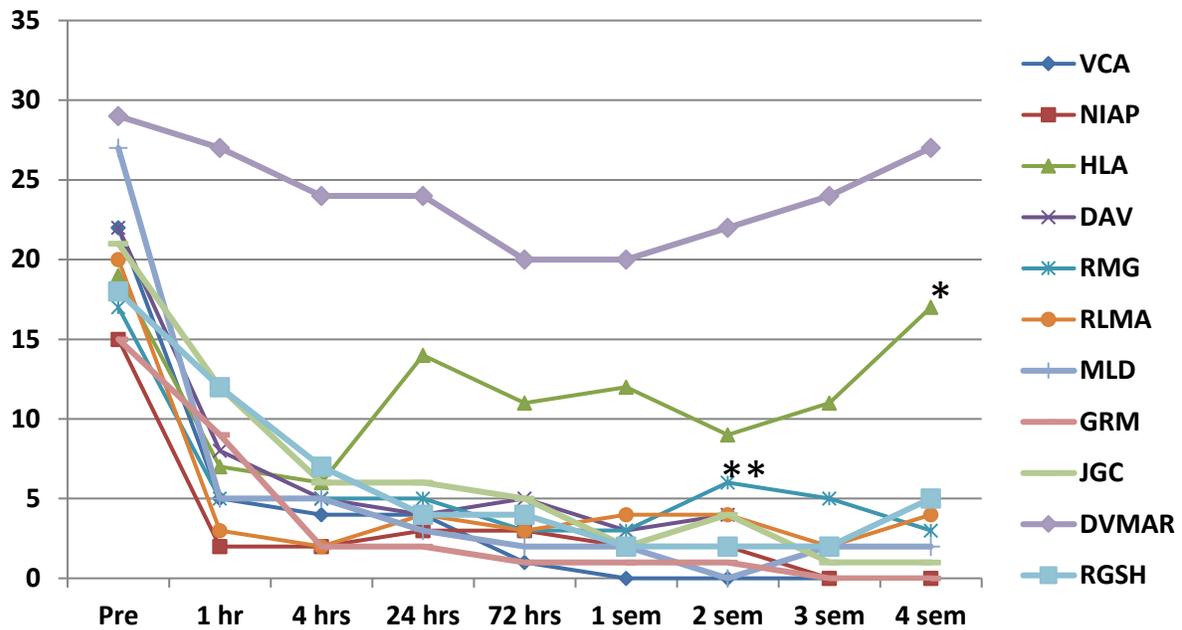
Los puntajes medios de HDRS fueron de 8.64 ± 6.91 (mediana 7.00), 6.18 ± 6.16 (mediana 5.00), 6.64 ± 6.72 (mediana 4.00), 5.27 ± 5.60 (mediana 3.00), 4.64 ± 5.98 (mediana 2.00), 4.82 ± 6.29 (mediana 3.00), 4.80 ± 7.49 (mediana 2.00) y 5.70 ± 9.04 (mediana 2.00), a la hora, 4, 24, 72 horas y semana, 2, 3 y 4 semanas del seguimiento (Gráficas 1 y 2).

A la cuarta semana de seguimiento, 1 sujeto presentó recaída en la sintomatología depresiva, por lo que se inició Terapia Electroconvulsiva a juicio del clínico.

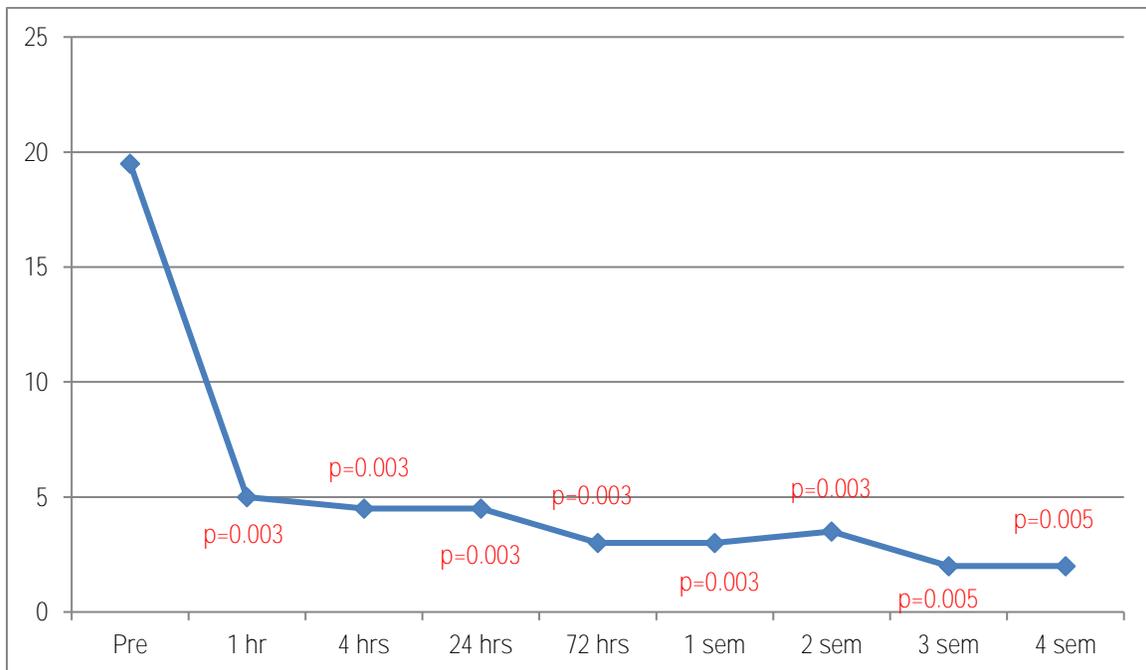
SUJETO	DURACIÓN	SEVERIDAD	HDRS	TRATAMIENTOS	TRATAMIENTO ACTUAL
AVC	3 meses	Moderado	22	Citalopram Venlafaxina Psicoterapia	Venlafaxina Clonazepam
APNI	24 meses	Moderado	15	Litio Sertralina Olanzapina/fluoxetina Citalopram Quetiapina Lamotrigina Venlafaxina	Venlafaxina Olanzapina/fluoxetina
AHL	3 meses	Grave	19	Olanzapina/Fluoxetina Duloxetina	Olanzapina/Fluoxetina Clonazepam
VDA	2 meses	Grave	22	Amitriptilina Fluoxetina Escitalopram Levotiroxina	Escitalopram Levotiroxina
GRM	12 meses	Moderado	17	Sertralina Levotiroxina Sertralina Pramipexol Levotiroxina Amitriptilina	Sertralina Levotiroxina Sertralina Pramipexol Levotiroxina Amitriptilina
MARL	72 meses	Grave	20	Citalopram Fluoxetina	Fluoxetina Clonazepam
MLD	24 meses	Grave	27	Fluoxetina Sertralina Psicoterapia	Fluoxetina Sertralina Psicoterapia
MGR	24 meses	Moderado	15	Citalopram Amitriptilina Fluoxetina Sertralina Quetiapina	Sertralina Quetiapina
JGC	108 meses	Grave	21	Sertralina Venlafaxina Otros 3 antidepresivos no especificados	Venlafaxina
DVMAR	24 meses	Grave	29	Sertralina Fluoxetina Citalopram Venlafaxina Quetiapina Olanzapina	Olanzapina Fluoxetina
RGSH	5 meses	Moderado	18	Paroxetina Trazodona Psicoterapia	Paroxetina Trazodona

Tabla 4: Características del episodio depresivo actual.

El porcentaje de pacientes que presentaron respuesta en la sintomatología depresiva a las 24 horas de la intervención fue de 90.9% (n=10). El porcentaje de pacientes que obtuvieron una remisión (HDRS<7 puntos) fue de 81.81% (n=9). Nueve pacientes mantuvieron la respuesta y remisión en el periodo de seguimiento de 4 semanas, mientras que uno de los pacientes presentó recaída a las 4 semanas y otro no presentó respuesta en ningún momento de las evaluaciones tras la intervención.



Gráfica 1: Puntuación total en la HDRS a lo largo del seguimiento. *El seguimiento del sujeto HLA se suspendió por recaída y se inició Terapia Electroconvulsiva. **El sujeto DAV se perdió durante el seguimiento.



Gráfica 2: Medias en HDRS a lo largo del seguimiento. Los niveles de significancia descritos son resultado de la comparación de medias pre-intervención con cada uno de los puntos de medición a través de la prueba de Wilcoxon.

Tras la prueba estadística de Wilcoxon, encontramos cambios significativos al comparar las medias del puntaje total en la HDRS antes de la intervención y las medias del puntaje a la hora, a las 4 horas, a las 24 horas, a las 72 horas, a la semana, a las 2 semanas, a las 3 semanas, y a las 4 semanas. De esta manera, se comprueba una reducción significativa en la sintomatología depresiva a través de una prueba no paramétrica (Gráfica 2).

9.4 Cambios en cognición

Se aplicaron las siguientes pruebas cognitivas a los sujetos de estudio previos a la intervención, a las 24 horas y a las 4 semanas de seguimiento: Frontal Assessment Battery (FAB), Set Test, Trail-Making Test (TMT) partes A y B, A aleatoria, Repetición de dígitos, Dígitos inversos, Días de la semana y meses del año inversos, N-back.

Los resultados se resumen en la Tabla 5. Únicamente se logró evaluar el desempeño cognitivo previo y posterior a la intervención en 8 pacientes.

Prueba cognitiva	Puntaje basal Media(DE)	Puntaje a las 24 horas Media(DE)	Prueba de Wilcoxon
Frontal Assessment Battery	14.50(2.56)	15.50(2.33)	p=.102
Set-Test	38.00(3.11)	38.13(3.48)	p=0.564
Trail-making test parte B	106.00(75.76)	84.13(67.21)	p=0.075
Repetición de dígitos	6.38(0.74)	6.88(1.64)	p=0.480
Dígitos inversos	12.37(3.50)	10.68(3.05)	p=0.068
Días de la semana inversos	5.82(2.68)	4.86(1.65)	p=0.129
Meses del año inversos	18.12(10.03)	16.87(12.77)	p=0.340
N-back	50.14(27.80)	58.50(27.51)	p=0.893

Tabla 5: Pruebas cognitivas antes y después de la intervención, mostradas en medias de puntaje, así como significancia estadística a través de la prueba de Wilcoxon.

9.5 Efectos adversos

Durante la infusión con ketamina se acompañó a los sujetos, quienes reportaron la presencia de efectos adversos de manera verbal con la siguiente frecuencia: mareo (n=3), síntomas disociativos (n=3), alucinaciones e ilusiones visuales (n=1), taquipsiquia (n=2). Dichos síntomas aparecieron durante la intervención y fueron transitorios, desapareciendo antes de finalizar la infusión. Los signos vitales permanecieron dentro de parámetros normales durante la monitorización en la intervención y posteriormente.

Posterior a la intervención no se reportaron efectos adversos durante el total de seguimiento de 4 semanas.

9.6 Interleucinas proinflamatorias

Se obtuvieron muestras de sangre periférica inmediatamente previo a la intervención y 24 horas posteriores a la intervención de 8 pacientes.

Se realizó la medición de diversas citocinas (IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, GMCSF, IFN-gamma, TNF-alfa) a través de método ELISA para determinar las concentraciones antes y después de la intervención (Tabla 6). No se encontraron diferencias significativas entre los niveles previos y posteriores a la infusión con ketamina al comparar las medias mediante la prueba no paramétrica de Wilcoxon.

	N	Mínimo	Máximo	Media	DE
IL2 preintervención	8	.00	1.77	.2525	.61623
IL2 post-intervención	8	.00	.27	.0388	.09448
IL4 preintervención	8	.00	.32	.0425	.11235
IL4 post-intervención	8	.00	.14	.0413	.06151
IL6 preintervención	8	.21	19.03	4.4700	6.32541
IL6 post-intervención	8	.00	7.52	1.6000	2.50730
IL8 preintervención	8	.02	768.41	97.3638	271.14672
IL8 post-intervención	8	.19	8.98	1.8975	2.88351
IL10 preintervención	8	.00	1.96	.5513	.88578
IL10 post-intervención	8	.00	8.57	1.2438	2.98216
GMCSF preintervención	8	.00	.00	.0000	.00000
GMCSF post-intervención	8	.00	.00	.0000	.00000
IFNg preintervención	8	.00	27.79	5.0263	9.64133
IFNg post-intervención	8	.00	27.79	9.5763	11.60610
TNFa preintervención	7	.00	9.62	1.9357	3.52145
TNFa post-intervención	7	.00	11.68	2.4800	4.21615

Tabla 6: Concentraciones (pg/mL) de interleucinas antes y después de la intervención.

10. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

El efecto antidepresivo de la ketamina se evidenció desde la primera hora posterior a la intervención, lográndose replicar los resultados clínicos de los estudios previos⁽²⁵⁻²⁹⁾. Dicho efecto antidepresivo persiste en la mayor parte de los casos en un seguimiento de 4 semanas. A diferencia de estudios clínicos previos en donde los sujetos se sometieron a un lavado farmacológico previo a la intervención⁽²⁵⁻²⁹⁾, en este ensayo se mantuvo el manejo antidepresivo oral durante la intervención y el seguimiento, lo que podría explicar el periodo mayor de respuesta y remisión en algunos pacientes. La importancia de obtener respuesta rápida y sostenida en esta población radica en:

1. *La falta de respuesta a antidepresivos convencionales durante episodios depresivos:* Los pacientes con DRT usualmente han recibido múltiples tratamientos antidepresivos orales, psicoterapia e inclusive terapia electroconvulsiva, sin obtener la respuesta esperada y permaneciendo con síntomas discapacitantes a pesar de la continuación del tratamiento. Los fármacos actuales no carecen de efectos adversos, a pesar de ser más seguros que antidepresivos de generaciones previas. Por esta razón, los pacientes se encuentran expuestos a potenciales efectos adversos múltiples sin obtener una respuesta clínica adecuada, empeorando la calidad de vida y perpetuando la disfunción en varios ámbitos, así como con posible desapego terapéutico secundario. Las tasas de respuesta obtenidas en este ensayo son similares a las obtenidas en otros estudios⁽²⁵⁻²⁹⁾.
2. *La mejoría sintomática observada en ideación de muerte y suicida:* Unos de los síntomas más alarmantes y que requieren atención inmediata en pacientes con DRT son la ideación de muerte e ideación suicida, ya que el suicidio es actualmente una de las causas principales de mortalidad en hombres y mujeres jóvenes. Al obtener una respuesta rápida y positiva en la desaparición de estas ideas, se pretende reducir el riesgo suicida en esta población, sin la necesidad de vigilancia estrecha o días de estancia intrahospitalaria prolongados para asegurarse del apego terapéutico y minimización del riesgo durante los episodios depresivos y la latencia de ideación suicida.
3. *La recuperación en la funcionalidad perdida secundaria al episodio depresivo:* Actualmente el TDM es la primera causa de discapacidad a nivel mundial, debido a la disfunción generada por la sintomatología afectiva, somática y cognitiva propia de los episodios. Una respuesta y remisión rápidas, en pacientes que no han respondido a antidepresivos previamente, promete

una disminución en los costos totales asociados a los cuidados de salud y falta de productividad en una población económicamente productiva.

La utilización de ketamina en pacientes con DRT, parece ser segura de manera inmediata y durante las primeras 4 semanas, brindando un efecto antidepresivo rápido y sostenido a lo largo de este periodo. Los efectos adversos resultaron ser transitorios, con duraciones menores al total del tiempo de la infusión, siendo aceptada de manera adecuada por los sujetos. El perfil de efectos adversos parece ser, entonces, un perfil más aceptado en comparación a otros tipos de terapia farmacológica y física, resultando en una opción probablemente viable para pacientes multitratados o renuentes a la administración de terapias consecutivas de manera jerárquica, tales como la Terapia Electroconvulsiva.

No se encontraron diferencias entre las concentraciones de interleucinas inflamatorias previas y posteriores a la intervención con ketamina. Dichos resultados, sin embargo, requieren una muestra mayor de pacientes por el método de medición utilizado, y requieren su comparación con controles sanos.

Es interesante el hecho de que actuar sobre el sistema de neurotransmisión glutamatérgico, al contrario de los paradigmas actuales en depresión que involucran serotonina y monoaminas, produzca consecuencias clínicas favorables en pacientes con síndromes depresivos. Si bien, se ha hipotetizado que la acción sobre este sistema concluye en mayor sinaptogénesis a través de la traducción de señales intracelulares para la síntesis de BDNF, es posible que los mecanismos antidepresivos no sólo sean consecuencia de esto. De igual manera, se desconoce si ese efecto es global, o regional en zonas implicadas en el TDM.

Las limitantes del presente estudio son propias del diseño, no habiendo sido comparada la respuesta antidepresiva y cognitiva, así como los efectos adversos, contra placebo o un control activo. Igualmente, el tiempo de seguimiento fue relativamente corto, por lo que, aunque la respuesta clínica fue sostenida en la mayor parte de los pacientes, no podemos determinar un periodo hasta la recaída. Aún quedan por responder las preguntas respecto al tiempo de respuesta posterior a las 4 semanas de seguimiento, los mecanismos de acción antidepresiva del fármaco en cuestión distintas a su antagonismo glutamatérgico, la necesidad de tratamiento antidepresivo continuo a pesar de la intervención y posibles predictores de respuesta a este tipo de tratamiento.

11. REFERENCIAS

1. American Psychiatric Association, *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 4th ed, text rev. ed. 2000, Washington, DC.
2. Hirschfeld, R.M., *The epidemiology of depression and the evolution of treatment*. J Clin Psychiatry, 2012. 73 Suppl 1: p. 5-9.
3. Medina-Mora, M.E., et al., *Psychiatric disorders in Mexico: lifetime prevalence in a nationally representative sample*. Br J Psychiatry, 2007. 190: p. 521-8.
4. Hock, R.S., et al., *A new resolution for global mental health*. Lancet, 2012. 379(9824): p. 1367-8.
5. Kessler, R.C., et al., *The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R)*. JAMA, 2003. 289(23): p. 3095-105.
6. Gaynes, B.N., et al., 2011.
7. Kessler, R.C., et al., *Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of mental disorders in the World Health Organization's World Mental Health Survey Initiative*. World Psychiatry, 2007. 6(3): p. 168-76.
8. Luppino, F.S., et al., *Overweight, obesity, and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies*. Arch Gen Psychiatry, 2010. 67(3): p. 220-9.
9. Moussavi, S., et al., *Depression, chronic diseases, and decrements in health: results from the World Health Surveys*. Lancet, 2007. 370(9590): p. 851-8.
10. Espinosa-Aguilar, C.-A., Zamora-Olvera, Arronte-Rosales, Krug-Llamas, Olivares-Santos, Reyes-Morales, Tapia-Garcia, Garcia-Gonzalez, Doubova, *Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de depresión en los adultos mayores*. Salud Mental, 2007. 30(6): p. 69-80.
11. Heinze, C., *Guía clínica para el Manejo de la Depresión*, in *Guías Clínicas para la Atención de Trastornos Mentales*, I.N.d. Psiquiatría, Editor. 2010: Mexico D.F.
12. Trivedi, M.H., et al., *Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR*D: implications for clinical practice*. Am J Psychiatry, 2006. 163(1): p. 28-40.
13. Berlim, M.T. and G. Turecki, *What is the meaning of treatment resistant/refractory major depression (TRD)? A systematic review of current randomized trials*. Eur Neuropsychopharmacol, 2007. 17(11): p. 696-707.
14. Wijeratne, C. and P. Sachdev, *Treatment-resistant depression: critique of current approaches*. Aust N Z J Psychiatry, 2008. 42(9): p. 751-62.
15. Duman, R.S. and G.K. Aghajanian, *Synaptic dysfunction in depression: potential therapeutic targets*. Science, 2012. 338(6103): p. 68-72.
16. Nutt, D.J., *The neuropharmacology of serotonin and noradrenaline in depression*. Int Clin Psychopharmacol, 2002. 17 Suppl 1: p. S1-12.
17. Stahl, S.M., *Blue genes and the monoamine hypothesis of depression*. J Clin Psychiatry, 2000. 61(2): p. 77-8.
18. Weizman, S., et al., *Pharmacogenetics of antidepressive drugs: a way towards personalized treatment of major depressive disorder*. Neuropsychopharmacol Hung, 2012. 14(2): p. 87-101.
19. Kupfer, D.J., E. Frank, and M.L. Phillips, *Major depressive disorder: new clinical, neurobiological, and treatment perspectives*. Lancet, 2012. 379(9820): p. 1045-55.
20. Nugent, A.C., et al., *Neural correlates of rapid antidepressant response to ketamine in bipolar disorder*. Bipolar Disord, 2014. 16(2): p. 119-28.

21. Dantzer, R., et al., *From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain*. Nat Rev Neurosci, 2008. 9(1): p. 46-56.
22. Raison, C.L., et al., *Activation of central nervous system inflammatory pathways by interferon-alpha: relationship to monoamines and depression*. Biol Psychiatry, 2009. 65(4): p. 296-303.
23. MacQueen, G. and T. Frodl, *The hippocampus in major depression: evidence for the convergence of the bench and bedside in psychiatric research?* Mol Psychiatry, 2011. 16(3): p. 252-64.
24. Greicius, M.D., et al., *Resting-state functional connectivity in major depression: abnormally increased contributions from subgenual cingulate cortex and thalamus*. Biol Psychiatry, 2007. 62(5): p. 429-37.
25. Berman, R.M., et al., *Antidepressant effects of ketamine in depressed patients*. Biol Psychiatry, 2000. 47(4): p. 351-4.
26. DiazGranados, N., et al., *Rapid resolution of suicidal ideation after a single infusion of an N-methyl-D-aspartate antagonist in patients with treatment-resistant major depressive disorder*. J Clin Psychiatry, 2010. 71(12): p. 1605-11.
27. Valentine, G.W., et al., *The antidepressant effect of ketamine is not associated with changes in occipital amino acid neurotransmitter content as measured by [(1)H]-MRS*. Psychiatry Res, 2011. 191(2): p. 122-7.
28. Zarate, C.A., Jr., et al., *Replication of ketamine's antidepressant efficacy in bipolar depression: a randomized controlled add-on trial*. Biol Psychiatry, 2012. 71(11): p. 939-46.
29. Zarate, C.A., Jr., et al., *A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression*. Arch Gen Psychiatry, 2006. 63(8): p. 856-64.
30. Diazgranados, N., et al., *A randomized add-on trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant bipolar depression*. Arch Gen Psychiatry, 2010. 67(8): p. 793-802.
31. Hamani, C., et al., *The subcallosal cingulate gyrus in the context of major depression*. Biol Psychiatry, 2011. 69(4): p. 301-8.
32. Drevets, W.C., J. Savitz, and M. Trimble, *The subgenual anterior cingulate cortex in mood disorders*. CNS Spectr, 2008. 13(8): p. 663-81.
33. Savitz, J.B., S.L. Rauch, and W.C. Drevets, *Clinical application of brain imaging for the diagnosis of mood disorders: the current state of play*. Mol Psychiatry, 2013. 18(5): p. 528-39.
34. Mayberg, H.S., et al., *Deep brain stimulation for treatment-resistant depression*. Neuron, 2005. 45(5): p. 651-60.
35. Davey, C.G., et al., *Regionally specific alterations in functional connectivity of the anterior cingulate cortex in major depressive disorder*. Psychol Med, 2012. 42(10): p. 2071-81.
36. Horn, D.I., et al., *Glutamatergic and resting-state functional connectivity correlates of severity in major depression - the role of pregenual anterior cingulate cortex and anterior insula*. Front Syst Neurosci, 2010. 4.
37. Mosebach, J., et al., *Increased nuclear Olig1-expression in the pregenual anterior cingulate white matter of patients with major depression: a regenerative attempt to compensate oligodendrocyte loss?* J Psychiatr Res, 2013. 47(8): p. 1069-79.
38. Weber, M., et al., *Intravenous anaesthetics inhibit nicotinic acetylcholine receptor-mediated currents and Ca²⁺ transients in rat intracardiac ganglion neurons*. Br J Pharmacol, 2005. 144(1): p. 98-107.
39. Cohen, M.G., et al., *Inhibition of mammalian brain acetylcholinesterase by ketamine*. Biochem Pharmacol, 1974. 23(11): p. 1647-52.
40. Smith, D.J., et al., *The interaction of ketamine with the opiate receptor*. Life Sci, 1980. 26(10): p. 789-95.

41. Smith, D.J., et al., *Properties of the optical isomers and metabolites of ketamine on the high affinity transport and catabolism of monoamines*. *Neuropharmacology*, 1981. 20(4): p. 391-6.
42. Duman, R.S. and B. Voleti, *Signaling pathways underlying the pathophysiology and treatment of depression: novel mechanisms for rapid-acting agents*. *Trends Neurosci*, 2012. 35(1): p. 47-56.
43. Murrough, J.W., et al., *Antidepressant efficacy of ketamine in treatment-resistant major depression: a two-site randomized controlled trial*. *Am J Psychiatry*, 2013. 170(10): p. 1134-42.
44. Musazzi, L., et al., *The action of antidepressants on the glutamate system: regulation of glutamate release and glutamate receptors*. *Biol Psychiatry*, 2013. 73(12): p. 1180-8.
45. Luykx, J.J., et al., *Region and state specific glutamate downregulation in major depressive disorder: a meta-analysis of (1)H-MRS findings*. *Neurosci Biobehav Rev*, 2012. 36(1): p. 198-205.
46. Price, R.B., et al., *Amino acid neurotransmitters assessed by proton magnetic resonance spectroscopy: relationship to treatment resistance in major depressive disorder*. *Biol Psychiatry*, 2009. 65(9): p. 792-800.
47. Stone, J.M., et al., *Ketamine effects on brain GABA and glutamate levels with 1H-MRS: relationship to ketamine-induced psychopathology*. *Mol Psychiatry*, 2012. 17(7): p. 664-5.
48. Miller, A.H., V. Maletic, and C.L. Raison, *Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression*. *Biol Psychiatry*, 2009. 65(9): p. 732-41.
49. Dowlati, Y., et al., *A meta-analysis of cytokines in major depression*. *Biol Psychiatry*, 2010. 67(5): p. 446-57.
50. Maciel, I.S., et al., *Synergistic effects of celecoxib and bupropion in a model of chronic inflammation-related depression in mice*. *PLoS One*, 2013. 8(9): p. e77227.
51. Steiner, J., et al., *Bridging the gap between the immune and glutamate hypotheses of schizophrenia and major depression: Potential role of glial NMDA receptor modulators and impaired blood-brain barrier integrity*. *World J Biol Psychiatry*, 2012. 13(7): p. 482-92.
52. Miller, A.H., *Conceptual confluence: the kynurenine pathway as a common target for ketamine and the convergence of the inflammation and glutamate hypotheses of depression*. *Neuropsychopharmacology*, 2013. 38(9): p. 1607-8.
53. Jaeger, J., et al., *Neurocognitive deficits and disability in major depressive disorder*. *Psychiatry Res*, 2006. 145(1): p. 39-48.
54. Conradi, H.J., J. Ormel, and P. de Jonge, *Presence of individual (residual) symptoms during depressive episodes and periods of remission: a 3-year prospective study*. *Psychol Med*, 2011. 41(6): p. 1165-74.
55. Lee, R.S., et al., *A meta-analysis of cognitive deficits in first-episode Major Depressive Disorder*. *J Affect Disord*, 2012. 140(2): p. 113-24.
56. Schoning, S., et al., *Working-memory fMRI reveals cingulate hyperactivation in euthymic major depression*. *Hum Brain Mapp*, 2009. 30(9): p. 2746-56.
57. Talarowska, M., M. Zajackowska, and P. Galecki, *Cognitive functions in first-episode depression and recurrent depressive disorder*. *Psychiatr Danub*, 2015. 27(1): p. 38-43.
58. Castaneda, A.E., et al., *A review on cognitive impairments in depressive and anxiety disorders with a focus on young adults*. *J Affect Disord*, 2008. 106(1-2): p. 1-27.