



EL PAPEL DE LA KETAMINA COMO ANTIDEPRESIVO, UN ARTÍCULO DE REVISIÓN



L. Alison Mcinnes¹
Sofía León Spesny²
Milena Radulovich Muñoz³

REVISIÓN
BIBLIOGRÁFICA

RESUMEN

La depresión mayor es una enfermedad potencialmente fatal, que tiene un tratamiento con ciertas limitaciones ya que prevalece un gran número de pacientes con incapacidad y falla para alcanzar la remisión. En los últimos años se han estudiado las capacidades antidepresivas de un anestésico llamado ketamina (+/-)-2-(2-chlorophenyl)-2-(methylamino)-cyclohexanone. Dentro de sus cualidades se ha encontrado que este fármaco en dosis sub-anestésicas tiene efectos antidepresivos de rápido inicio aún en aquellos pacientes que son resistentes a los antidepresivos convencionales. Se han publicado varios estudios en los que se demuestra su superioridad con respecto a placebo y a otros compuestos activos como el midazolam. Varias vías de administración se comparan, sin embargo, la que presenta la mayor biodisponibilidad es la vía intravenosa, por lo cual se considera la de elección para su uso como antidepresivo, ya sea con una única infusión venosa o a repetición, con un retorno de los síntomas depresivos que varían según su administración y dosis. A pesar de que se han realizado varias investigaciones que confirman los beneficios de este tratamiento, aún no se ha definido un protocolo para su administración. Debe notarse que su uso es controversial por su posible utilización como droga recreacional y por el alto riesgo de producir adicción, además se necesitan estudios para determinar su eficacia y seguridad a largo plazo.

Palabras clave

Ketamina, antidepresivo de acción rápida, depresión mayor, mTOR, BDNF, ideación suicida.

ABSTRACT

Major depression is a potentially fatal disease, whose treatment has encountered serious limitations, since many patients persist symptomatic, with functional limitations and/or failure to achieve remission.

In recent years, several studies have been revealed the anti-depressive properties of an anesthetic named ketamine (+/-)-2-(2-chlorophenyl)-2-(methylamino)-cyclohexanone. It has been found that this drug in subanesthetic doses has anti-depressive effects with a fast initiation and with beneficial effects in those patients who are resistant to conventional antidepressants. Numerous studies have demonstrated ketamine's superiority with respect to placebo and other active components like midazolam. Several ways of administration have been tested but the one that presents the best bioavailability is intravenous infusion. This is considered the preferred route to use as an antidepressant, either in a single infusion or in repetitive dosage. Although many researches have been done, a protocol for its administration is not yet available. It should be noted that this ketamine treatment is controversial because of its potential use as a recreational drug and its high risk to produce addiction.

Key words

Ketamine, rapid-acting antidepressant, major depression, mTOR, BDNF, suicidal ideation.

¹ MD/MS. Kaiser Permanente San Francisco. E-mail: lamcinnes@gmail.com

² Médico residente en Ginecología y obstetricia. Hospital Calderón Guardia. CCSS. E-mail: s.leon.spesny@gmail.com

³ Médico general. E-mail: milenaradulovich@gmail.com



INTRODUCCIÓN

La depresión está asociada a un gran número de síndromes y representa un reto médico al ser una de las principales dolencias de la actualidad. Es una enfermedad potencialmente fatal que aumenta la probabilidad de padecer otras condiciones médicas severas, así como el riesgo al suicidio. Actualmente existen más de veinte medicamentos antidepresivos disponibles en el mercado, los cuales son dirigidos al sistema monoaminérgico, principalmente a la serotonina (5-HT) y la noradrenalina (NA)¹.

Sin embargo, la eficiencia de estos antidepresivos es limitada, con una importante cantidad de pacientes que persisten con síntomas y presentan falla para alcanzar la remisión, lo cual puede llevar a incapacidad o deterioro funcional. El *Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression (STAR*D)*², un estudio de gran escala basado en cuatro análisis aleatorios secuenciales aplicando prácticamente todos los antidepresivos existentes, reveló que aproximadamente el 55% de los pacientes responde a las aminas biogénicas². Algunas alternativas a las aminas biógenas incluyen la terapia electroconvulsiva (ECT, por sus siglas en inglés) y estimulación magnética transcraneal (TMS, por sus siglas). Sin embargo, ambas opciones son costosas y consumen mucho tiempo, además, cada una tiene indicaciones específicas para su uso, por lo que no pueden ser utilizadas en todos los pacientes. Además de la resistencia y falta de conocimiento de algunos especialistas por esta terapia, la ECT cuenta con el riesgo de someter al paciente a la anestesia, con los riesgos asociados a esta, confusión transitoria

posterior al tratamiento, euforia, entre otras.³ La ketamina es un antagonista del receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA) que afecta la actividad del neurotransmisor glutamato⁴. Fue desarrollada en 1962 como un anestésico más seguro, alternativo a la fenciclidina⁵. Se popularizó durante la guerra en Vietnam para pacientes con trauma por su seguridad en términos de efectos adversos cardiovasculares y respiratorios. Fue aprobada por la *Food and Drug Administration (FDA)* de los EEUU aproximadamente 35 años después para la inducción y mantenimiento de anestesia en adultos y niños⁴.

A principios de 1990 un estudio preclínico encontró que los antagonistas de los receptores de NMDA mostraban cualidades antidepresivas prometedoras⁶. El primer artículo que reportó los efectos intravenosos de la ketamina en el manejo de pacientes resistentes a las aminas biogénicas fue publicado en el 2000 por Berman *et al*, y a partir de este descubrimiento se han realizado muchos otros estudios. En EEUU la aceptación de la ketamina como opción terapéutica ha sido lenta, debido a su reputación como una droga de abuso. En los años 70 esta se comenzó a utilizar como droga recreacional, asociada a otras drogas como el éxtasis (MDMA) y las metanfetaminas, generalmente en fiestas conocidas como Raves⁷. En Costa Rica se le conoce como “el gato” y es principalmente usada por jóvenes, con una edad de inicio de 14 años, por sus efectos relajantes y en fiestas mezclado con alcohol. Dado al creciente número de usuarios el Instituto Costarricense sobre Drogas (ICD) en el 2015 la agregó a las drogas de vigilancia; a



la fecha se han intervenido varios cargamentos de Ketamina junto a otros medicamentos y drogas ilícitas⁸. La mayor cantidad de ketamina usada para abuso es sintetizada en laboratorios clandestinos y vendida de manera ilícita⁷. Sin embargo, un número creciente de psiquiatras y anestesiólogos han comenzado a aplicar esta terapia en sus consultas privadas por su excelente respuesta^{5,9}.

Con el fin de elucidar las posibles ventajas para el tratamiento, así como las lagunas existentes, a continuación, se revisan los principales artículos de la literatura mundial reciente que estudian el mecanismo de acción de la ketamina y su uso como tratamiento antidepresivo, así como los posibles riesgos y expectativas a futuro.

Mecanismo de acción

Antes de adentrarse en sus usos es importante entender el mecanismo de acción de la ketamina. En valoraciones *post mortem* de pacientes con síndrome depresivo se encontró atrofia de la corteza prefrontal de 50% y occipital de 28%, en comparación con pacientes sin patología psiquiátrica¹⁰. Esto se supone que sucede por una reducción en la función de las neurotrofinas, por ejemplo, el factor neurotrófico cerebral (BDNF, por sus siglas en inglés) que se encarga de promover el crecimiento y la plasticidad sináptica, y por inhibición de las vías de señalización de mTOR (o la proteína diana de rapamicina en células de mamífero), vía enfocada en la síntesis proteica. En estudios con roedores la disminución de BDNF o la inhibición de

las vías de mTOR generan comportamientos depresivos, por lo tanto, se propone que la activación del BDNF y mTOR es un paso necesario para lograr un tratamiento antidepresivo eficaz. Se considera que la ketamina posee un rápido efecto antidepresivo porque aumenta la concentración de BDNF y activa la señalización de mTOR¹².

El antagonismo de la ketamina en el receptor glutaminérgico NMDA es el primer paso en una cascada de eventos que incluye un rápido aumento en la liberación presináptica de glutamato, una estimulación de las conexiones excitatorias a nivel regional y un cambio importante en la plasticidad y conectividad sináptica. Lo anterior se observó en estudios recientes realizados en roedores, en los cuales una dosis baja de ketamina rápidamente desencadenó tres eventos consecutivos: primero, una desinhibición presináptica de las neuronas glutaminérgicas que lleva a una liberación de glutamato; segundo, un aumento en la activación de receptores AMPA asociado a un bloqueo en los receptores NMDA extrasinápticos; y tercero, una activación postsináptica de vías relacionadas con neuroplasticidad, que involucran BDNF y mTORC1, lo cual resulta en sinaptogénesis y potencialización sináptica¹³.

La capacidad antidepresiva y de sinaptogénesis de la ketamina se produce con dosis sub-anestésicas de la misma, es decir, a estas concentraciones hay una relación dosis-respuesta con la liberación de glutamato y la sinaptogénesis según la dosis de ketamina.¹³



Efecto antidepresivo posterior a una única dosis

En múltiples estudios que evalúan el efecto antidepresivo de la ketamina, los resultados han sido consistentes en cuanto a su rápida disminución de la sintomatología depresiva, manteniéndose por aproximadamente una semana posterior a una única infusión⁴. El estudio realizado por Berman *et al* fue el primero en demostrar que una infusión sub-anestésica (0,5mg/kg) administrada por vía intravenosa reduce rápidamente los síntomas de depresión, demostrado en un estudio aleatorio controlado con placebo. Cuatro de ocho pacientes demostraron una disminución del 50% o mayor en la escala de Hamilton (HDRS) durante los tres días posteriores a su administración. Sin embargo, los pacientes lograron diferenciar el tratamiento con placebo del tratamiento activo por las alteraciones perceptuales que causa la ketamina, lo que podría haber afectado los resultados reales del estudio. Por esta razón, Murrough *et al* condujeron un estudio aleatorio utilizando midazolam como un placebo activo. Los pacientes que recibieron ketamina tuvieron una mejoría importante en la escala de Montgomery-Asberg (MADRS) a las 24 horas comparado con los pacientes que se les administró midazolam. Similar a los resultados de Berman *et al*, la respuesta a las 24 horas fue mayor en el grupo que recibió ketamina que en el grupo control, con tasas de respuesta de 64% y 28%, respectivamente. Los pacientes que respondieron a ketamina en general mantuvieron la mejoría de síntomas durante varios días después de la infusión, no obstante, a los siete días post-tratamiento no se encontró diferencia significativa entre los

dos grupos. Según una revisión de los efectos antidepresivos de la ketamina realizada por Abdallah *et al*, los mismos se hacen evidentes 2-4 horas posterior a la infusión y se mantienen por 3-7 días con una respuesta aproximada de 25-85% a las 24 horas y 14-70% a las 72 horas post-infusión.

Efectos antidepresivos con infusiones de Ketamina a repetición

Según la revisión realizada por Abdallah *et al*, la mayoría de los pacientes que responden a una única infusión intravenosa de ketamina presentan una recaída varios días posterior a la infusión (hasta alrededor de una semana después), sin embargo, el lapso de tiempo para presentar la recaída es muy variable. Algunos investigadores se han interesado en identificar una estrategia para mantener este efecto antidepresivo. Con el fin de caracterizar el patrón de cambio de los síntomas depresivos y la duración de la respuesta a dosis repetidas de ketamina, Murrough *et al* efectuaron un estudio en el que pacientes con depresión resistente al tratamiento clásico recibieron seis infusiones intravenosas de ketamina (0,5mg/kg), administradas tres veces por semana por un periodo de 12 días. Después de la última infusión, el tiempo medio de recaída entre los respondedores fue de 18 días, con una gran variabilidad entre los sujetos (con un rango de 4-83 días). Adicionalmente, se identificó que, una respuesta antidepresiva temprana desde el inicio del tratamiento (es decir, una respuesta en las 4 horas posteriores a la primera infusión) predice la subsecuente respuesta en los siguientes días; por otro lado, la falta de respuesta rápida inicial fue



un pobre indicador de mejoría con infusiones adicionales de ketamina¹⁴. Diamond *et al.* aplicaron **múltiples** infusiones de ketamina y encontraron un tiempo de respuesta más prolongado, con una media de 70 días y un rango de 25-168 días, probablemente asociado a que los pacientes, en este caso, mantuvieron su tratamiento antidepresivo previo, a diferencia del estudio previo.

Efecto en depresión bipolar, síndrome de estrés postraumático (PTSD) y tendencias suicidas.

Los rápidos efectos antidepresivos de la ketamina también se han reportado en grupos de pacientes conocidos por tener una pobre respuesta a la terapia antidepresiva tradicional, en pacientes con depresión bipolar, depresión ansiosa y en personas que son resistentes al tratamiento con terapia anticonvulsiva¹².

En el caso de la depresión bipolar, un estudio aleatorio, cruzado, doble ciego, controlado por placebo, demostró una disminución significativa de síntomas depresivos en pacientes que recibieron ketamina comparado con placebo, con una disminución de síntomas desde 40 minutos hasta tres días post-infusión. De los pacientes que recibieron ketamina, se observó un 56% con respuesta al tratamiento y 13% con remisión (según la escala de MADRS) a los 40 minutos de la infusión. Un día después del tratamiento se detectó que un 44% de los pacientes con mejoría de síntomas y 31% de los pacientes en remisión¹⁵.

Para los pacientes resistentes a la ECT, un estudio realizó una comparación entre este

tratamiento y la ketamina, y aportó evidencia que la ketamina es más efectiva que la ECT en términos de respuesta a las 24 y 72 horas post-infusión. Sin embargo, no se encontró diferencia en la respuesta entre la ketamina y la ECT una semana post-infusión ni en cuanto a remisión¹¹.

Feder *et al* condujeron un estudio aleatorio, doble ciego, en 41 pacientes con PTSD crónico que comparó ketamina con midazolam como placebo activo. La infusión con ketamina mostró una importante y rápida reducción de la sintomatología comparado con el midazolam, al evaluarlo 24 horas post-infusión, lo cual apoya su uso en esta patología la cual se suele superponer con la depresión mayor.

La ketamina demostró eficacia en reducir rápidamente la ideación suicida horas posterior a su administración⁶. Además, se observó que es más efectiva que el midazolam en reducir la ideación suicida, aún en pacientes que no mejoraron significativamente con sus síntomas depresivos. Esto sugiere que la ketamina puede ejercer un efecto sobre la ideación suicida, no necesariamente ligado a la respuesta antidepresiva¹⁶. Dado su rápido inicio de acción, la ketamina podría tener un gran potencial en ayudar a quienes presentan riesgo inminente de intento de suicidio¹¹.

Dosis y rutas de administración

La ketamina puede ser administrada de manera intravenosa (vía de uso más común), intramuscular (93% de biodisponibilidad), intranasal (50% de biodisponibilidad), intrarrectal (25% de biodisponibilidad) y oral



(20% de biodisponibilidad). La mayoría de los estudios utilizaron una dosis de 0,5 mg/kg intravenosa a pasar aproximadamente en 40 minutos. Otros estudios examinaron diferentes rutas y dosis de administración de ketamina, y reportaron seguridad y eficacia utilizando 0.2 mg/kg en bolo intravenoso, 50 mg intranasal y 0.5 mg/kg-0.25 mg/kg intramuscular⁶.

Nguyen *et al*/realizaron un estudio retrospectivo con 17 sujetos en los que se administró ketamina transmucosa (0,5 mg/kg a 1 mg/kg colocada sublingual), se encontró que el 76% respondió de forma adecuada, con una respuesta observada en las siguientes 24 horas posterior a la administración. En estos pacientes no se observaron efectos adversos serios, únicamente efectos secundarios leves (cefalea leve transitoria o mareos). La administración intranasal presentó un rápido efecto antidepresivo similar a la administración intravenosa, con mínimos efectos disociativos y psicomiméticos⁶. Sin embargo, dadas las limitaciones del estudio, se requiere una investigación prospectiva, a mayor escala, para validar la eficacia de la vía transmucosa y determinar el perfil de efectos secundarios.

Uso de mantenimiento y protocolo de administración

Los datos publicados sólo reportan administraciones de una dosis única o un máximo de tres a seis infusiones a repetición, pero no existe información de un régimen mantenido por meses o años. Esto se atribuye a que algunos expertos comparten la preocupación de que la terapia con ketamina a largo plazo tenga consecuencias cognitivas adversas

o que erróneamente inste a los pacientes a buscar el medicamento a través de fuentes ilícitas. No obstante, un importante centro de salud en EEUU, Kaiser Permanente, brinda en una clínica en San Francisco, California, tratamiento con ketamina a pacientes con depresión bipolar y unipolar resistentes a antidepresivos. Ellos albergan una base de datos clínicos sobre un gran volumen de pacientes, por lo que se espera que se pueda recopilar información sobre los efectos del uso de ketamina por tiempo prolongado. El programa comenzó a finales del 2014 y a la fecha se han atendido más de 60 pacientes, con una tasa de éxito de 60% a largo plazo, superior a otras terapias⁹.

Adicionalmente, en EEUU algunos centros médicos-académicos, como la Universidad Yale con el programa Yale Depression Research Program, están realizando estudios para valorar la eficacia, tolerancia y seguridad de la ketamina en la depresión mayor por vía intravenosa e intranasal, así como comparándola con ECT¹⁶.

La American Psychiatric Association (APA)¹⁷ propone un protocolo basado en el resultado de varios de los estudios mencionados anteriormente, el cual se conforma de varias etapas.

Se habla de tener un proceso previo a la administración de la ketamina en el que el paciente debe de informarse sobre el procedimiento que se va a llevar a cabo para poder firmar un consentimiento informado, seguido de una valoración de signos vitales (presión arterial, saturación de oxígeno) y



confirmación de la información personal del paciente (nombre, identificación, peso).

La dosis aconsejada y más utilizada es de 0,5mg/kg en 40 minutos, la cual se debe de estudiar más y valorar realizar variaciones dependiendo de las características propias de cada paciente, por ejemplo, pacientes con un índice de masa corporal (IMC) superior a 30, en los que se ha visto que presentan mayores cambios hemodinámicos. Durante la administración del medicamento se recomienda monitorizar los signos vitales y el nivel de consciencia del paciente, así como definir criterios para detener la infusión.

Al finalizar es importante evaluar que el paciente se encuentre psicológicamente estable, en su nivel máximo de consciencia y con signos vitales adecuados para su egreso, siempre con un acompañante que lo pueda llevar a su hogar.

Es importante recalcar que el objetivo de esta revisión realizada por la APA no es que sea utilizado como una guía clínica, sino resaltar los avances en los usos de la ketamina.

Efectos adversos y seguridad

La ketamina es usualmente bien tolerada con leves a moderados efectos secundarios transitorios, observados en las primeras dos horas después de su administración. Debido a la vida media tan corta de la droga, los efectos adversos se atenúan a los pocos minutos de detener la infusión de ketamina y generalmente se eliminan por completo a las dos horas post-infusión. Los principales efectos adversos

son los síntomas disociativos, cambios hemodinámicos, mareos, visión borrosa, boca seca, cansancio, fatiga, náuseas, vómitos, pobre coordinación y cefalea¹⁸. En términos de la afectación disociativa y psicomimética, la ketamina produce alteraciones perceptuales y disociación transitoria (que los pacientes describen como sentir que se está afuera del mismo cuerpo o que el tiempo pasa más rápido o lento de lo normal), disforia, euforia y/o ansiedad durante la infusión. Los principales cambios hemodinámicos observados son elevación de la presión arterial y frecuencia cardiaca, lo cual hace esencial un monitoreo no invasivo durante la infusión del tratamiento¹⁸.

En cuanto a dosis a repetición, existe cierta preocupación en cuanto a deficiencias de memoria episódica y semántica a largo plazo, ya que son los síntomas vistos en pacientes que abusan regularmente de la ketamina a dosis elevadas. Sin embargo, las dosis reconocidas asociadas a deterioro cognitivo son generalmente administraciones diarias de gramos de ketamina no comercial, o callejera. Además, los resultados sugieren que la ketamina no causa déficits de memoria cuando se administra en un máximo de seis ocasiones¹⁹. No se ha observado tendencia hacia aumento de efectos disociativos o psicomiméticos en el curso de los estudios y no hay evidencia de un aumento de la severidad de estos efectos en un periodo de infusión de 12 días¹⁸. Los resultados sugieren que infusiones repetidas de ketamina puede ser un tratamiento viable en pacientes con depresión resistente al tratamiento tradicional en un futuro cercano, en particular para aquellos con ideaciones suicidas.



Otra complicación vista en pacientes que abusan crónicamente de la ketamina es el daño urológico, conocido como *Cistitis ulcerativa inducida por Ketamina*, lo cual fue reportado por primera vez en el 2007 por Shahany *et al.* Se presume que estas lesiones son resultado de irritación del sistema urológico y puede incluir incontinencia urinaria, hematuria, poliuria, hiperactividad del musculo detrusor, entre otros⁷.

La ketamina se asocia a muy pocas interacciones con otras drogas y no presenta contraindicaciones para dar terapia combinada con antidepresivos, benzodiacepinas u otros medicamentos psicotrópicos²⁰. Sin embargo, no se suele utilizar medicamentos GABAérgicos o benzodiacepinas el día de la infusión, ya que el mecanismo de acción propuesto de la ketamina involucra inhibición de GABA lo cual genera un aumento del glutamato.

CONCLUSIONES

El descubrimiento del efecto antidepresivo de la ketamina abre una ventana a la investigación de nuevas alternativas para el tratamiento antidepresivo, orientadas a actuar sobre el sistema glutaminérgico. Algunos autores mencionan la posibilidad de desarrollar una nueva generación de antidepresivos de acción rápida, para lo cual se requiere un gran esfuerzo de investigación biomédica.

Como evidencian los estudios revisados, la ketamina además de presentar un efecto antidepresivo rápido, el cual es útil en pacientes con ideaciones suicidas, también

ha demostrado ser efectiva en pacientes resistentes a los antidepresivos tradicionales. Otros pacientes meta son aquellos que sufren de PTSD, pudiendo utilizarse tanto en su terapia inicial como en servicios de urgencia para eventos agudos.

Además, entre sus características presenta ser más económico que la terapia TMS y el ECT y tiene múltiples vías de administración, siendo su forma oral la más simple de administrar, pero con una menor biodisponibilidad en comparación con la vía intravenosa.

No obstante, debido al conocimiento limitado sobre su uso a largo plazo y al temor que genera los posibles efectos adversos cognitivos (observados en personas que utilizan la ketamina como sustancia de abuso) se requiere más estudios y experiencia para esclarecer su perfil de riesgos en la terapia de mantenimiento y establecer un protocolo estandarizado de administración, el cual facilitaría las investigaciones comparativas sobre los efectos de la ketamina en diferentes poblaciones humanas. Actualmente se continúa realizando investigaciones con ketamina, explorando sus diversas vías de administración y pacientes meta tanto a corto como a largo plazo.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Brunton, L. et al. (2009) Goodman y Gilman *Manual de farmacología y terapéutica*. McGraw Hill , México. 278-318
2. Pigott, H.(2015) *The STAR*D Trial: It Is Time to Reexamine the Clinical Beliefs That Guide the Treatment of Major Depression*. CanJPsychiatry;60(1):9–13
3. Chuquizuta, C. et al. (2006) *Efectos secundarios a la administración de terapia electro convulsiva (TEC)* Revista de psiquiatría y salud mental Hermilio Valdizan, vol VII N11 Enero-Junio 2006, pp59-64
4. Naughton, M. et al. (2014) *A review of ketamine in affective disorders: current evidence of clinical efficacy, limitations of use and pre-clinical evidence on proposed mechanisms of action*. Journal of affective disorders: 156: 24-35
5. Beck, T. (2015) *A Vaccine for Depression? Ketamine's remarkable effect bolsters a new theory of mental illness*. Nautilus; 031
6. Abdallah, C.; Averill, L. & Krystal, J. (2015) *Ketamine as a promising prototype for a new generation of rapid-acting antidepressants*. Ann. N.Y. Acad. Sci. 1344; 66-77
7. Hoffman, R. et al. (2016) *Ketamine Poisoning Up to Date*
8. Solano, J. "El gato", la droga que seduce a jóvenes vestido de fármaco. Crhoy.com 21 de enero, 20017. Pág 1.
9. Solovitch, S. (2016) *Onetime party drug hailed as miracle for treating severe depression*. The Washington Post; Feb. 1, 2016.
10. Krishnan, R. et al. (2016) *Unipolar depression in adults: epidemiology, pathogenesis and neurobiology*. Uptodate
11. Caddy, C. et al. (2015) *Ketamine and other glutamate receptor modulators for depression in adults*. Cachrane Database of Systematic Reviews. Issue 9. Art. No.: CD011612
12. Kavalali, E. & Monteggia, L. (2015) *How does ketamine elicit a rapid antidepressant response?* Current opinion in pharmacology; 20: 35-39
13. Abdallah, C. et al. (2014) *Ketamine and Rapid-Acting antidepressants: a window into a new neurobiology for mood disorder therapeutics*. Annu. Rev. Med. 66:10.1-10.15.
14. Murrough, J et al. (2013) *Rapid and longer-term antidepressant effects of repeated ketamine infusions in treatment-resistant major*



- depression*. Biol Psychiatry; 74: 250-256
15. Díaz-Granados, N. et al. (2010) *A randomized add-on trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant bipolar depression*. Arch Gen Psychiatry; 67(8): 793-802
 16. Wilkinson, S. et al (2017) *Yale Depression Research Center, Yale University, New Haven, Connecticut, USA.*/ Sanacora, G. et al (2017) *Yale Depression Research Center, Yale University, New Haven, Connecticut, USA.*
 17. Sanacora, G. et al. (2017) *A Consensus Statement on the Use of Ketamine*. JAMA Psychiatry
 18. Murrough, J. et al. (2013) *Antidepressant efficacy of ketamine in treatment-resistant major depression: a two-site randomized controlled trial*. Am J Psychiatry; 170(10): 1134-1142
 19. Diamond, P. et al. (2014) *Ketamine infusions for treatment resistant depression: a series of 28 patients treated weekly or twice weekly in an ECT clinic*. Journal of Psychopharmacology, Vol. 28(6), 536-544
 20. Feder, A. et al. (2014) *Efficacy of intravenous ketamine for treatment of chronic posttraumatic stress disorder. A randomized clinical trial*. JAMA Psychiatry. 71(6); 681-688
 21. Brachman, R. et al.(2016) *Ketamine as a prophylactic against stress-induced depressive-like behavior*. PubMed; 1;79(9):776-86.
 22. Berman, R. et al. (2000) *Antidepressant effects of ketamine in depressed patients*. Biol Psychiatry; 47: 351-354
 23. Nguyen, L. et al. (2010) *Off-label use of transmucosal ketamine as a rapid-acting antidepressant: a retrospective chart review*. Neuropsychiatric Disease and Treatment; 11: 2667-2673