



Tesina Diplomado en Neurociencias

Título: Evaluación de la efectividad de la Ketamina como ventana terapéutica para terapias no farmacológicas.

Autora: Mileidy Caraballo García

Tutora: M. Sc. Anette Valdés Virués

Co-tutor: Dr. C. Raúl Mendoza Quiñonez

Año 2018

INTRODUCCIÓN

La depresión en una enfermedad de alta prevalencia que necesita de nuevas alternativas terapéuticas.

La depresión continúa siendo uno de los principales problemas en materia de salud pública a nivel mundial (**Kessler y Bromet, 2013**). Acorde a los datos obtenidos por la OMS, la depresión se considera entre las enfermedades mentales con mayor prevalencia y unido a su curso crónico, constituye una de las primeras causas de discapacidad a nivel mundial que se asocian a un sufrimiento significativo y con un alto índice de morbimortalidad (**World Health Organization, 2012**). Se encuentra en el tercer lugar entre los factores que contribuyen a la carga de enfermedades a nivel mundial y sólo en los Estados Unidos, esta entidad genera gastos de aproximadamente 50 billones de dólares anuales. La prevalencia en nuestro país se encuentra alrededor de un 5.5%, lo que nos sitúa en el tercer país dentro de los países americanos con mayor prevalencia para la enfermedad, solo por delante de los EEUU y Brasil (**WHO, 2012**).

En la actualidad, el tratamiento de la depresión está dominado por la intervención farmacológica y la psicoterapia. Sin embargo, numerosos reportes evidencian que casi todas las variantes de tratamientos actuales presentan una serie de problemas tales como los efectos adversos de los medicamentos, frecuentes recaídas y altos gastos económicos (**Kolar y Kolar, 2016**). Todos estos problemas aumentan la necesidad de desarrollar nuevas alternativas terapéuticas, las cuales puedan constituir tratamientos únicos o como adyuvantes a la terapia convencional (**DeRubeis y cols., 2005**). En nuestro país, este tema resulta de interés por el hecho que aún en la actualidad, el arsenal terapéutico está basado en los medicamentos que pertenecen al grupo de los antidepresivos triciclos, los cuales tienen mayores riesgos de reacciones adversas y de interacciones con otros medicamentos. Aunque, existe un aumento en el uso de nuevos antidepresivos con mayor seguridad y menos riesgo de daño como son aquellos que pertenecen al grupo de los IRSS, estos aún son insuficientes para la práctica médica actual (**Zarragoitia, 2011**).

Por otra parte, un número importante de los pacientes que sufren esta enfermedad no responden a los fármacos convencionales ni a sus combinaciones. A pesar de los recientes avances en el tratamiento de la depresión, solo el 30-40% de los pacientes alcanzan la remisión después del tratamiento inicial. Estos casos son conocidos como depresión resistente al tratamiento. La cual se define como todo paciente que no ha logrado una respuesta terapéutica adecuada después de ser tratados con un fármaco de acción antidepresiva demostrada, en dosis suficientes y durante el tiempo adecuado, de al menos 4 a 6 semana **(Schlaepfer y cols., 2012)**.

Para el tratamiento de depresión resistente, se pueden aplicar diversas estrategias entre las que se encuentran: el cambio de antidepresivos, la combinación de dos antidepresivos diferentes o la potenciación con otros fármacos. Sin embargo, para estos casos también es válido la implementación de estrategias de terapias no farmacológicas que aún necesitan estandarización, debido principalmente, a la falta de investigaciones exhaustivas **(Johnson y cols., 2013; Mi y cols., 2017)**.

Estrategias no farmacológicas para el tratamiento de la Depresión

En la relación a las estrategias no farmacológicas, en las dos últimas décadas se ha experimentado un desarrollo de las técnicas de neuromodulación con diferentes niveles de eficacia acordes a la medicina basada en la evidencia. Una de las estrategias que en la actualidad ha demostrado resultados alentadores ha sido la **Neuro-retroalimentación o Neurofeedback** (NFB, en inglés). Con esta técnica es posible el entrenamiento de un individuo para controlar voluntariamente su actividad cerebral mediante el aporte de información al sujeto sobre el desarrollo del proceso. Esta información sobre la actividad cerebral puede resultar de los parámetros de actividad eléctrica cerebral medidos con EEG (NFB-EEG) o los niveles de la señal BOLD como medida indirecta de activación de áreas neuronales mediante la resonancia magnética funcional (NFB-fMRI) **(Watanabe y cols. , 2017; Yamada y cols. , 2017)**. El NFB-EEG tiene la ventaja de tener mejor resolución temporal, por tanto favorece a que los estímulos para la

retroalimentación tengan los mejores tiempos de contingencia. Por otra parte, los equipos para medir la actividad eléctrica se construyen cada vez con mejores facilidades para realizar estudios ambulatorios a gran escala. En cambio, el NFB-fMRI aporta mejor resolución espacial, por tanto mejor eficiencia.

La Ketamina como ventana terapéutica para el empleo del Neurofeedback.

A pesar de los resultados alentadores del Neurofeedback como alternativa no farmacológica para el tratamiento de la depresión, esta no parece ser una estrategia adecuada para los pacientes en crisis agudas o con ideación suicida. Por otra parte, la efectividad para reducir los síntomas de los antidepresivos de primera línea, como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y los inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina (IRSN), pueden tomar varias semanas lo que los hace poco útiles en situaciones de cuadro agudo severo o de ideación suicida. Por tanto, la posibilidad de utilizar a la ketamina, un agente anestésico con acción rápida sobre los síntomas depresivos, pudiera facilitar la eficacia del Neurofeedback luego de que los síntomas más agudos hayan desaparecido **(Tuck y Ghazali, 2017)**.

La ketamina es un derivado de la fenciclidina y antagonista del receptor NMDA, que ha demostrado un efecto rápido y eficaz ante episodios depresivos a dosis subanestésicas **(Mora y cols., 2017)**. En relación a su mecanismo de acción, su efecto antidepresivo aún está en discusión, pero hay investigaciones que enfatizan en el papel de metabolitos intermediarios como la 2R, 6R-hidroxinortequina (HNK). Se plantea que este metabolito tiene afinidad por los receptores NMDA y AMPA del glutamato. En la medida que crece su interés como fármaco antidepresivo, aparecen más investigaciones que tratan de evaluar su efecto en ensayos clínicos controlados. En una reciente investigación de metanálisis de 7 estudios con 183 pacientes con episodios de Depresión Mayor, se evaluó la efectividad de la ketamina, administrada por vía endovenosa, según la respuesta clínica y la remisión de los síntomas. Se consideró remisión clínica a un puntaje menor de 7 en la escala Hamilton de Depresión (HAM-D) o un puntaje menor 10 para la escala de Montgomery-Åsberg (MADRS). Los resultados

mostraron que la eficacia de la ketamina fue superior a la del tratamiento placebo **(Fond y cols., 2014)**.

La ketamina como posible adyuvantes de otras alternativas terapéuticas

Los efectos beneficiosos de las terapias no farmacológicas tales como el Neurofeedback y la Estimulación Magnética Transcraneal, han sido limitados en el tratamiento de la depresión resistente debido a la falta de hallazgos que sigan los principios de la medicina basada en la evidencia. Sin embargo, hay autores que apuntan a la idea de aprovechar las ventajas de la ketamina como antidepresivo de acción rápida para disminuir la severidad del cuadro clínico y por tanto, constituiría una ventana terapéutica para el mejor aprovechamiento de las técnicas de neurorehabilitación. Existen autores que demuestran que entre los mecanismos de acción de la ketamina relacionados con su acción anti-NMDA, se producen activaciones de múltiples regiones cerebrales frontales, parietales, temporales y límbicas asociadas con un aumento de la señal BOLD cortical en estudios de fMRI, que ocurren 3-5 minutos después del comienzo de la administración de la ketamina. Estas activaciones se plantean que juegan un papel crucial en las redes cortico-límbicas afectadas en la depresión **(Johansen-Berg y cols., 2007)**. Por tanto, la combinación de la ketamina y otras alternativas no farmacológicas pudieran potenciar entre ellas el efecto antidepresivo esperado.

Problema: ¿Es posible aprovechar el efecto antidepresivo rápido de la ketamina para mejorar la efectividad de los tratamientos no farmacológicos en la depresión?

Hipótesis: La combinación de la ketamina y las técnicas de neurorehabilitación podrían ser eficaces para lograr una mayor remisión del cuadro clínico en pacientes con depresión.

OBJETIVOS.

OBJETIVO GENERAL:

Evaluar la eficacia del efecto combinado de la ketamina y el Neurofeedback o la Estimulación Magnética Transcraneal para el tratamiento de la depresión resistente y la ideación suicida.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

1. Evaluar la eficacia de los fármacos de uso frecuente en la práctica clínica para reducir los síntomas de la depresión en una muestra de pacientes cubanos ingresados en el Hospital Psiquiátrico Provincial de Mayabeque “Crisanto Betancourt”.
2. Evaluar la eficacia de la ketamina mediante la comparación de los puntajes en las escalas de la HDRS, la MADRS y la SSI antes y después del tratamiento con la ketamina.
3. Evaluar los efectos secundarios más frecuentes durante el tratamiento con la ketamina.
4. Determinar la duración del efecto antidepresivo de la ketamina.
5. Evaluar la eficacia del Neurofeedback como coadyuvante del tratamiento con ketamina, mediante las escalas de la HDRS, MADRS y SSI, antes y después del tratamiento.

APORTE TEÓRICO Y PRÁCTICO:

Con esta investigación se pretende aportar nuevas alternativas de tratamiento para la Depresión que afecta hoy al 30% de los pacientes con diagnóstico de Depresión. En particular, constituye **la primera investigación que permitirá contar con un protocolo de administración de la ketamina** para el tratamiento de la depresión. La posibilidad de combinar la eficacia de la ketamina con otras terapias no farmacológicas aumenta el interés investigativo de este trabajo.

MATERIALES Y MÉTODOS

Esta investigación constituye un estudio descriptivo de corte transversal con la finalidad de dar respuesta al primer objetivo específico del presente trabajo, que consiste en evaluar la eficacia de los fármacos antidepresivos de uso frecuente en el Hospital Psiquiátrico Provincial de Mayabeque "Crisanto Betancourt". El seguimiento se basará en los cambios en los puntajes de la escala de Hamilton en una muestra de pacientes dividida en 2 grupos: Grupo AD-T (tratados con antidepresivos tricíclicos) y el grupo AS-ISRS (tratados con fármacos del grupo de los Inhibidores Selectivos de la Recaptación de la Serotonina).

Los objetivos específicos del 2 al 4 forman parte de un protocolo mayor que será la base del proyecto "Sistema BCI basado en la decodificación neural del EEG/fMRI" del Centro de Neurociencias de Cuba, que tiene como propósito la búsqueda de nuevos blancos terapéuticos para el tratamiento de la depresión.

Escalas Clínicas aplicadas

Escala de Hamilton para la Depresión (Hamilton Depression Rating Scale, HDRS): consta de 17 ítems que evalúan el perfil sintomatológico y la gravedad del cuadro depresivo. Ha de ser administrada por un clínico. Proporciona una puntuación global de gravedad del cuadro y una puntuación en 3 factores o índices: melancolía, ansiedad y sueño. La puntuación global se obtiene sumando las puntuaciones de cada ítem. Existen distintos puntos de corte o normas de interpretación. Los de Bech (1996) son los siguientes:

0-7: no depresión.

8-12: depresión menor.

13-17: menos que depresión mayor.

18-29: depresión mayor.

30-52 más que depresión mayor

Tratamiento farmacológico de la muestra.

Para el reclutamiento de los pacientes se tuvo en cuenta que estuvieran recibiendo monoterapia con antidepresivos tricíclicos, fundamentalmente la amitriptilina (AD Clásicos) o que estuvieran recibiendo tratamiento con antidepresivos del tipo de Inhibidores Selectivos de la Recaptación de la Serotonina (ISRS), tratados con Sertralina (AD nuevos). En ambos grupos puede existir el efecto de la adición o la potenciación que consiste en aplicar otro medicamento no antidepresivo para aumentar la efectividad en el tratamiento. Este tipo de efecto no se tuvo en cuenta para los análisis posteriores (ver tabla No.2). La combinación de ambos grupos de fármacos se excluyó de la muestra utilizada.

Procesamiento estadístico

Inicialmente se hará un estudio exploratorio para evaluar la normalidad de las variables dependientes y se realizarán t-test para muestras dependientes para evaluar diferencias en las variables demográficas entre los grupos de estudio. Las pruebas de Chi cuadrado se utilizarán para comparar la distribución del sexo entre los grupos. Todos los análisis se harán en el paquete estadístico Statistica v10.0 en soporte Windows, con un nivel de significación de $p < 0.05$. La información se presentará en tablas y gráficos diseñados al efecto, en virtud del tipo y cantidad de variables a representar.

RESULTADOS PRELIMINARES

Se evaluaron 30 pacientes hospitalizados en el Hospital Psiquiátrico Provincial de Mayabeque “Crisanto Betancourt”, en el periodo comprendido entre Diciembre de 2017 al mes de Agosto de 2018. Los diagnósticos fueron realizados por especialistas en Psiquiatría entrenados en el Sistema SCAN. Entre los posibles diagnósticos encontramos: Depresión Mayor 4 (13.33%); Depresión Bipolar 5 (16.66%); Distimia 11 (36.66%); Trastorno Depresivo Recurrente 10 (33.33%). Esta distribución sugiere que el mayor por ciento de los casos tenía niveles bajo síntomas clínicos. La severidad de los síntomas fueron explorados con la escala de Depresión Hamilton. Todos aceptaron y firmaron los términos del consentimiento para realizar el estudio.

Comportamiento sociodemográfico de la muestra de pacientes con diagnóstico de depresión.

La muestra estuvo compuesta por 30 pacientes, divididas en dos grupos según el tipo de tratamiento que recibieron. En el primero, aquellos pacientes que fueron tratados con antidepresivos tricíclicos, fundamentalmente la Amitriptilina con dosis de tratamientos de 100 mg diarios y un segundo grupo de pacientes tratados con antidepresivos del tipo de los Inhibidores Selectivos de la Recaptación de la Serotonina (ISRS), la Sertralina con dosis promedios de 50 mg diarios. Para los siguientes análisis se excluyó un paciente de la muestra total, por recibir tratamiento combinado de ambos tipos de fármacos.

En cuanto a las principales variables demográficas los grupos fueron similares al no existir diferencias significativas entre los grupos en cuanto a edad, sexo, escolaridad y estado civil (tabla No.1). Sin embargo, los pacientes con mayor puntuación en la escala Hamilton en la evaluación inicial fueron a los que se les aplicó el tratamiento con ISRS.

Presencia de efectos adversos según el tipo de tratamiento

Se recogió la cantidad de eventos adversos atendiendo a la gravedad de los síntomas clínicos y se clasificaron según su intensidad en: ausentes, ligeros y moderados a severos. De la muestra total, 14 pacientes (48,27%) no tuvieron

reportes de efectos adversos. En 11 pacientes (36.66%) de la muestra, se reportaron efectos adversos de ligera intensidad (sequedad bucal y constipación) y en 7 pacientes (23.00%) se reportaron efectos adversos de moderados a severos que consistieron fundamentalmente en la presencia de síntomas extrapiramidales de tipo parkinsonismo.

Tabla No.1 Características sociodemográficas de la muestra estudiada

	AD-T	AD-ISRS	P
N	15	14	
Edad (N±SD)	50.7±11.1	46.6±14.5	t=0,96; p=0,338
Sexo	13(92.80 %)	12(80,0%)	Chi ² =1.02; p=0.315
EscolaridadN (%)			
Primaria	2(13.33)	0(0.00)	
Secundaria	6(40.00)	5(35.71)	
Nivel Medio	7(46.70)	8(56.71)	Chi ² =3.12; p=0.372
Nivel Superior	0(00.00)	1(7.14)	
Estado Civil			
Soltero	2(13.33)	16(53.33)	
Casado	7(46.67)	4(28.57)	Chi ² = 4,38; p =0,222
Divorciada	4(13.33)	4(28.57)	
Viudo	6(40.00)	3(21.43)	
Hamilton-inicial (N±SD)	28.8±14.8	16.8±3.20	t=2,936; p=0,002

Fuentes: Historias Clínicas Individuales y cuadernos de recogida de datos clínicos

Al comparar la presencia de efectos adversos en los pacientes que se trataron con antidepresivos tricíclicos con respecto a los tratados con drogas ISRS, se obtuvo que los tres grupos se diferenciaron significativamente en cuanto a la severidad de los efectos adversos reportados (Chi²=22.59; p<0.001). En el gráfico No.1 se puede apreciar que con tratamientos basados con ISRS no se reportan efectos adversos, lo que sugiere mejor adherencia de los pacientes con este grupo de fármacos.

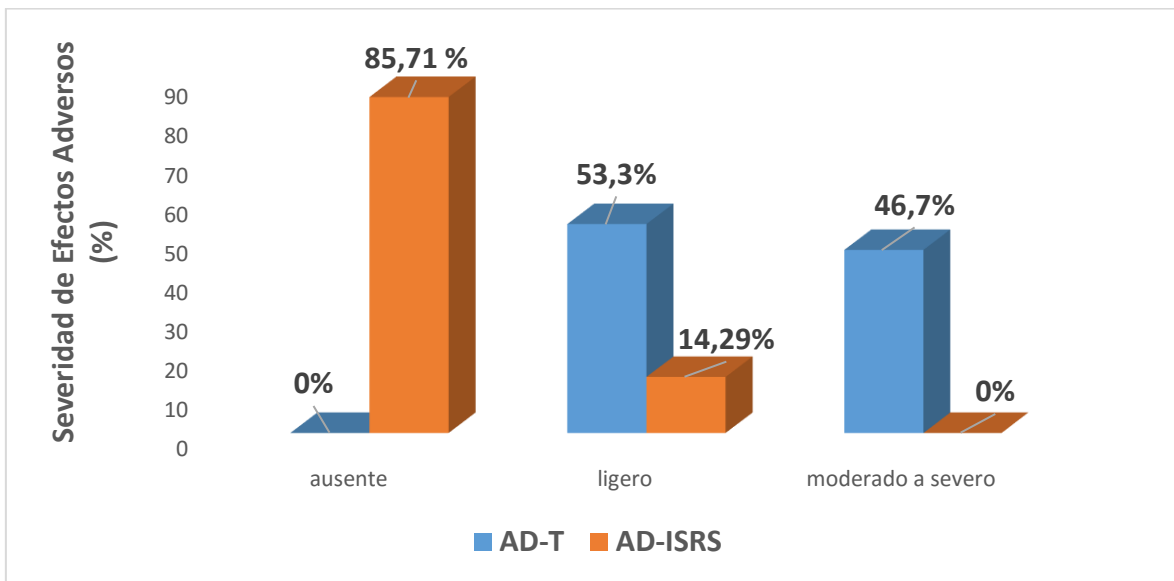


Gráfico No.1 Distribución de la ocurrencia de efectos adversos según el tipo de tratamiento aplicado

Comparación de la eficacia de los antidepresivos para reducir los síntomas clínicos según la escala Hamilton.

Se comparó los puntajes obtenidos con la escala Hamilton antes y después del tratamiento farmacológico en los dos grupos estudiados. Con el análisis de ANOVA para muestras repetidas, se obtuvo una disminución significativa de los síntomas depresivos según la escala Hamilton ($F(1, 26)=6,7684, p=,01511$) en ambos grupos (ver figura No. 2).

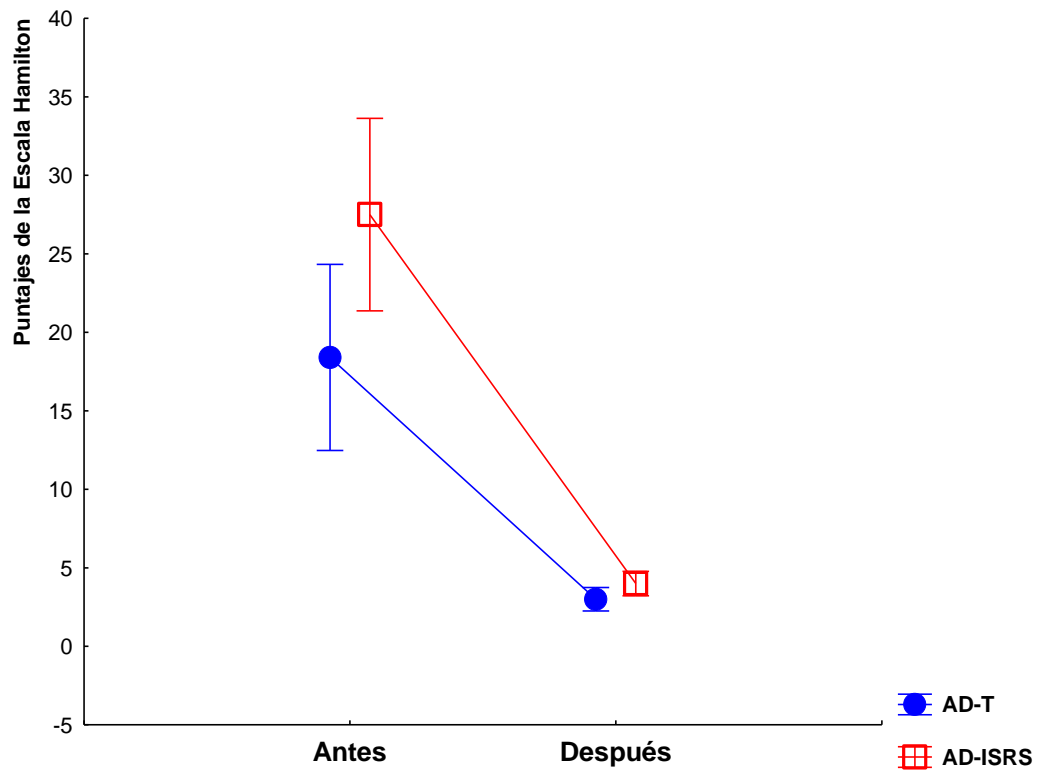


Gráfico No.2 Comparación de los puntajes de la HDRS según el tipo de tratamiento aplicado.

DISCUSIÓN

En el presente trabajo se trabajó en función de cumplimentar el primer objetivo donde se pretende evaluar la eficacia de los fármacos de uso frecuente en la práctica clínica para reducir los síntomas de la depresión en una muestra de pacientes cubanos ingresados en el Hospital Psiquiátrico Provincial de Mayabeque “Crisanto Betancourt”. Como principal resultado se obtuvo que a pesar de que ambos tratamientos fueron eficaces para reducir los síntomas depresivos, el empleo de la Sertralina como ejemplo de los ISRS fue más eficiente al no presentar **efectos** adversos en los pacientes. Estos resultados son consistentes con la mayoría de los trabajos que reportan diferencias entre los antidepresivos triciclos y los de ISRS (**Lawrenson y cols., 2000; MacGillivray y cols., 2003; Qin y cols., 2014**). Es interesante destacar, que a los pacientes incluidos para el tratamiento con ISRS fueron los que tuvieron mayor puntuación en la escala Hamilton antes de comenzar el tratamiento farmacológico, lo que enfatiza la eficacia de los ISRS ante los antidepresivos tricíclicos.

Sin dudas, este resultado nos lleva al debate actual que existe en la literatura sobre los mecanismos de acción de los antidepresivos y la fisiopatología de la enfermedad para la búsqueda de mejores blancos farmacológicos. Por el momento, los objetivos del presente trabajo no está encaminado a dar respuesta al debate, sin embargo se puede afirmar que aquellos fármacos que tengan mayor acción moduladora sobre el déficit serotoninérgico (**Fabbri y cols. , 2014**).

Limitaciones del estudio

Los resultados aquí obtenidos pudieran estar influenciados por la acción de factores tales como el número reducido de la muestra y por otra parte en el análisis estadístico no se tuvo en cuenta la influencia de otras variables tales como las dosis utilizadas de los psicofármacos o la acción potenciadora de otros medicamentos aplicados. No obstante, el presente trabajo se enmarca en un estudio descriptivo preliminar para sentar las bases de un protocolo futuro de ensayo clínico para evaluar la eficacia de la ketamina para el tratamiento de la depresión (ver Anexo 1).

Implicaciones para el próximo estudio

El hallazgo de que los pacientes deprimidos responden mejor con fármacos relacionados con el déficit en la neurotransmisión de circuitos neurales nos permite aseverar que la ketamina puede ser eficaz para el tratamiento de la depresión. La ketamina tiene acción antiglutaminérgica. De hecho, hay pruebas de la eficacia de fármacos como la lamotrigina, en la depresión bipolar, la cual actúa directamente en el sistema glutamatérgico (**Geddes y cols. , 2009**). Además, estudios de modelos en animales sugieren que el antagonismo de los receptores NMDA está asociado a efectos antidepresivos (**Trullas y Skolnick, 1990**) en los animales tratados.

En el protocolo se tendrá en cuenta los aspectos básicos de los ensayos clínicos tales como la aleatoriedad, el manejo del grupo control, sin embargo para maximizar la relevancia clínica de nuestros hallazgos, tendremos en cuenta aspectos importantes que surgieron en la práctica como fueron el manejo de los criterios de remisión clínica y la respuesta, el uso de los instrumentos clinimétricos para examinar los cambios en los puntajes de depresión y la dosificación y vías de administración de los fármacos. Así como utilizar fármacos del tipo del ISRS como controles para evaluar equivalencia, teniendo en cuenta que los fármacos del grupo de los antidepresivos tricíclicos los efectos son menores en comparación con los ISRS.

CONCLUSIONES

Los fármacos del grupo de los ISRS son más eficaces que los antidepresivos tricíclicos para reducir los síntomas de la depresión en una muestra de pacientes cubanos ingresados en el Hospital Psiquiátrico Provincial de Mayabeque “Crisanto Betancourt”.

La escala Hamilton resulta eficaz para evaluar los cambios producidos en el cuadro clínico.

BIBLIOGRAFIA

- DeRubeis, R. J., Hollon, S. D., Amsterdam, J. D., Shelton, R. C., Young, P. R., Salomon, R. M., O'Reardon, J. P., Lovett, M. L., Gladis, M. M., Brown, L. L., Gallop, R. (2005). Cognitive therapy vs medications in the treatment of moderate to severe depression. *Arch Gen Psychiatry*, 62(4), 409-416. doi: 10.1001/archpsyc.62.4.409
- Fabbri, C., Minarini, A., Niitsu, T., Serretti, A. (2014). Understanding the pharmacogenetics of selective serotonin reuptake inhibitors. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 10(8), 1093-1118. doi: 10.1517/17425255.2014.928693
- Fond, G., Loundou, A., Rabu, C., Macgregor, A., Lançon, C., Brittner, M., Micoulaud-Franchi, J.-A., Richieri, R., Courtet, P., Abbar, M. (2014). Ketamine administration in depressive disorders: a systematic review and meta-analysis. *Psychopharmacology*, 231(18), 3663-3676.
- Geddes, J. R., Calabrese, J. R., Goodwin, G. M. (2009). Lamotrigine for treatment of bipolar depression: independent meta-analysis and meta-regression of individual patient data from five randomised trials. *The British Journal of Psychiatry*, 194(1), 4-9.
- Johansen-Berg, H., Gutman, D., Behrens, T., Matthews, P., Rushworth, M., Katz, E., Lozano, A., Mayberg, H. (2007). Anatomical connectivity of the subgenual cingulate region targeted with deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Cerebral cortex*, 18(6), 1374-1383.
- Johnson, K. A., Baig, M., Ramsey, D., Lisanby, S. H., Avery, D., McDonald, W. M., Li, X., Bernhardt, E. R., Haynor, D. R., Holtzheimer, P. E., 3rd, Sackeim, H. A., George, M. S., Nahas, Z. (2013). Prefrontal rTMS for treating depression: location and intensity results from the OPT-TMS multi-site clinical trial. *Brain Stimul*, 6(2), 108-117. doi: 10.1016/j.brs.2012.02.003
- Kessler, R. C., Bromet, E. J. (2013). The epidemiology of depression across cultures. *Annu Rev Public Health*, 34, 119-138. doi: 10.1146/annurev-publhealth-031912-114409

- Kolar, D., Kolar, M. V. (2016). Critical review of available treatment options for treatment refractory depression and anxiety: Clinical and ethical dilemmas. *Med Pregl*, 69(5-6), 171-176.
- Lawrenson, R., Tyrer, F., Newson, R., Farmer, R. (2000). The treatment of depression in UK general practice: selective serotonin reuptake inhibitors and tricyclic antidepressants compared. *Journal of Affective Disorders*, 59(2), 149-157.
- MacGillivray, S., Arroll, B., Hatcher, S., Ogston, S., Reid, I., Sullivan, F., Williams, B., Crombie, I. (2003). Efficacy and tolerability of selective serotonin reuptake inhibitors compared with tricyclic antidepressants in depression treated in primary care: systematic review and meta-analysis. *Bmj*, 326(7397), 1014.
- Mi, Z., Biswas, K., Fairchild, J. K., Davis-Karim, A., Phibbs, C. S., Forman, S. D., Thase, M., Georgette, G., Beale, T., Pittman, D., McNerney, M. W., Rosen, A., Huang, G. D., George, M., Noda, A., Yesavage, J. A. (2017). Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for treatment-resistant major depression (TRMD) Veteran patients: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*, 18(1), 409. doi: 10.1186/s13063-017-2125-y
- Mora, R., López, S., Villar, M., Palmer, R., Rubio, B. (2017). Ketamina en el tratamiento de la ideación suicida asociada a depresión resistente. A propósito de un caso. *Psiquiatría Biológica*, 24(1), 24-27.
- Qin, B., Zhang, Y., Zhou, X., Cheng, P., Liu, Y., Chen, J., Fu, Y., Luo, Q., Xie, P. (2014). Selective serotonin reuptake inhibitors versus tricyclic antidepressants in young patients: a meta-analysis of efficacy and acceptability. *Clin Ther*, 36(7), 1087-1095 e1084. doi: 10.1016/j.clinthera.2014.06.001
- Schlaepfer, T. E., Agren, H., Monteleone, P., Gasto, C., Pitchot, W., Rouillon, F., Nutt, D. J., Kasper, S. (2012). The hidden third: improving outcome in treatment-resistant depression. *J Psychopharmacol*, 26(5), 587-602. doi: 10.1177/0269881111431748
- Trullas, R., Skolnick, P. (1990). Functional antagonists at the NMDA receptor complex exhibit antidepressant actions. *European journal of pharmacology*, 185(1), 1-10.

- Tuck, A. N., Ghazali, D. H. (2017). Ketamine as a Rapid-Acting Antidepressant: Promising Clinical and Basic Research. *American Journal of Psychiatry Residents' Journal*, 12(3), 3-5.
- Watanabe, T., Sasaki, Y., Shibata, K., Kawato, M. (2017). Advances in fMRI Real-Time Neurofeedback. *Trends Cogn Sci*, 21(12), 997-1010. doi: 10.1016/j.tics.2017.09.010
- World Health Organization. (2012). Public health action for the prevention of suicide: a framework.
- Yamada, T., Hashimoto, R.-i., Yahata, N., Ichikawa, N., Yoshihara, Y., Okamoto, Y., Kato, N., Takahashi, H., Kawato, M. (2017). Resting-state functional connectivity-based biomarkers and functional MRI-based neurofeedback for psychiatric disorders: a challenge for developing theranostic biomarkers. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 20(10), 769-781.

ANEXO 1.

El estudio constará de dos fases. En la primera fase se evaluará el efecto de la ketamina para la resolución rápida de los síntomas depresivos. En la segunda se evaluará la eficacia del Neurofeedback en aquellos pacientes con historia de depresión resistente que respondieron al tratamiento con ketamina. Por razones de tiempo para realizar el trabajo, solo expondremos el procedimiento de la primera fase en el protocolo que a continuación presentamos.

Fase 1

Tipo de Ensayo

Se realizará un protocolo de utilización de la Ketamina con un diseño de ensayo clínico controlado, aleatorizado a doble ciegas. Se trabajará con dos grupos, uno experimental y el otro control. En el grupo experimental se aplicará la ketamina y en el grupo control o placebo se administrará el midazolam, la cual es una benzodiazepina y agente anestésico de acción corta con características farmacocinéticas similares a las de la ketamina: inicio de acción rápido y vida media de eliminación corta (Murrrough y cols., 2013).

Universo de estudio

Se incluirán en el estudio a todos los pacientes ingresados en el Hospital “Hermanos Ameijeiras” que tengan diagnóstico presuntivo de depresión resistente a medicamentos, en el periodo comprendido entre Septiembre, 2018 hasta Septiembre del 2019.

Descripción de la muestra:

Los participantes deben cumplir con los siguientes criterios de inclusión.

Criterios de inclusión:

- Pacientes con un rango de edad entre 20 y 55 años de edad.
- Diagnóstico de Depresión según los criterios clasificación del DSM-V.

- Diagnóstico de Depresión Resistente según los criterios establecidos por el grupo de psiquiatras expertos del Hospital Clínico-Quirúrgico “Hermanos Ameijeiras”.

Criterios de exclusión:

- Antecedentes personales de traumatismos craneoencefálicos, epilepsia, enfermedades neurodegenerativas y desórdenes psicóticos.
- No voluntariedad para iniciar o continuar con el estudio
- Presencia de contraindicaciones para el uso de la ketamina.
- Consumo crónico de medicamentos que afecten la vida media de la ketamina en el organismo.
- Identificación de toxicomanía asociada (Ej. Alcoholismo o adicción a otra droga en general).
- Embarazadas
- Uso de algún dispositivo electromagnético como marcapasos cardíaco, implante coclear o clip aneurismático intracraneal metálico.

Criterio de salida

Pacientes que salen del ensayo luego de la inclusión pero que son evaluables

1. En cualquier paciente en tratamiento con alteraciones propias del uso de la ketamina consideradas como efecto adverso de importancia clínica y se determinará su salida del ensayo.

Pacientes que salen del ensayo luego de la inclusión pero que NO son evaluables

1. Por solicitud del paciente de no completar todas las sesiones de tratamiento NO será evaluable.

2. Por otra razón cualquiera que impida el completamiento todas las sesiones propuestas.

Vía de administración, dosis, frecuencia y duración del tratamiento

Para esta investigación se requiere que cada paciente debe estar libre de medicación (período de wash-out) durante al menos 1 semana. En caso de la fluoxetina debe ser al menos 4 semanas (Murroughy cols., 2013).

La administración de los medicamentos se realizará en Servicios de Psiquiatría con una Unidad de Intervención en Crisis (UIC). Los pacientes se dividirán en ambos grupos (experimental y control) de manera aleatoria.

La ketamina será administrada en infusión por vía endovenosa a razón de 0.5mg/Kg, durante 40 minutos (administración lenta). En el caso del midazolam se administrará en una dosis de (0,045 mg/kg) durante 40 minutos. La dosis seleccionada se considera equipotente a 0,5 mg / kg de ketamina (Gross y cols., 1985). La evolución clínica se realizará por un psiquiatra a las 24, 48, 72 horas, los 7 días y el mes después de la administración de los medicamentos. La presentación de la ketamina será en bulbo de 10 mg/20 ml en forma clorhidrato en solución, ligeramente ácido en medio isotónico con cloruro de sodio. En el caso del midazolam se presenta en ampollitas de 10mg/2ml.

Debe realizarse en presencia de un especialista en anestesia para evitar los riesgos de sedación profunda. La administración debe realizarse en condiciones de máxima medida de seguridad según los protocolos de procedimiento de las UTI, consistente en el monitoreo de la frecuencia cardiaca, tensión arterial e índice de oxigenación periférico. El tratamiento para los efectos adversos será responsabilidad del especialista en anestesiología y se deberá cuidar por el mantenimiento de la vía aérea y el control de los parámetros cardiovasculares. Control de eventos adversos que pueden presentarse y métodos para registrarlos.

Los efectos adversos más frecuentes asociados al tratamiento son: disociación, experiencias extracorpóreas, alucinaciones, delirios, confusión, HTA, taquicardia, hiperactividad muscular, mioclonías, fasciculaciones, sueños vívidos. Los efectos ocasionales serían la hipotensión, arritmias, depresión respiratoria, vómitos y laringoespasmos.

Criterios de evaluación de la respuesta al tratamiento:

Respuesta: es el punto en el que se inicia la remisión parcial, como consecuencia de un tratamiento. Típicamente se define como una disminución de más del 50% de la puntuación base en una escala estandarizada. Puede ser:

- Satisfactoria (S): Se constata la remisión de los síntomas depresivos cuando se obtenga una reducción en el puntaje global de la escala de Hamilton en un 50% con respecto al puntaje inicial.
- No satisfactoria (NS): No cumple con los criterios anteriores

Tratamiento estadístico

Número de sujetos planeados.

El total de la muestra seleccionada será subdivididos en 2 grupos; el tamaño muestral no responde a ningún cálculo estadístico y pretende obtener elementos básicos sobre la eficacia de la ketamina para la reducción rápida de los síntomas depresivos en una UIC, como preámbulo para el desarrollo de un estudio con un tamaño muestral mayor, a definir en un plazo de 1 año.

Plan de análisis estadístico

Se utilizará básicamente métodos no paramétricos de comparación de muestras dependientes e independientes (Wilcoxon y U de Mann Whitney, con $\alpha = 0.05$) en las comparaciones intragrupal se utilizará el test de Wilcoxon para series pares; mientras que el test U de Mann-Whitney para las comparaciones entre los grupos.