

Trabajo de revisión:

Esketamina, nuevo tratamiento para la depresión mayor resistente: una revisión de la literatura

Cristian Salas Rojas¹

Resumen

Objetivos:

Realizar una revisión de la literatura sobre el fármaco Esketamina como el nuevo tratamiento para la depresión mayor resistente, basándonos en su mecanismo de acción, los ensayos clínicos para su aprobación, dosificación, costo del tratamiento y efectos adversos.

Materiales y métodos:

Revisión exhaustiva de artículos en base de datos pubmed entre 2015-2021.

Resultados:

En el trastorno depresivo mayor un 30% de los pacientes no logra la remisión con los tratamientos clásicos, presentando depresión mayor resistente al tratamiento. Aunque la definición de depresión mayor resistente carece de consenso, incluye a pacientes que no han respondido a 2 ensayos con antidepresivos a dosis y duración adecuadas. Muchas publicaciones han demostrado la efectividad de Esketamina para tratar la depresión mayor resistente y el trastorno depresivo mayor con ideación suicida. Recientemente fue aprobada por la FDA y por la EMA para su uso intranasal en este tipo de pacientes. Actúa como un antagonista del receptor NMDA. Tiene un rápido inicio de acción. Produciría síntomas disociativos, sedación, alza de la presión arterial y el potencial riesgo de abuso. Parece ser una terapia efectiva en combinación con antidepresivos orales. Aun se necesitan estudios clínicos a largo plazo para determinar su perfil de seguridad.

Palabras clave: Esketamina, Depresión Mayor, Depresión resistente al tratamiento, Glutamato.

Summary

Objectives:

Conduct a literature review on the drug Esketamine as the new treatment for resistant major depression, based on its mechanism of action, clinical trials for approval, dosage, adverse effects, and cost of treatment.

Materials and methods:

Comprehensive review of articles in the pubmed database between 2015-2021.

Results:

In major depressive disorder, 30% of patients do not achieve remission with classical treatments, presenting with treatment-resistant major depression. Although the definition of resistant major depression lacks consensus, it includes patients who have not responded to 2 trials with antidepressants at the appropriate dose and duration. Many publications have shown the effectiveness of Esketamine in treating resistant major depression and major depressive disorder with suicidal ideation. It was recently approved by the FDA and the EMA for intranasal use in these types of patients. It acts as an antagonist of the NMDA receptor. It has a rapid onset of action. It would produce dissociative symptoms, sedation, a rise in blood pressure and the potential risk of abuse. It appears to be an effective therapy in combination with oral antidepressants. Long-term clinical studies are still needed to determine its safety profile.

Key words: Esketamine, Major depression disorder, treatment-resistant depression, glutamate

Introducción

El trastorno depresivo mayor es un trastorno de salud mental común, debilitante y recurrente. Se caracteriza por síntomas tales como; mal humor persistente, cambios en el apetito y sueño, fatiga, pérdida de la motivación, interés o placer. (Lam et al., 2016). También puede estar asociado con una pérdida productiva, calidad de vida y a un aumento de la mortalidad por suicidio. El Trastorno depresivo mayor tiene una carga global significativa, afecta a más del 16% de la población mundial con un estimado de 300 millones de personas afectadas y reportada como la principal causa de discapacidad de todas las enfermedades mentales a nivel mundial. (Whiteford et al., 2013).

Los tratamientos disponibles para el trastorno depresivo mayor incluyen terapias farmacológicas, la psicoterapia y otras terapias complementarias. Actualmente, todos los antidepresivos

1. Dr. Cristian Salas Rojas. Médico general. Universidad de Antofagasta. Docente instituto Profesional AIEP. Sede Antofagasta/Calama. Clínica Antofagasta.

comparten la característica farmacológica de actuar de manera directa o indirecta sobre los sistemas de neurotransmisión monoaminérgica (noradrenalina, serotonina, dopamina). (Harmer et al., 2017). Por muchos años se mantuvo vigente la teoría monoaminérgica de la depresión, la cual estipula que su desarrollo es causado por una menor concentración a nivel sináptico de neurotransmisores como serotonina, noradrenalina y dopamina, o una disfunción en los receptores de estos neurotransmisores. (Stahl, 2000). Bajo esta hipótesis se desarrollaron los antidepresivos actuales, siendo los más conocidos los inhibidores selectivos de recaptura de serotonina (ISRS). («The role of serendipity in drug discovery», 2006). Aun cuando son el Gold standard de tratamiento para el trastorno depresivo mayor, su eficacia se ve limitada por el tiempo que tardan en actuar y en lograr la disminución de la sintomatología (usualmente 2-6 semanas). Esto limita su utilización en situaciones de urgencia como la ideación o intento suicida. Aproximadamente un 30% de los pacientes que reciben estos tratamientos no conseguirán el beneficio esperado aún después de tratarlos con 4 antidepresivos distintos, es decir, no habrá remisión completa de la sintomatología. (Rush et al., 2006). Por lo que al parecer el trastorno depresivo mayor no es únicamente causado por una alteración en los niveles o receptores de los neurotransmisores mencionados, sino que también existe un grupo de pacientes que es resistente al tratamiento. La depresión resistente al tratamiento es el término clínico utilizado para definir a esta subpoblación de pacientes con depresión mayor que no han logrado una respuesta óptima a la terapia convencional. La definición más común de la depresión resistente al tratamiento es la respuesta inadecuada a dos o más antidepresivos a dosis y tiempo adecuado. Sin embargo, no existe un consenso claro en torno a esta definición. (Garay et al., 2017), (Ganes et al., 2019), (Kennedy et al., 2016). La depresión resistente al tratamiento es un trastorno depresivo difícil de tratar, con pocas recomendaciones sólidas en las guías clínicas. Ninguna de las opciones disponibles ha demostrado superioridad en la mejora de los resultados clínicos en este tipo de pacientes. (Garay et al., 2017). Al existir la necesidad de un tratamiento seguro y eficaz para tratar la depresión mayor resistente, surge la Ketamina/Esketamina como un potencial tratamiento. La Ketamina es un anestésico disociativo utilizado desde los años setenta, conformado por 2 enantiómeros (S- y R- Ketamina), con propiedades sedantes y analgésicas, que actúa como antagonista del receptor N-metil-D-aspartato (R-NMDA) de glutamato. En las últimas 2 décadas, se ha logrado probar que tiene efectos antidepresivos a dosis bajas, mucho menores a las utilizadas como anestésico, con mejoría de los síntomas depresivos en cuestión de horas, por lo que tiene un efecto rápido de acción. (Kishimoto et al., 2016).

La FDA aprobó el 5 de marzo de 2019 el enantiómero S de Ketamina (Esketamina) con el nombre comercial de Spravato®, en

aerosol intranasal para el tratamiento de la depresión mayor resistente junto con un antidepresivo oral y al trastorno depresivo mayor con ideación de suicida (Canuso et al., 2018). El tratamiento con Esketamina no está incluido en las pautas de tratamiento de la depresión mayor de la Asociación Americana de Psiquiatría (APA), sin embargo, el Consejo de Investigación de la APA publicó recientemente una declaración de consenso con el fin de proporcionar orientación y recomendaciones de expertos sobre la utilización de Esketamina en el tratamiento de la depresión mayor resistente. (Sanacora et al., 2017). En Europa, la EMA aprobó el 18 de diciembre de 2019 la Esketamina intranasal para el tratamiento de la depresión mayor resistente. («Human medicines European public assessment report, 2019). Dadas las pocas opciones para los pacientes con depresión mayor resistente, la aprobación de un antidepresivo de acción rápida y altamente eficaz es un avance de gran importancia.

Por lo anterior es primordial realizar una revisión bibliográfica sobre la Ketamina/Esketamina con el objetivo de conocer su mecanismos de acción antidepresiva, sus implicaciones clínicas, ensayos clínicos para su aprobación, dosificación, costos y preocupaciones respecto a su uso como son sus posibles efectos adversos en la población.

Algunos autores han descrito al descubrimiento del efecto antidepresivo rápido y sólido del antagonista del R-NMDA Ketamina/Esketamina como el avance más importante en el campo de la psiquiatría en las últimas décadas.

Material y método

Se realizó una búsqueda exhaustiva en la base de datos Pubmed y Google Scholar. Se seleccionaron los artículos relacionados con la Esketamina como nuevo fármaco para el manejo de la depresión resistente al tratamiento, y los estudios clínicos que se utilizaron para su aprobación. Se establecieron criterios de inclusión para los estudios clínicos. Los criterios de inclusión de esta revisión para los estudios a corto y largo plazo fueron: a) estudios realizados con Esketamina en depresión mayor; b) realizados en humanos; c) ensayos clínicos doble ciego, aleatorizados; y d) estudios fase 3. Los artículos seleccionados fueron en idioma inglés. El periodo seleccionado fue entre el 2015 y el 2021. Una vez seleccionados los artículos se realizó una revisión exhaustiva de cada uno de ellos.

Resultados

Tratamientos actuales y sus limitaciones

El tratamiento para la depresión mayor incluye: farmacoterapia, psicoterapia, TEC y la estimulación magnética. Dentro de los tratamientos farmacológicos, los antidepresivos orales son primordiales, recomendados para episodios depresivos moderados

a graves, en monoterapia o en combinación con alguna otra estrategia terapéutica. (Kennedy et al., 2016). Los antidepresivos actúan sobre los sistemas de neurotransmisión monoaminérgica (noradrenalina, serotonina, dopamina) (Harmer et al., 2017), pero al ser el trastorno depresivo mayor una enfermedad multifactorial, aún faltan por explorar otros blancos terapéuticos. Alrededor de 2/3 de los pacientes con depresión mayor responderán de manera adecuada a los antidepresivos mientras que un 30% ha demostrado que no logrará beneficios, siendo este grupo de pacientes resistente al tratamiento. (Rush et al., 2006). Dentro de los tratamientos no farmacológicos, se encuentra la psicoterapia; siendo la cognitivo conductual, interpersonal, y la de activación conductual las de primera línea de tratamiento. (Parikh et al., 2016). Dichos tratamientos al combinarlos con la farmacoterapia logran obtener mejores resultados. Ningún tratamiento disponible en la actualidad tiene resultados antidepresivos inmediatos. La latencia de respuesta de los antidepresivos orales oscila entre las 2 - 6 semanas. Una de las grandes limitaciones es la imposibilidad de ofrecer una respuesta oportuna ante situaciones urgentes como la presentación de la ideación suicida.

Ketamina y sus derivados como nueva estrategia terapéutica para tratar la depresión

La ketamina es un fármaco clasificado como anestésico disociativo que se utiliza comúnmente en procedimientos quirúrgicos. Su mecanismo de acción principal es a través del antagonismo R-NMDA. En el año 2000, se publicó el primer ensayo clínico que mostraba que a dosis subanestésicas (0.5 mg/kg), tenía además un efecto antidepresivo (Berman et al., 2000). A partir de dicho estudio, se han obtenido resultados prometedores con una eficacia antidepresiva robusta y rápida, dentro de la primera hora post administración y hasta 7 días posteriores, en pacientes con depresión mayor resistente. (Kishimoto et al., 2016), (Romeo et al., 2015).

La Esketamina, es el S-enantiómero de la R-S-Ketamina. El R-enantiómero presenta actividad antidepresiva experimental, pero no es una realidad clínica, ya que aún están en curso ensayos clínicos en humanos. La Esketamina tiene una afinidad por los receptores R-NMDA 1,5 veces mayor que la Ketamina racémica y de tres a cuatro veces mayor que la del R-enantiómero. (Wei et al., 2020). La alta afinidad de Esketamina por los receptores R-NMDA permite el uso de dosis bajas, por lo que ocupa un menor volumen de administración, lo que facilita su administración por la vía intranasal. Por esta vía de administración, el fármaco accede de forma directa al SNC, sin sufrir metabolismo intestinal o hepático, lo que facilita su rápido inicio de acción. (Andrade, 2015).

Posibles mecanismos de acción antidepresiva

1. Mecanismos glutamatérgicos y GABAérgicos

Uno de los mecanismos antidepresivos principales propuestos por investigación preclínica es la inhibición de las interneuronas GABA en la corteza prefrontal, lo que permite la activación glutamatérgica de neuronas piramidales a través de receptores AMPA y la consecuente activación del complejo diana en células de mamífero (mTOR), lo que finalmente induce mayor liberación y expresión de BDNF (Kadriu et al., 2018), (Zanos et al., 2018). Este factor de crecimiento favorece la sinaptogénesis en áreas cerebrales relacionadas con la depresión. El antagonismo R-NMDA, además produce inhibición de la estructura cerebral llamada habénula lateral (LHb), implicada en la codificación de emociones negativas y fisiopatología de la depresión. (Yang et al., 2018).

2. Mecanismos dopaminérgicos

La administración de dosis subanestésicas de Esketamina ha mostrado evidencia preclínica sobre la regulación del sistema dopaminérgico de neurotransmisión, mejorando las conductas depresivas en modelos animales. (Belujon Et Grace, 2014).

3. Efectos sobre monofosfato de adenosina cíclico (AMPC)

Efectos antidepresivos ajenos a la interacción con receptores de glutamato se han observado cuando se aumentan los niveles de AMPC intracelulares (segundo mensajero involucrado en múltiples procesos biológicos vinculado con la fisiopatología de la depresión); (Kadriu et al., 2018). Esta acción se ha evidenciado de manera preclínica con tratamientos antidepresivos orales convencionales (Czysz et al., 2014) y tras la administración de Ketamina/Esketamina. (Wray et al., 2018).

4. Mecanismos homeostáticos cerebrales

A través de la utilización de distintos métodos de evaluación de actividad cerebral como la magnetoencefalografía (Nugent et al., 2018) y la imagen por resonancia magnética funcional (Lv et al., 2016), se ha evidenciado que la administración de Ketamina en pacientes con trastorno depresivo mayor produce efectos sobre cambios en redes neurales clave para la fisiopatología de la depresión. (Kadriu et al., 2018).

5. Mecanismos antiinflamatorios

La administración de dosis bajas de Ketamina/Esketamina ¿ produce una disminución en la producción de citocinas proinflamatorias (algunas relacionadas con la depresión), tales como: el factor de necrosis tumoral alfa, IL6, proteína c-reactiva. De la misma manera, se ha asociado con reducción de la producción de óxido nítrico inducido por inflamación. (Zanos et al., 2018).

Ensayos clínicos para la aprobación de Esketamina

La autorización de la Esketamina intranasal para el tratamiento de la depresión mayor resistente al tratamiento por parte

de la FDA y posteriormente por la EMA se han basado en los resultados de cinco estudios pivotaes en fase 3: tres estudios a corto plazo (TRANSFORM 2, TRANSFORM 1 y TRANSFORM 3) y dos a largo plazo (SUSTAIN 1 y SUSTAIN 2).

Estudio TRANSFORM 2

Se trata de un estudio a corto plazo en el que se evaluó la eficacia y seguridad de la Esketamina intranasal más un nuevo antidepresivo oral, en comparación con el placebo intranasal más un nuevo antidepresivo oral. Este estudio aleatorizó a 227 pacientes en que habían fallado al menos a 2 antidepresivos orales en el episodio depresivo actual, para recibir placebo o dosis flexibles de Esketamina (56 mg u 84 mg) administrados por vía intranasal 2 veces por semana. Los resultados de la variable primaria de eficacia (cambio en la puntuación de la MADRS en el día 28) o sea durante la fase de inducción (fase de administración del fármaco intranasal 2 veces por semana durante 4 semanas), mostraron una disminución estadísticamente significativa ($p=0,020$) en el brazo de la Esketamina intranasal más un nuevo antidepresivo oral en comparación con el brazo de placebo intranasal más antidepresivo oral. La respuesta fue de inicio rápido y aumentó a lo largo del tiempo durante la administración repetida. La primera variable secundaria de eficacia fue la proporción de pacientes que disminuyeron $\geq 50\%$ la puntuación MADRS al día 2 (24 horas después de la primera administración) y la mantuvieron hasta el día 28. Los resultados obtenidos en esta variable favorecieron al grupo de la Esketamina respecto al del placebo (7,9% vs 4,6%). Esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($p= 0,321$). La proporción de pacientes respondedores fue de 69,3% en el brazo de la Esketamina intranasal y 52,0% en el brazo del placebo intranasal en el día 28. En el día 28 el 52,5% y el 31,0% de pacientes en los respectivos grupos de tratamiento estaban en remisión. (Popova et al., 2019).

Estudio TRANSFORM 1

En este estudio a corto plazo llevado a cabo en pacientes de 18 a 64 años con dosis fijas de Esketamina intranasal (84 y 56 mg) más un nuevo antidepresivo oral versus placebo intranasal más un nuevo antidepresivo oral. Se incluyeron adultos con depresión de moderada a grave y que no respondían a ≥ 2 antidepresivos en el episodio de depresión actual. Los pacientes elegibles ($N = 346$) fueron asignados al azar al tratamiento en aerosol intranasal dos veces por semana (Esketamina 56 u 84 mg o placebo) más un antidepresivo oral tomado diariamente durante 4 semanas. (Fase de inducción). La variable primaria de eficacia fue el cambio en la puntuación de la MADRS en el día 28 con la dosis de 84 mg. No se obtuvo una diferencia estadísticamente significativa ($p=0,088$); Sin embargo, este cambio sí fue clínicamente significativo para ambos grupos Esketamina. Este estudio

no fue realizado bajo condiciones de uso aprobadas por la FDA para su comercialización (es decir, administración de dosis flexibles). (Fedgchin et al., 2019).

TRANSFORM 3

Estudio a corto plazo llevado a cabo en pacientes ≥ 65 años con dosis flexibles de Esketamina intranasal más un nuevo antidepresivo, comparado con placebo intranasal más un nuevo antidepresivo. Aunque no se obtuvo la significación estadística ($p=0,059$) la diferencia en el día 28 entre ambos grupos fue clínicamente relevante en la disminución de la puntuación de la escala MADRS en el día 28. La tasa de respuesta general ($\geq 50\%$ de mejoría desde el inicio) y las tasas de remisión (puntuación total de MADRS ≤ 12) en el día 28 fueron 2 veces más altas en el grupo de la Esketamina intranasal y antidepresivo oral, en comparación con el grupo de antidepresivo oral y del placebo intranasal. En la población geriátrica con depresión las tasas de respuesta y remisión fueron más bajas que las observadas en otros estudios de Esketamina en adultos más jóvenes. En este estudio se administraron dosis de Esketamina de 28 mg, la cual solo estaría aprobada como dosis de inicio en este tipo de población. (Ochs-Ross, Daly, Zhang, Lane, Lim, Morrison, et al., 2019).

Estudio SUSTAIN 1

Estudio a largo plazo que evaluó la eficacia de la Esketamina intranasal más un antidepresivo oral, comparado con placebo intranasal más un antidepresivo oral, en la prevención de recaídas en pacientes con depresión mayor resistente en remisión estable tras una fase de inducción y de optimización con la Esketamina intranasal y un antidepresivo oral. Para ello 455 pacientes entraron en la fase de optimización, siendo tratados con Esketamina intranasal más un antidepresivo oral. Tras 16 semanas de tratamiento con Esketamina 297 pacientes que habían conseguido la remisión y respuesta estable, entraron en la fase de aleatorización, en la que parte de los pacientes suspendían el tratamiento con la Esketamina intranasal y eran sustituidos por placebo intranasal, continuando ambos grupos con el antidepresivo oral. En este estudio se incluyeron tanto pacientes respondedores de los estudios TRANSFORM 1 y 2, como aquellos que entraron por reclutamiento directo. Como variable primaria de eficacia se estudió el tiempo hasta la recaída en pacientes que habían alcanzado la remisión estable (puntuación ≤ 12 en la MADRS tras 16 semanas de tratamiento con la Esketamina intranasal más un antidepresivo oral). Como variable secundaria de eficacia se estudió el tiempo hasta la recaída en pacientes con respuesta estable (reducción en puntuación de la MADRS $\geq 50\%$). De los pacientes en remisión estable el 26,7% en el grupo de la Esketamina intranasal más antidepresivo y el 45,3% en el grupo antidepresivo y placebo intranasal sufrieron

recaída durante la fase de mantenimiento ($p=0,003$), lo que supone una reducción del riesgo de recaída del 51% en el grupo de la Esketamina; y de los pacientes con respuesta estable el 25,8% del grupo de la Esketamina intranasal y antidepresivo, y el 57,6% del grupo de antidepresivo más el placebo intranasal, experimentó una recaída ($p<0,001$), lo que traduce una reducción del riesgo de recaída del 70% en el grupo de la Esketamina. (Daly et al., 2019).

SUSTAIN 2

Estudio abierto a largo plazo (52 semanas) sin brazo de placebo intranasal comparador. En este estudio se incluyeron tanto pacientes del estudio TRANSFORM 3, como aquellos que entraron por reclutamiento directo. El objetivo principal fue evaluar la seguridad y tolerabilidad a largo plazo de la Esketamina intranasal más un antidepresivo oral. Tras el estudio se observó un perfil de efectos adversos consistente con el resto de los estudios, no habiéndose reportado ningún hallazgo de seguridad inesperado. El objetivo secundario fue evaluar a largo plazo la eficacia de este tratamiento. Según la puntuación total de la MADRS en el punto final de la fase optimización/mantenimiento (duración de la fase de mantenimiento es de 48 semanas), el 76,5% consiguió la repuesta y el 58,2% de los pacientes obtuvo la remisión. (Wajs et al., 2019).

Estudios ASPIRE I y ASPIRE II

Además, se han realizado 2 estudios en fase III, doble ciego, multicéntricos; en 456 adultos con un trastorno depresivo mayor, con ideación suicida e intento de suicidio activo, que requerían hospitalización psiquiátrica. Éstos se denominaron "ASPIRE I" (Fu et al., 2020) y "ASPIRE II" (Ionescu et al., 2019) y se realizaron en un grupo de pacientes que, por su gravedad, son excluidos habitualmente en los ensayos con antidepresivos convencionales. En estos estudios, la administración de Esketamina a dosis de 84 mg dos veces por semana, durante 4 semanas, asociada a terapia coadyuvante con antidepresivos orales y cuidados hospitalarios habituales para estos pacientes, se asoció a una mejoría de la sintomatología depresiva en la escala de MADRS, respecto a los pacientes tratados con placebo y antidepresivos orales e idénticos cuidados sanitarios. Las diferencias en la eficacia antidepresiva se manifiestan desde las 4 horas de iniciado el tratamiento y el efecto se mantiene durante las 4 semanas de tratamiento. Pese a que la mejoría en la ideación suicida no se diferenció estadísticamente entre ambos grupos de pacientes, la eficacia antidepresiva con Esketamina en pacientes con alta suicidalidad fue significativamente superior a la del grupo control (Ionescu et al., 2019).

Estudios de seguridad cardiovascular

Se ha estudiado en 1.708 pacientes, procedentes de 6 ensayos

clínicos controlados, la seguridad cardiovascular de Esketamina. La Esketamina nasal se asoció con elevaciones de la presión arterial que fueron generalmente transitorias, asintomáticas, y que desaparecieron sin necesidad de medicación de rescate. En el programa de desarrollo de Esketamina no se observó ningún efecto adverso, clínicamente relevante, sobre los parámetros del ECG. Los pacientes con afecciones cardiovasculares y cerebrovasculares no deben ser tratados con Esketamina si el riesgo supera el beneficio. (Doherty et al., 2020).

Estudio de dosificación del fármaco

Fase de inducción (4 semanas)

A los pacientes se le administraron una dosis dos veces por semana de aerosol nasal de Esketamina (pacientes de 18 a 64 años: 56 u 84 mg; pacientes de ≥ 65 años: 28, 56 u 84 mg) bajo supervisión médica directa. Los pacientes de entrada directa iniciaron simultáneamente un nuevo antidepresivo oral diario, y los pacientes de entrada por transferencia (no respondedores) continuaron con el antidepresivo oral diario que se inició en el estudio a corto plazo. El antidepresivo oral elegido fue 1 de una elección de 4 tipos (Duloxetina, Escitalopram, Sertralina o Venlafaxina XR) seleccionados por el investigador. La dosis del aerosol nasal de Esketamina fue flexible hasta el día 15, después del cual se pidió a los investigadores que no ajustaran la dosis (56 u 84 mg) a menos que, según su criterio clínico, basado en la tolerabilidad, un ajuste de dosis justificara un cambio. (Nijs et al., 2020).

Fase de optimización / mantenimiento (hasta 48 semanas)

Durante las primeras 4 semanas de la fase de optimización / mantenimiento, todos los pacientes recibieron Esketamina semanalmente. A partir de entonces, la frecuencia de tratamiento se reevaluó cada 4 semanas de acuerdo con un algoritmo de tratamiento basado en el principio de asignación a la frecuencia de tratamiento más baja (semanal o cada dos semanas) que fuera adecuada para mantener la remisión (definida como MADRS ≤ 12). Si la puntuación total de MADRS era > 12 (es decir, síntomas depresivos presentes), la frecuencia del tratamiento se mantenía semanalmente o se aumentaba a semanalmente cada dos semanas hasta la siguiente evaluación. Si la puntuación total de MADRS era ≤ 12 (es decir, remisión), la frecuencia del tratamiento se mantuvo en semanas alternas o se redujo de una semana a otra hasta la siguiente evaluación.

La reducción basada en los síntomas de la frecuencia del tratamiento con Esketamina a una vez por semana después de la inducción tuvo éxito en el 76% de los pacientes.

Hacia el final de la fase de optimización / mantenimiento, una mayor proporción de pacientes permaneció en remisión y se cambió a un tratamiento cada dos semanas. En general, el 69%

de los cambios de régimen cada dos semanas dieron como resultado una mejora o un beneficio clínico mantenido. (Nijs et al., 2020).

Dosis

La administración de Esketamina intranasal se realiza bajo supervisión médica. Antes y después de la administración se realiza un seguimiento de la presión arterial, valorando riesgo/beneficio cuando las cifras son >140 mm Hg la PAS y 90 mm Hg la PAD. El seguimiento se mantiene hasta 2 horas después de la administración, controlando: Presión arterial, síntomas de deterioro cognitivo, disociativos y sedación. Debido a la posibilidad de aparición de náuseas y vómitos se recomienda que los pacientes mantengan un ayuno 2 horas previas a la administración y que eviten líquidos al menos 30 minutos antes de la administración. La Esketamina puede afectar la capacidad de conducir o el manejo de maquinaria pesada. (Bahr et al., 2019). Las dosis más estudiadas de Esketamina intranasal son 56 y 84 mg. Dosis inferiores (28 mg) no se aconsejan. (Daly et al., 2018), (Spravato, esketamine®, 2019). Cada dispositivo de pulverización nasal contiene un total de 28 mg, administrados mediante dos pulverizaciones (una pulverización en cada fosa nasal). Para la dosis de 56 mg se necesitan dos dispositivos, con cinco minutos de descanso entre ellos. Para la dosis de 84 mg se requieren tres dispositivos, con otros cinco minutos de descanso entre el segundo y el tercero.

Costo del tratamiento

El costo del tratamiento con Esketamina intranasal para la depresión resistente al tratamiento es actualmente desconocido. En EEUU el Instituto de Revisión Clínica y Económica (ICER) ha estimado que el coste directo anual de la Esketamina para el primer año de tratamiento es de 32.700 €, y de 35.300 € al considerar también los costes indirectos. El coste será mayor al inicio del tratamiento y disminuirá a largo plazo, así el coste puede variar entre 5.065 € a 7.281 € en el primer mes de tratamiento de fase de inducción, 2.532 € a 3.799 € en el segundo mes y de 1.266 € a 3.799 € cada mes a partir del tercer mes dependiendo de si la administración es semanal o quincenal. («Esketamine for the treatment of treatment resistant depression: effectiveness and value.», 2019).

Efectos adversos

La dosis de Esketamina con efecto antidepresivo es menor que la dosis anestésica y los efectos adversos son más leves y transitorios. (Canuso et al., 2018), (Popova et al., 2019). Produce sedación, disociación, con el riesgo de llegar a un uso perjudicial por abuso. (Morgan & Curran, 2011). La sintomatología disociativa comienza al inicio de la administración y alcanza un peak a los 40 minutos después de la dosis y remite en dos horas.

(Canuso et al., 2018), (Popova et al., 2019). Este efecto adverso parece que disminuye con la administración repetida. (Wajs et al., 2019). Otros efectos secundarios incluyen: disgeusia, alucinaciones, euforia, náuseas, vómitos, mareos, cefalea, calambres, temblores y parestesias. (Ochs-Ross et al., 2019). También se han informado aumentos en la presión arterial y en la frecuencia cardíaca; en pacientes con enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares se utilizará con precaución o estará contraindicada. (Daly et al., 2018).

Discusión

El mecanismo de acción de la Esketamina se puede resumir en cómo actúa sobre el R-NMDA, generando mayor actividad del R AMPA con un incremento asociado de la plasticidad sináptica en el hipocampo y en la corteza prefrontal. (Henter et al., 2018). Recientemente ha sido aprobado tanto por la FDA como por la EMA para el tratamiento de la depresión resistente asociado a un antidepresivo oral. Los resultados de los ensayos clínicos demuestran que la Esketamina intranasal tiene un inicio de acción rápido que comienza a las 2 horas y mantiene una respuesta antidepresiva de dos días. La gran mayoría de los pacientes mantiene una mejoría durante la fase de seguimiento de 2 meses. Aunque la rapidez en el inicio de la respuesta antidepresiva no fue estadísticamente significativa en el estudio TRANSFORM-2, los autores del estudio lo consideraron clínicamente significativo. (Popova et al., 2019). También ha mostrado una mejora en los pensamientos suicidas en pacientes deprimidos a las 4 horas de iniciado el tratamiento (Canuso et al., 2018). Su utilización en la tercera edad se ha estudiado solo en un ensayo clínico (TRANSFORM-3) y aún es prematuro afirmar que la Esketamina intranasal es una buena opción en este grupo etario. (Kaur et al., 2019). Existe el riesgo de que los pacientes puedan realizar un consumo perjudicial, abuso o dependencia (Bozyski et al., 2019). Se administra por vía intranasal 2 veces por semana durante las primeras semanas seguidas de una vez por semana o quincenalmente dependiendo de la respuesta del paciente. La administración se realiza en un entorno clínico y se observa al paciente durante dos horas. Se han estudiado dosis de 28 mg, 56 mg y 84 mg, todas eficaces pero con la dosis de 28 mg al parecer la duración del efecto antidepresivo es menor. Los ensayos clínicos sugieren que la mejoría de los síntomas depresivos se puede mantener con una frecuencia de administración semanal o quincenal y que los efectos antidepresivos persisten hasta 2 meses después de la interrupción de la administración de la Esketamina. Estas dosis parecen ser seguras, con incrementos transitorios de la presión arterial e incremento del gasto cardíaco. Los síntomas disociativos comienzan al inicio de la administración de Esketamina y remiten después de 2 horas, son dosis-dependiente y disminuyen con la administración repetida. La eficacia antidepresiva no disminuye con las sucesivas administraciones del fármaco.

Conclusiones

La Esketamina es un fármaco que recientemente ha sido aprobado para el tratamiento de la depresión mayor resistente y que ha generado muchas esperanzas por su eficacia clínica. Posee características que lo hacen distinto a los antidepresivos considerados como convencionales o clásicos entre los cuales tenemos:

1. Presenta un mecanismo de acción distinto. (antagonismo de los R-NMDA).
2. El efecto antidepresivo es de rápido inicio de acción.
3. Al ser aplicado en forma de spray nasal es de fácil administración.
4. Aunque se debe considerar que necesita de supervisión de 2 horas después de la administración en un entorno clínico debido a potenciales efectos adversos.

Pese a la reciente aprobación por la FDA y por la EMA, es un fármaco que ha recibido críticas al considerarse que el número de ensayos clínicos realizados son de corta duración y también se han cuestionado los resultados ya que estos muestran una evidencia limitada.

Tras revisar la literatura se hace fundamental y necesario realizar ensayos clínicos a mediano y largo plazo para valorar la eficacia y perfil de seguridad de este nuevo fármaco.

Además tampoco se ha estudiado a largo plazo el potencial riesgo de abuso que podría presentar el fármaco si es que se administrara en forma ambulatoria y sin supervisión y control por un equipo médico. Otro punto que podemos destacar después del análisis bibliográfico es el tema del elevado costo del tratamiento, ya que a pesar de ser un fármaco muy prometedor por sus características, no estará al alcance de todos los pacientes, habiendo un número considerable de pacientes que se beneficiarían del fármaco, pero no podrán costearlo quedando excluidos de la terapia, perdiendo la oportunidad de mejorar de forma considerable sus calidades de vida, en donde incluso se podrían disminuir las tasas de suicidio asociado a la depresión.

En conclusión la investigación futura debería enfocarse en realizar ensayos clínicos a largo plazo, por lo que se debería actualmente usar con prudencia.

En la actualidad Esketamina ha demostrado una eficacia anti-depresiva prometedora, con un mecanismo de acción novedoso que puede resultar esperanzador para los pacientes resistentes a los tratamientos clásicos. Como todo nuevo tratamiento "el futuro próximo nos brindará una respuesta a todas las interrogantes actuales y las que aparezcan en el camino."

Referencias

1. Andrade, C. (2015). Intranasal Drug Delivery in Neuropsychiatry: Focus on Intranasal Ketamine for Refractory Depression. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 76(05), e628–e631. <https://doi.org/10.4088/jcp.15f10026>
2. Bahr, R., Lopez, A., & Rey, J. A. (2019). Intranasal Esketamine (Spravato™) for Use in Treatment-Resistant Depression In Conjunction With an Oral Antidepressant. *PE&T*, 44(6), 340–375. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6534172/pdf/ptj4406340.pdf>
3. Belujon, P., & Grace, A. A. (2014). Restoring Mood Balance in Depression: Ketamine Reverses Deficit in Dopamine-Dependent Synaptic Plasticity. *Biological Psychiatry*, 76(12), 927–936. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2014.04.014>
4. Berman, R. M., Cappiello, A., Anand, A., Oren, D. A., Heninger, G. R., Charney, D. S., & Krystal, J. H. (2000). Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. *Biological Psychiatry*, 47(4), 351–354. [https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(99\)00230-9](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(99)00230-9)
5. Bozyski, K. M., Crouse, E. L., Titus-Lay, E. N., Ott, C. A., Nofziger, J. L., & Kirkwood, C. K. (2019). Esketamine: A Novel Option for Treatment-Resistant Depression. *Annals of Pharmacotherapy*, 54(6), 567–576. <https://doi.org/10.1177/1060028019892644>
6. Canuso, C. M., Singh, J. B., Fedgchin, M., Alphs, L., Lane, R., Lim, P., Pinter, C., Hough, D., Sanacora, G., Manji, H., & Drevets, W. C. (2018). Efficacy and Safety of Intranasal Esketamine for the Rapid Reduction of Symptoms of Depression and Suicidality in Patients at Imminent Risk for Suicide: Results of a Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study. *American Journal of Psychiatry*, 175(7), 620–630. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2018.17060720>
7. Cost of Ketamine Infusion Treatments. (2019). Ketamine Wellness Centers. Published. <https://www.ketaminewellnesscenters.com/treatment-cost/>
8. Czysz, A. H., Schappi, J. M., & Rasenick, M. M. (2014). Lateral Diffusion of Gαs in the Plasma Membrane Is Decreased after Chronic but not Acute Antidepressant Treatment: Role of Lipid Raft and Non-Raft Membrane Microdomains. *Neuropsychopharmacology*, 40(3), 766–773. <https://doi.org/10.1038/npp.2014.256>
9. Daly, E. J., Singh, J. B., Fedgchin, M., Cooper, K., Lim, P., Shelton, R. C., Thase, M. E., Winokur, A., van Nueten, L., Manji, H., & Drevets, W. C. (2018). Efficacy and Safety of Intranasal Esketamine Adjunctive to Oral Antidepressant Therapy in Treatment-Resistant Depression. *JAMA Psychiatry*, 75(2), 139–148. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.3739>
10. Daly, E. J., Trivedi, M. H., Janik, A., Li, H., Zhang, Y., Li, X., Lane, R., Lim, P., Duca, A. R., Hough, D., Thase, M. E., Zajecka, J., Winokur, A., Divacka, I., Fagiolini, A., Cubala, W. J., Bitter, I., Blier, P., Shelton, R. C., ... Singh, J. B. (2019). Efficacy of Esketamine Nasal Spray Plus Oral Antidepressant Treatment for Relapse Prevention in Patients With Treatment-Resistant Depression. *JAMA Psychiatry*, 76(9), 893–903. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2019.1189>
11. Doherty, T., Wajs, E., Melkote, R., Miller, J., Singh, J. B., & Weber, M. A. (2020). Cardiac Safety of Esketamine Nasal Spray in Treatment-Resistant Depression. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 40(3), 373–380. <https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000000373>

- tant Depression: Results from the Clinical Development Program. *CNS Drugs*, 34(3), 299–310. <https://doi.org/10.1007/s40263-020-00699-4>
12. Esketamine for the treatment of treatment resistant depression: effectiveness and value. (2019). Institute for Clinical and Economic Review. Published. https://icer.org/wpcontent/uploads/2018/10/ICER_TRD_Evidence_Report_050919.pdf.%20Accessed%20November%205
 13. FDA approves new nasal spray medication for treatment-resistant depression; available only at a certified doctor's office or clinic. (2019). Case Medical Research. Published. <https://doi.org/10.31525/fda2-ucm632761.htm>
 14. Fedgchin, M., Trivedi, M., Daly, E. J., Melkote, R., Lane, R., Lim, P., Vitagliano, D., Blier, P., Fava, M., Liebowitz, M., Ravindran, A., Gaillard, R., Amele, H. V. D., Preskorn, S., Manji, H., Hough, D., Drevets, W. C., & Singh, J. B. (2019). Efficacy and Safety of Fixed-Dose Esketamine Nasal Spray Combined With a New Oral Antidepressant in Treatment-Resistant Depression: Results of a Randomized, Double-Blind, Active-Controlled Study (TRANSFORM-1). *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 22(10), 616–630. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyz039>
 15. Fu, D. J., Ionescu, D. F., Li, X., Lane, R., Lim, P., Sanacora, G., Hough, D., Manji, H., Drevets, W. C., & Canuso, C. M. (2020). Esketamine Nasal Spray for Rapid Reduction of Major Depressive Disorder Symptoms in Patients Who Have Active Suicidal Ideation With Intent. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 81(3). <https://doi.org/10.4088/jcp.19m13191>
 16. Garay, R. P., Zarate, C. A., Charpeaud, T., Citrome, L., Correll, C. U., Hamer, A., & Llorca, P. M. (2017). Investigational drugs in recent clinical trials for treatment-resistant depression. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 17(6), 593–609. <https://doi.org/10.1080/14737175.2017.1283217>
 17. Gaynes, B. N., Lux, L., Gartlehner, G., Asher, G., Forman Hoffman, V., Green, J., Boland, E., Weber, R. P., Randolph, C., Bann, C., Coker Schwimmer, E., Viswanathan, M., & Lohr, K. N. (2019). Defining treatment resistant depression. *Depression and Anxiety*, 37(2), 134–145. <https://doi.org/10.1002/da.22968>
 18. Harmer, C. J., Duman, R. S., & Cowen, P. J. (2017). How do antidepressants work? New perspectives for refining future treatment approaches. *The Lancet Psychiatry*, 4(5), 409–418. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(17\)30015-9](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(17)30015-9)
 19. Henter, I. D., de Sousa, R. T., & Zarate, C. A. (2018). Glutamatergic Modulators in Depression. *Harvard Review of Psychiatry*, 26(6), 307–319. <https://doi.org/10.1097/hrp.0000000000000183>
 20. Human medicines European public assessment report (EPAR): Spravato, esketamine, Depressive Disorder, Date of authorisation: 18/12/2019, Status: Authorised. (2019). Case Medical Research. Published. <https://doi.org/10.31525/cmr-24ad822>
 21. Ionescu, D., Canuso, C., Fu, D., Qiu, X., Lane, R., Lim, P., Hough, D., Drevets, W., & Manji, H. (2019). P.607 Esketamine nasal spray for rapid reduction of major depressive disorder symptoms in patients at imminent risk for suicide: ASPIRE-2 study. *European Neuropsychopharmacology*, 29, S414–S415. <https://doi.org/10.1016/j.euro-neuro.2019.09.591>
 22. Kadriu, B., Musazzi, L., Henter, I. D., Graves, M., Popoli, M., & Zarate, C. A. (2018). Glutamatergic Neurotransmission: Pathway to Developing Novel Rapid-Acting Antidepressant Treatments. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 22(2), 119–135. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyv094>
 23. Kaur, U., Pathak, B. K., Singh, A., & Chakrabarti, S. S. (2019). Esketamine: a glimmer of hope in treatment-resistant depression. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 271(3), 417–429. <https://doi.org/10.1007/s00406-019-01084-z>
 24. Kennedy, S. H., Lam, R. W., McIntyre, R. S., Tourjman, S. V., Bhat, V., Blier, P., Hasnain, M., Jollant, F., Levitt, A. J., MacQueen, G. M., McIntnerney, S. J., McIntosh, D., Milev, R. V., Müller, D. J., Parikh, S. V., Pearson, N. L., Ravindran, A. V., & Uher, R. (2016). Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder. *The Canadian Journal of Psychiatry*, 61(9), 540–560. <https://doi.org/10.1177/0706743716659417>
 25. Ketamine HCL. (2019). Red Book Online. Michigan: Truven Health Analytics. Published. https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Red+Book+Online&author=HCL+Ketamine&
 26. Kishimoto, T., Chawla, J. M., Hagi, K., Zarate, C. A., Kane, J. M., Bauer, M., & Correll, C. U. (2016). Single-dose infusion ketamine and non-ketamine N-methyl-d-aspartate receptor antagonists for unipolar and bipolar depression: a meta-analysis of efficacy, safety and time trajectories. *Psychological Medicine*, 46(7), 1459–1472. <https://doi.org/10.1017/S0033291716000064>
 27. Lam, R. W., McIntosh, D., Wang, J., Enns, M. W., Kolivakis, T., Michalak, E. E., Sareen, J., Song, W. Y., Kennedy, S. H., MacQueen, G. M., Milev, R. V., Parikh, S. V., & Ravindran, A. V. (2016). Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder. *The Canadian Journal of Psychiatry*, 61(9), 510–523. <https://doi.org/10.1177/0706743716659416>
 28. Lv, Q., Yang, L., Li, G., Wang, Z., Shen, Z., Yu, W., Jiang, Q., Hou, B., Pu, J., Hu, H., & Wang, Z. (2016). Large-Scale Persistent Network Reconfiguration Induced by Ketamine in Anesthetized Monkeys: Relevance to Mood Disorders. *Biological Psychiatry*, 79(9), 765–775. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.02.028>
 29. Mahase, E. (2019). Esketamine is approved in Europe for treating resistant major depressive disorder. *BMJ*, 17069. <https://doi.org/10.1136/bmj.17069>
 30. Milev, R. V., Giacobbe, P., Kennedy, S. H., Blumberger, D. M., Daskalakis, Z. J., Downar, J., Modirrousta, M., Patry, S., Vila-Rodriguez, F., Lam, R. W., MacQueen, G. M., Parikh, S. V., & Ravindran, A. V. (2016). Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder. *The Canadian Journal of Psychiatry*, 61(9), 561–575. <https://doi.org/10.1177/0706743716660033>
 31. Morgan, C. J. A., & Curran, H. V. (2011). Ketamine use: a review. *Addiction*, 107(1), 27–38. <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2011.03576.x>
 32. Murrrough, J. W., Soleimani, L., DeWilde, K. E., Collins, K. A., Lapidus, K. A., Iacoviello, B. M., Lener, M., Kautz, M., Kim, J., Stern, J. B., Price, R. B., Perez, A. M., Brallier, J. W., Rodriguez, G. J., Goodman, W. K., Iosifescu, D. V., & Charney, D. S. (2015). Ketamine for rapid reduction of suicidal ideation: a randomized controlled trial. *Psychological Medicine*, 45(16), 3571–3580. <https://doi.org/10.1017/S0033291715001506>
 33. Nijs, M., Wajs, E., Aluisio, L., Turkoz, I., Daly, E., Janik, A., Borentain, S., Singh, J. B., DiBernardo, A., & Wiegand, F. (2020). Managing Esketamine Treatment Frequency Toward Successful Outcomes: Analysis of Phase 3 Data. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 23(7), 426–433. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyaa027>
 34. Nugent, A. C., Ballard, E. D., Gould, T. D., Park, L. T., Moaddel, R., Brutsche, N. E., & Zarate, C. A. (2018). Ketamine has distinct electrophysiological and behavioral effects in depressed and healthy subjects. *Molecular Psychiatry*, 24(7), 1040–1052. <https://doi.org/10.1038/s41380-018-0028-2>
 35. Ochs-Ross, R., Daly, E. J., Zhang, Y., Lane, R., Lim, P., Foster, K., Hough, D., Manji, H., Drevets, W. C., Sanacora, G., Adler, C., McShane, R., Gaillard, R., & Singh, J. B. (2019). EFFICACY AND SAFETY OF ESKETAMINE NASAL SPRAY PLUS AN ORAL ANTIDEPRESSANT IN ELDERLY PATIENTS WITH TREATMENT-RESISTANT DEPRESSION. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 27(3), S180–S181. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2019.01.093>
 36. Ochs-Ross, R., Daly, E. J., Zhang, Y., Lane, R., Lim, P., Morrison, R. L., Hough, D., Manji, H., Drevets, W. C., Sanacora, G., Steffens, D. C., Adler, C., McShane, R., Gaillard, R., Wilkinson, S. T., & Singh, J. B. (2019).

- Efficacy and Safety of Esketamine Nasal Spray Plus an Oral Antidepressant in Elderly Patients With Treatment-Resistant Depression—TRANSFORM-3. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 28(2), 121–141. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2019.10.008>
37. Parikh, S. V., Quilty, L. C., Ravitz, P., Rosenbluth, M., Pavlova, B., Grigoriadis, S., Velyvis, V., Kennedy, S. H., Lam, R. W., MacQueen, G. M., Milev, R. V., Ravindran, A. V., & Uher, R. (2016). Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder. *The Canadian Journal of Psychiatry*, 61(9), 524–539. <https://doi.org/10.1177/0706743716659418>
 38. Popova, V., Daly, E. J., Trivedi, M., Cooper, K., Lane, R., Lim, P., Maz-zucco, C., Hough, D., Thase, M. E., Shelton, R. C., Molero, P., Vieta, E., Bajbouj, M., Manji, H., Drevets, W. C., & Singh, J. B. (2019). Efficacy and Safety of Flexibly Dosed Esketamine Nasal Spray Combined With a Newly Initiated Oral Antidepressant in Treatment-Resistant Depression: A Randomized Double-Blind Active-Controlled Study. *American Journal of Psychiatry*, 176(6), 428–438. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2019.19020172>
 39. Portland Ketamine Clinic. (2019). Medical forms. Published. <https://portlandketamineclinic.com/PKC/forms-cost-ketaminetreatment/>
 40. The role of serendipity in drug discovery. (2006). *Drug Discovery and Proof of Concept*, 8(3), 335–344. <https://doi.org/10.31887/dcms.2006.8.3/tban>
 41. Romeo, B., Choucha, W., Fossati, P., & Rotge, J. Y. (2015). Meta-analysis of short- and mid-term efficacy of ketamine in unipolar and bipolar depression. *Psychiatry Research*, 230(2), 682–688. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2015.10.032>
 42. Rush, A. J., Trivedi, M. H., Wisniewski, S. R., Nierenberg, A. A., Stewart, J. W., Warden, D., Niederehe, G., Thase, M. E., Lavori, P. W., Lebowitz, B. D., McGrath, P. J., Rosenbaum, J. F., Sackeim, H. A., Kupfer, D. J., Luther, J., & Fava, M. (2006). Acute and Longer-Term Outcomes in Depressed Outpatients Requiring One or Several Treatment Steps: A STAR*D Report. *American Journal of Psychiatry*, 163(11), 1905–1917. <https://doi.org/10.1176/ajp.2006.163.11.1905>
 43. Sanacora, G., Frye, M. A., McDonald, W., Mathew, S. J., Turner, M. S., Schatzberg, A. F., Summergrad, P., & Nemeroff, C. B. (2017). A Consensus Statement on the Use of Ketamine in the Treatment of Mood Disorders. *JAMA Psychiatry*, 74(4), 399–405. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.0080>
 44. Stahl, S. M. (2000). Blue Genes and the Monoamine Hypothesis of Depression. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 61(2), 77–78. <https://doi.org/10.4088/jcp.v61n0201>
 45. Summary of opinion: Spravato, esketamine. (2019). Case Medical Research. Published. <https://doi.org/10.31525/cmr-1f9190b>
 46. Wajs, E., Leah, A., Morrison, R., Daly, E., Lane, R., Lim, P., Holder, R., Sanacora, G., Young, A., Kasper, S., Sulaiman, A., Li, C., Paik, J., Manji, H., Hough, D., Drevets, W., & Singh, J. (2019). Long-term safety of esketamine nasal spray plus oral antidepressant in patients with treatment-resistant depression: SUSTAIN-2 phase 3 study. *European Neuropsychopharmacology*, 29, S44–S45. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2018.11.1016>
 47. Wei, Y., Chang, L., & Hashimoto, K. (2020). A historical review of antidepressant effects of ketamine and its enantiomers. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 190, 172870. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2020.172870>
 48. Whiteford, H. A., Degenhardt, L., Rehm, J., Baxter, A. J., Ferrari, A. J., Erskine, H. E., Charlson, F. J., Norman, R. E., Flaxman, A. D., Johns, N., Burstein, R., Murray, C. J., & Vos, T. (2013). Global burden of disease attributable to mental and substance use disorders: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet*, 382(9904), 1575–1586. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(13\)61611-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(13)61611-6)
 49. Wray, N. H., Schappi, J. M., Singh, H., Senese, N. B., & Rasenick, M. M. (2018). NMDAR-independent, cAMP-dependent antidepressant actions of ketamine. *Molecular Psychiatry*, 24(12), 1833–1843. <https://doi.org/10.1038/s41380-018-0083-8>
 50. Yang, Y., Cui, Y., Sang, K., Dong, Y., Ni, Z., Ma, S., & Hu, H. (2018). Ketamine blocks bursting in the lateral habenula to rapidly relieve depression. *Nature*, 554(7692), 317–322. <https://doi.org/10.1038/nature25509>
 51. Zanos, P., Moaddel, R., Morris, P. J., Riggs, L. M., Highland, J. N., Georgiou, P., Pereira, E. F. R., Albuquerque, E. X., Thomas, C. J., Zarate, C. A., & Gould, T. D. (2018). Ketamine and Ketamine Metabolite Pharmacology: Insights into Therapeutic Mechanisms. *Pharmacological Reviews*, 70(3), 621–660. <https://doi.org/10.1124/pr.117.015198>