

Universidad Internacional de La Rioja
Facultad de Ciencias de la Salud

Grado en Psicología

**EFICACIA DE LA KETAMINA EN EL
TRATAMIENTO DE LA DEPRESIÓN CON
ALTO RIESGO SUICIDA:
REVISIÓN SISTEMÁTICA**

Trabajo fin de estudio presentado por:	ALEXANDRA FODOR
Modalidad:	Revisión Sistemática
Director/a:	EDUARDO GARCÍA LAREDO
Fecha:	23.03.2025

Resumen

Este trabajo presenta una revisión sistemática destinada a evaluar la eficacia y seguridad de la ketamina en el tratamiento de la depresión resistente con alto riesgo de ideación suicida. Se llevó a cabo una búsqueda en PubMed entre 2014 y 2024, seleccionando 35 ensayos clínicos que compararon ketamina o esketamina (vías intravenosa, intranasal u oral) frente a placebo, midazolam u otros antidepresivos. Se extrajeron datos sobre remisión de ideación suicida, duración del efecto y eventos adversos. Los hallazgos muestran un inicio ultrarrápido de acción (24–72 h) y tasas de remisión superiores al 60 % en protocolos IV e intranasal, aunque sin mantenimiento el beneficio disminuye en 1–4 semanas. Los efectos adversos fueron leves y transitorios. Se concluye que la ketamina es una intervención eficaz a corto plazo y se recomienda ampliar estudios multicéntricos y diseñar protocolos integrados de preparación e integración psicoterapéutica.

Palabras clave: ketamina, depresión, ideación suicida, revisión sistemática

Abstract

This systematic review aimed to assess the efficacy and safety of ketamine in treating treatment-resistant depression with high risk of suicidal ideation. A PubMed search from 2014 to 2024 identified 35 clinical trials comparing ketamine or esketamine (intravenous, intranasal, or oral routes) against placebo, midazolam, or other antidepressants. Data were extracted on suicidal ideation remission, duration of effect, and adverse events. Findings demonstrate an ultra-rapid onset of action (24–72 h) and remission rates exceeding 60 % in IV and intranasal protocols, although benefits wane within 1–4 weeks without maintenance. Adverse events were generally mild and transient. We conclude that ketamine is an effective short-term intervention for high-risk patients and recommend further multicenter studies and the development of integrated preparation and psychotherapy-assisted protocols.

Keywords: ketamine, treatment-resistant depression, suicidal ideation, systematic review

Índice de contenidos

Table des matières

1. Introducción	6
1.1. PSICOTRÓPICOS	6
1.2. DEPRESIÓN	9
1.3. TRATAMIENTO DE LA DEPRESIÓN CON ALTO RIESGO SUICIDA	11
1.4. KETAMINA Y DEPRESIÓN CON ALTO RIESGO SUICIDA	13
1.1.1. Justificación	16
2. Marco metodológico	16
2.1. Objetivos.....	16
2.2. Metodología	17
2.3. Estrategia de búsqueda	17
2.4. Criterios de inclusión/exclusión	18
2.5. Diagrama de flujo	19
3. Resultados	38
4. Conclusiones.....	43
4.1. Limitaciones.....	45
4.2. Prospectiva	47
Referencias bibliográficas.....	48

Índice de figuras

<i>Figura 1: Mecanismo de acción de la Ketamina</i>	8
---	---

Índice de tablas

Tabla 1: Criterios diagnósticos DSM-5-TR (APA, 2022) y la CIE-11 (OMS, 2024) para diagnóstico de trastorno depresivo mayor	9
Tabla 2: Criterios de inclusión y exclusión de la revisión sistemática	18
Tabla 3. Documentos finales obtenidos en la búsqueda sistemática.....	20

1. Introducción

1.1. PSICOTRÓPICOS

Los psicotrópicos son sustancias que actúan sobre el sistema nervioso central (SNC), modulando la actividad neuronal y produciendo cambios en la cognición, el estado de ánimo y/o el comportamiento (Organización Mundial de la Salud [OMS], 2019). Estos compuestos pueden alterar la neurotransmisión al influir en la liberación, captación o degradación de neurotransmisores como la serotonina, la dopamina, la noradrenalina y el ácido gamma-aminobutírico (GABA) (Leucht et al. 2024).

Desde un punto de vista neurobiológico, los psicotrópicos pueden clasificarse según su mecanismo de acción. Por ejemplo, los mecanismos antidepresivos inhiben la recaptación de serotonina y/o noradrenalina, aumentando su disponibilidad en la sinapsis, mientras que los antipsicóticos bloquean receptores de dopamina D2, modulando síntomas psicóticos en trastornos como la esquizofrenia. Los ansiolíticos suelen potenciar la acción del GABA, el principal neurotransmisor inhibitorio del SNC, induciendo un efecto sedante o hipnótico (Química.es, 2024).

A lo largo de la historia, diversas culturas han utilizado compuestos de origen natural o sintético con propósitos terapéuticos o rituales. Sin embargo, fue a mediados del siglo XX, en un contexto de expansión de la medicina moderna y de la neurociencia, cuando la psicofarmacología experimentó un avance significativo. Este progreso estuvo impulsado por el desarrollo de la industria farmacéutica, la necesidad urgente de tratar los trastornos mentales de forma más eficaz, y los avances en neurociencia y química orgánica que permitieron aislar y sintetizar principios activos con precisión. Como resultado, se lograron desarrollar y clasificar múltiples agentes psicotrópicos en grupos terapéuticos bien definidos, tales como antidepresivos, antipsicóticos, ansiolíticos y estabilizadores del estado de ánimo (Leucht et al., 2024).

Los psicotrópicos pueden tener un uso clínico en el tratamiento de diversos trastornos psiquiátricos, incluyendo la depresión mayor, la esquizofrenia y los trastornos de ansiedad. Sin embargo, su eficacia y tolerabilidad varían ampliamente. Un ejemplo ilustrativo es el de los antidepresivos tradicionales, como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), que pueden tardar varias semanas en producir efectos clínicamente significativos. En contraste, fármacos como la ketamina, que actúan a nivel del receptor NMDA, han mostrado un inicio de acción mucho más rápido en el alivio de síntomas depresivos y suicidas, lo que ha generado un creciente interés en su uso clínico (Leucht et al., 2024).

Con todo, no se puede ignorar el hecho de que la elección del fármaco psicotrópico adecuado depende de múltiples factores, entre ellos la naturaleza del trastorno, las características individuales del paciente y la presencia de comorbilidades médicas o psiquiátricas. Además, los aspectos éticos y de seguridad juegan un papel fundamental en la prescripción de estos fármacos, ya que su uso puede implicar efectos adversos a corto y largo plazo. Por ello, la investigación actual no solo se centra en la eficacia y velocidad de acción de los psicotrópicos, sino también en su perfil de seguridad, con especial atención a aspectos como la dependencia, la tolerancia y el riesgo de efectos adversos severos (Leucht et al., 2024).

PSICOTRÓPICOS Y PRÁCTICA CLÍNICA

El uso de **fármacos psicotrópicos** en la práctica clínica se fundamenta en su eficacia para reducir los síntomas y mejorar la calidad de vida de los pacientes con trastornos mentales, tal como lo respaldan múltiples estudios controlados y metaanálisis (World Health Organization [WHO], 2019; Reiff et al., 2020). En la mayoría de los protocolos de tratamiento, la farmacoterapia psicotrópica se combina con intervenciones psicoterapéuticas y psicoeducativas, lo que permite abordar de forma integral las necesidades del paciente, optimizar los resultados terapéuticos y reducir el riesgo de recaídas (American Psychiatric Association, 2018). Los argumentos que defienden su uso se basan, principalmente, en su efectividad clínica contrastada (Leucht et al., 2024; Reiff et al., 2020) y en su capacidad para estabilizar síntomas en fases agudas o de urgencia terapéutica (Krystal et al., 2024; McIntyre et al., 2021).

Dentro de este enfoque, y como ya se había comentado, la elección del fármaco se realiza considerando factores como la gravedad de los síntomas, la respuesta previa a otros tratamientos y la presencia de comorbilidades médicas o psiquiátricas (Reiff et al., 2020). En este sentido, en el tratamiento de la depresión resistente, la ketamina ha emergido como una alternativa prometedora debido a su rápido inicio de acción, en contraste con los antidepresivos convencionales, que pueden tardar semanas en mostrar efectos clínicos significativos (Krystal et al. 2024).

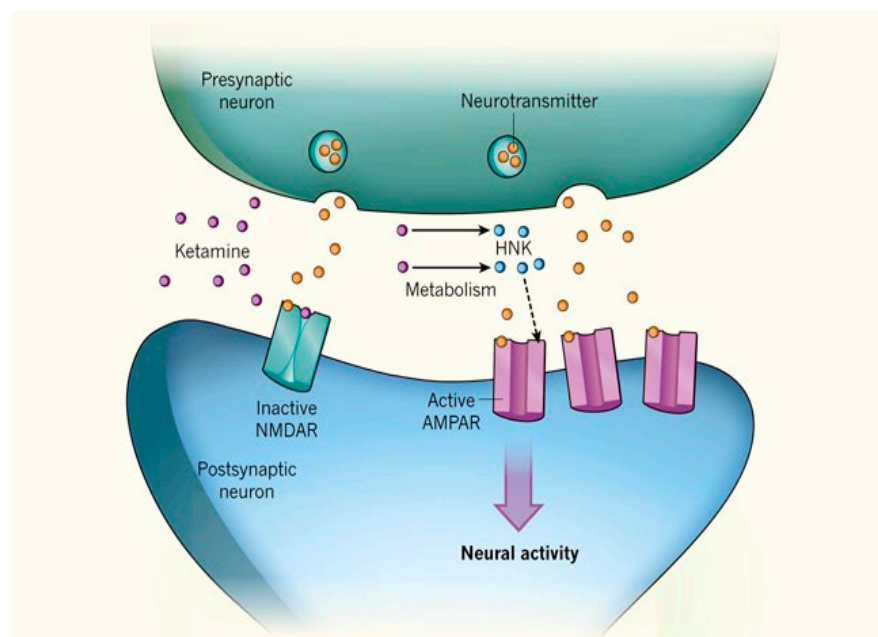
La supervisión médica y la monitorización continua son esenciales en el empleo de psicotrópicos, ya que permiten ajustar las dosis y minimizar efectos adversos frecuentes, como sedación, alteraciones cardiovasculares o cambios en la conducta (WHO, 2019). Además, la adherencia al tratamiento puede verse comprometida por factores como la estigmatización social o la aparición de efectos secundarios adversos, lo que resalta la importancia de intervenciones de apoyo y seguimiento periódico (American Psychiatric Association, 2018).

En este contexto, los avances en la comprensión de los mecanismos neurobiológicos de la depresión, especialmente del sistema glutamatérgico y del receptor NMDA, han impulsado la exploración de fármacos con mecanismos de acción innovadores y perfiles de seguridad más favorables (Krystal et al., 2024; McIntyre et al., 2021). Un caso destacado es la ketamina, que ha demostrado ser una opción eficaz en situaciones de alta urgencia terapéutica, especialmente en pacientes con ideación suicida aguda, donde su administración en dosis subanestésicas ha mostrado un efecto antidepresivo rápido y sostenido (Krystal et al., 2024).

KETAMINA

La ketamina es un fármaco desarrollado inicialmente como anestésico general de corta duración. Fue sintetizada por primera vez en 1962 y aprobada para uso clínico en humanos en 1970, siendo ampliamente utilizada en intervenciones quirúrgicas y en medicina veterinaria, especialmente en contextos bélicos como la Guerra de Vietnam. Pertenece a la familia de los antagonistas del receptor N-metil-D-aspartato (NMDA), un subtipo de receptor glutamatérgico implicado en la modulación de la neurotransmisión excitatoria. Su mecanismo de acción, basado en la inhibición parcial del receptor NMDA, modula la liberación de glutamato y produce efectos disociativos, analgésicos y sedantes (Berman et al., 2000; McIntyre et al., 2021).

Figura 1: Mecanismo de acción de la Ketamina



Fuente: Malinow R. (2016). Depression: Ketamine steps out of the darkness. *Nature*, 533(7604), 477–478. <https://doi.org/10.1038/nature17897>

En los últimos años, la ketamina ha cobrado un interés creciente en la psiquiatría debido a su eficacia en el tratamiento de la depresión resistente y la ideación suicida (Alnefeesi et al., 2022). A diferencia de la mayoría de los antidepresivos convencionales, que requieren varias semanas para ejercer su acción terapéutica, la ketamina ha demostrado un inicio de efecto rápido, con mejoría de los síntomas depresivos en cuestión de horas o pocos días (Smith-Apeldoorn et al., 2022). Este efecto ha generado gran interés en contextos clínicos donde es crítico frenar el deterioro de los pacientes con riesgo suicida elevado, como en unidades de urgencias psiquiátricas y hospitales de día (McIntyre et al., 2021).

La vía de administración más estudiada en el contexto psiquiátrico es la intravenosa, aunque también se han desarrollado formulaciones intranasales y orales. En este sentido, la esketamina, el enantiómero S de la ketamina, ha sido aprobada en varios países para la depresión resistente mediante administración intranasal, lo que ha facilitado su uso ambulatorio en entornos controlados (Smith-Apeldoorn et al., 2022).

PROBLEMÁTICA VINCULADA SU USO EN CLÍNICA

No obstante, el perfil de seguridad de la ketamina requiere precauciones, ya que su uso continuado o descontrolado se asocia con efectos adversos significativos, incluyendo síntomas disociativos, alteraciones perceptivas y complicaciones a nivel urológico, como la cistitis intersticial (Jelen et al., 2024). Asimismo, su empleo en psiquiatría implica un seguimiento médico estrecho para monitorizar la respuesta y minimizar el riesgo de abuso, especialmente en pacientes con antecedentes de dependencia a sustancias (Freind et al., 2024).

Para abordar estos desafíos, se han desarrollado protocolos clínicos específicos¹, como los establecidos por la *American Psychiatric Association* y el *Royal College of Psychiatrists*, los cuales recomiendan la administración en centros especializados con supervisión médica constante, combinada con un abordaje psicoterapéutico estructurado para maximizar la eficacia y reducir los riesgos asociados (Jelen et al., 2024).¹

A pesar de estas limitaciones, el uso de la ketamina en psiquiatría sigue expandiéndose, con guías clínicas en desarrollo, como las elaboradas por la *American Psychiatric Association* y el *Royal College of Psychiatrists* (Jelen et al., 2024), y un creciente cuerpo de evidencia que respalda su papel en el manejo de la depresión resistente y la prevención del suicidio. Ensayos clínicos recientes han mostrado que la ketamina puede ser efectiva en poblaciones específicas, como pacientes con depresión mayor refractaria, trastorno bipolar y síntomas suicidas agudos (McIntyre et al., 2021; Smith-Apeldoorn et al., 2022). Por tanto, aunque su uso aún se encuentra en fase de consolidación, la ketamina podría representar un avance significativo en el tratamiento de los trastornos afectivos severos.

1.2. DEPRESIÓN

La depresión es un trastorno del estado de ánimo caracterizado por tristeza persistente, pérdida de interés o capacidad de disfrute y una amplia variedad de síntomas cognitivos y físicos, incluyendo fatiga, dificultad para concentrarse, alteraciones del sueño, cambios en el apetito y pensamientos recurrentes de desesperanza o muerte (*American Psychiatric Association [APA], 2018*).

Según los criterios diagnósticos establecidos en la *DSM-5-TR* y la *CIE-11*, para que el diagnóstico de trastorno depresivo mayor sea válido, deben presentarse al menos cinco de los siguientes síntomas recogidos en la **Tabla 1** durante un período mínimo de dos semanas, incluyendo obligatoriamente ánimo depresivo o anhedonia (*APA, 2022; Organización Mundial de la Salud [OMS], 2024*):

Tabla 1: Criterios diagnósticos DSM-5-TR (APA, 2022) y la CIE-11 (OMS, 2024) para diagnóstico de trastorno depresivo mayor

Estado de ánimo deprimido la mayor parte del día, casi todos los días.
Disminución marcada del interés o placer en casi todas las actividades.
Cambios significativos en el peso o el apetito.
Insomnio o hipersomnia.
Agitación o enlentecimiento psicomotor observable por otros.
Fatiga o pérdida de energía.
Sentimientos de inutilidad o culpa excesiva.
Dificultad para concentrarse o tomar decisiones.
Pensamientos recurrentes de muerte, ideación suicida o intentos de suicidio.

Epidemiología

¹ Protocolos clínicos consultados:

American Psychiatric Association. Guidelines on Ketamine Use for Depression. Disponible en: <https://www.ketamind.co.za/wp-content/uploads/2021/06/American-Psychiatric-Association-Guidelines-on-Ketamine-use-for-Depression.pdf>

Royal College of Psychiatrists. Statement on Ketamine to Treat Depression. Disponible en: https://www.rcpsych.ac.uk/docs/default-source/about-us/who-we-are/ect-committee/ectcommittee-ketamine-to-treat-depression-statement-feb17.pdf?sfvrsn=db4e7a95_6

A nivel mundial, la depresión se ha consolidado como una de las principales causas de discapacidad, con repercusiones significativas en la funcionalidad social, familiar y laboral. Se estima que afecta a más de 280 millones de personas y representa una de las condiciones psiquiátricas con mayor carga de enfermedad según la OMS (2023). Su impacto no solo compromete la calidad de vida del paciente, sino que también incrementa el riesgo de suicidio, especialmente cuando los síntomas no son atendidos de manera oportuna o cuando la respuesta al tratamiento es deficiente (Su et al., 2023).

ETIOLOGÍA

La etiología de la depresión es compleja e involucra la interacción de factores genéticos, neuroquímicos y ambientales. Una de las hipótesis más estudiadas es la disfunción en la neurotransmisión monoaminérgica, en particular los déficits en serotonina, noradrenalina y dopamina, lo que ha fundamentado el uso de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y otros antidepresivos como tratamiento estándar (Cui et al., 2024). Sin embargo, la depresión no responde de manera homogénea a estos tratamientos; se estima que aproximadamente un 30-40% de los pacientes presentan depresión resistente y requieren estrategias terapéuticas adicionales (Njenga et al., 2024).

Este escenario ha impulsado la investigación de **nuevas estrategias terapéuticas** con mecanismos de acción distintos y de acción más rápida, como la ketamina, los moduladores glutamatérgicos y las terapias neuroestimuladoras, que han mostrado beneficios en casos de depresión grave o resistente (McIntyre et al., 2021; Njenga et al., 2024). La integración de estos tratamientos emergentes en la práctica clínica sigue siendo un desafío, pero representan una alternativa prometedora para pacientes en quienes los tratamientos convencionales han fracasado.

DEPRESIÓN Y SUICIDIO

Si bien el suicidio es un acto complejo y multifactorial, la depresión constituye el principal factor de riesgo de suicidio a nivel mundial, hasta el punto de que se estima que entre el 40% y el 60% de las muertes por suicidio están asociadas a algún tipo de episodio depresivo (World Health Organization [WHO], 2020). Los individuos que padecen este trastorno pueden experimentar desesperanza persistente, sentimientos de inutilidad y aislamiento social, factores que, en casos extremos, contribuyen al desarrollo de ideación y planeación suicida. La vivencia de un sufrimiento intenso y la percepción de no encontrar una salida refuerzan la probabilidad de conductas autolesivas, especialmente cuando no se recibe un tratamiento adecuado (Li et al., 2022).

En el **ámbito clínico**, la detección temprana de la ideación suicida es crucial para prevenir la progresión hacia intentos de suicidio o desenlaces fatales. Los profesionales de la salud mental evalúan diversos factores precipitantes, como antecedentes de trauma, pérdidas significativas o cambios vitales abruptos, que pueden exacerbar la sintomatología depresiva y aumentar el riesgo suicida (American Psychiatric Association [APA], 2018). Además, ciertos subtipos de depresión, como la depresión mayor con síntomas psicóticos, desesperanza extrema o sentimientos intensos de culpa han sido identificados como marcadores clínicos de mayor vulnerabilidad al suicidio (Nikayin & Sanacora, 2021). Sin embargo, la expresión de este riesgo no se limita exclusivamente a casos clínicamente severos; incluso síntomas

aparentemente moderados, combinados con un ambiente sociofamiliar adverso, pueden desencadenar ideación suicida de forma imprevista (Li et al., 2022).

Desde una **perspectiva neurobiológica**, el vínculo entre depresión y suicidio involucra alteraciones neuroquímicas y hormonales que afectan el control de impulsos, la toma de decisiones y la regulación emocional. Múltiples estudios han evidenciado que niveles reducidos de serotonina en el sistema nervioso central se asocian con un aumento en el riesgo de suicidio, debido a su impacto en la resiliencia al estrés y la capacidad de afrontamiento ante situaciones adversas (Mann, 2019). No obstante, el suicidio no puede atribuirse exclusivamente a desajustes neuroquímicos; existen factores psicosociales adicionales, como la falta de redes de apoyo, el abuso de sustancias y la presencia de trastornos de personalidad, que aumentan la vulnerabilidad del paciente a la conducta suicida (Li et al., 2022).

Dada la complejidad y variabilidad de los **factores que intervienen en la conducta suicida**, las estrategias de intervención requieren un enfoque multidisciplinar. La combinación de tratamiento farmacológico, psicoterapia individual o grupal y estrategias de rehabilitación comunitaria ha mostrado eficacia en la reducción de los síntomas depresivos y, sobre todo, en la prevención de intentos de suicidio (Nikayin & Sanacora, 2021). A pesar de estos enfoques, un porcentaje significativo de pacientes no responde a los antidepresivos convencionales o experimenta una progresión rápida de los síntomas, lo que aumenta el riesgo de desenlaces fatales.

Este escenario ha impulsado la exploración de nuevas opciones terapéuticas que actúen de forma más rápida y eficaz en la reducción del riesgo suicida. En este contexto, la ketamina y su derivado esketamina han surgido como alternativas prometedoras debido a su inicio de acción rápido y su efecto sostenido sobre la sintomatología depresiva y la ideación suicida (Nikayin & Sanacora, 2021). Ensayos clínicos han evidenciado que la administración de dosis subanestésicas de ketamina puede inducir una mejora significativa de los síntomas en cuestión de horas, proporcionando un margen crítico para la implementación de estrategias terapéuticas adicionales en pacientes con riesgo inminente de suicidio (Li et al., 2022).

1.3. TRATAMIENTO DE LA DEPRESIÓN CON ALTO RIESGO SUICIDA

El abordaje terapéutico de la depresión en pacientes con elevado riesgo suicida requiere intervenciones rápidas e intensivas, con el objetivo de reducir la letalidad de las conductas autolesivas en el menor tiempo posible. La pauta de tratamiento inicial suele combinar farmacoterapia, psicoterapia y medidas de soporte sociofamiliar, con el fin de proporcionar estabilidad y reducir factores precipitantes del riesgo suicida (Hofmann et al., 2017). La selección del antidepresivo adecuado en estos casos se basa en la rapidez de acción y seguridad, priorizando compuestos con bajo potencial de toxicidad en caso de sobredosis (Mann, 2019).

INTERVENCIONES FARMACOLÓGICAS Y PSICOTERAPÉUTICAS EN LA DEPRESIÓN CON ALTO RIESGO SUICIDA

En la práctica clínica, **los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)** siguen siendo el tratamiento de primera línea para la depresión moderada o grave, debido a

su perfil de seguridad favorable y a su eficacia probada en la reducción de síntomas depresivos (Hofmann et al., 2017). No obstante, su efecto antidepresivo puede tardar varias semanas en manifestarse, lo que supone un reto en pacientes con ideación suicida aguda, quienes requieren intervenciones con efectos más inmediatos (Zhao et al., 2023).

Dado el riesgo de desenlace fatal en pacientes con suicidalidad inminente, se recurre a la hospitalización o al ingreso en unidades especializadas, donde se realiza una supervisión estrecha de la medicación, evaluación continuada del estado mental y acceso a intervenciones de crisis (Hofmann et al., 2017). En estos entornos, la administración de fármacos de acción rápida, como la ketamina y la esketamina, ha mostrado ser una alternativa viable, logrando una reducción significativa de la ideación suicida en pocas horas (Nikayin & Sanacora, 2021).

Simultáneamente, la **psicoterapia** desempeña un papel clave en la reducción del riesgo suicida. Diversas estrategias han demostrado ser eficaces, incluyendo:

- Terapia cognitivo-conductual (TCC): centrada en la identificación y modificación de pensamientos disfuncionales asociados a la desesperanza y la ideación suicida.
- Terapia dialéctico-conductual (TDC): efectiva en pacientes con elevada impulsividad y problemas de regulación emocional.
- Terapias basadas en la mentalización: utilizadas en casos de depresión resistente con dificultades en la gestión de emociones interpersonales.

Estas terapias han mostrado una reducción significativa en la ideación suicida y mejoras en la regulación emocional, aunque su efecto puede requerir tiempo. Por ello, deben combinarse con estrategias farmacológicas y de contención inmediata que protejan al paciente en las fases críticas del trastorno (Zhao et al., 2023).

A pesar de los avances en el tratamiento de la depresión con alto riesgo suicida, persisten limitaciones en la respuesta clínica de algunos pacientes, lo que resalta la necesidad de seguir investigando enfoques innovadores, incluyendo nuevas formulaciones farmacológicas y esquemas de intervención interdisciplinarios (Nikayin & Sanacora, 2021).

MANEJO DE LA URGENCIA Y LA RESISTENCIA TERAPÉUTICA EN DEPRESIÓN CON ALTO RIESGO SUICIDA

Una proporción considerable de pacientes afectados de depresión mayor no experimenta una respuesta adecuada con los antidepresivos tradicionales, ya sea por tolerancia insuficiente o por resistencia farmacológica, definida como la ausencia de mejoría tras al menos dos ensayos adecuados con distintos antidepresivos de diferente clase (Rhee et al., 2022). Se estima que entre el 30% y el 50% de los pacientes con depresión mayor presentan resistencia al tratamiento, lo que aumenta el riesgo de cronicidad y de conducta suicida en estos casos (Mann et al., 2023).

En las últimas décadas, se han investigado nuevas estrategias terapéuticas que buscan actuar rápidamente sobre la ideación suicida, proporcionando alternativas viables en escenarios donde la urgencia terapéutica es máxima. Fármacos como la ketamina y la esketamina han demostrado ser opciones de rescate altamente efectivas en depresión resistente y en crisis suicidas inminentes, con un inicio de acción mucho más rápido que los antidepresivos convencionales (Rhee et al., 2022).

Además de su uso en casos refractarios de **depresión psicótica** o de difícil control, la TEC y otras técnicas de estimulación cerebral profunda (ECP) han sido propuestas como tratamientos adicionales en contextos en los que el paciente no responde a terapias estándar

y presenta un alto riesgo suicida. Sin embargo, el costo, la complejidad y la disponibilidad de estos procedimientos pueden restringir su aplicación sistemática, limitándolos a entornos especializados y a centros con infraestructura avanzada (Mann et al., 2023).

SEGUIMIENTO Y PREVENCIÓN DE RECAÍDAS

Dada la naturaleza cíclica de la depresión y la posibilidad de recurrencia del riesgo suicida, es fundamental implementar un plan de seguimiento continuo, que incluya revisiones psiquiátricas periódicas y el fortalecimiento de la red de apoyo familiar y social (Moriarty et al., 2022). Un elemento crucial es la educación del paciente y su entorno acerca de la identificación temprana de señales de alerta, como el aumento repentino de la desesperanza, la disminución abrupta de la comunicación o cambios en el patrón del sueño y la alimentación (Buckman et al., 2018).

El seguimiento debe contemplar la reevaluación periódica de la eficacia y tolerabilidad del tratamiento, permitiendo ajustes en la estrategia farmacológica o psicoterapéutica cuando sea necesario (Moriarty et al., 2022). En casos de riesgo persistente, pueden incorporarse medidas adicionales como programas de prevención del suicidio a través de líneas telefónicas de ayuda, visitas domiciliarias y aplicaciones de monitoreo remoto, que faciliten la comunicación con los profesionales de salud mental (World Health Organization [WHO], 2019). Si bien estas estrategias no sustituyen la intervención médica, han demostrado un impacto positivo en la reducción del riesgo de recaídas y crisis agudas (Buckman et al., 2018).

El manejo óptimo de la depresión con alto riesgo suicida requiere un enfoque multidisciplinar y flexible, que combine tratamiento farmacológico de base, intervenciones de acción rápida en situaciones críticas y un sistema de soporte a largo plazo. En este contexto, la introducción de nuevas opciones terapéuticas, como la ketamina, ha abierto una alternativa prometedora para estabilizar a los pacientes en crisis, mejorando la eficacia del tratamiento en casos donde los abordajes convencionales pueden resultar insuficientes (Moriarty et al., 2022).

1.4. KETAMINA Y DEPRESIÓN CON ALTO RIESGO SUICIDA

El creciente interés en la ketamina como estrategia terapéutica de urgencia se debe en gran parte a su capacidad para atenuar rápidamente los síntomas depresivos y reducir la ideación suicida. A diferencia de los antidepresivos tradicionales, cuyo efecto clínico puede tardar semanas en manifestarse, la ketamina ha demostrado una mejoría significativa del estado de ánimo en cuestión de horas o pocos días, lo que proporciona una ventana terapéutica crítica para estabilizar a pacientes con riesgo suicida inminente (Nikolin et al., 2023).

Estudios recientes han confirmado que la ketamina intravenosa y su formulación intranasal, logran una reducción rápida y sostenida de la sintomatología depresiva y la ideación suicida en pacientes con depresión resistente al tratamiento (Mann et al., 2023). Estos hallazgos han llevado a su incorporación en protocolos de intervención en crisis, en los cuales se combina con supervisión médica estricta y abordajes psicoterapéuticos estructurados.

MECANISMOS DE ACCIÓN Y SEGURIDAD DE LA KETAMINA RELACIONADOS CON LA CONDUCTA SUICIDA

El principal blanco de la ketamina es el receptor N-metil-D-aspartato (NMDA), asociado al glutamato, uno de los neurotransmisores excitatorios más relevantes en la plasticidad sináptica y la modulación emocional. Al bloquear parcialmente dicho receptor, la ketamina desencadena una cascada de eventos neuroquímicos, que incluyen un aumento en la liberación de glutamato y la activación de vías intracelulares relacionadas con la neuroplasticidad (Nikolin et al., 2023). Uno de los mecanismos clave es el aumento de la producción de factores neurotróficos, como el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), el cual favorece la formación de nuevas sinapsis en áreas cerebrales críticas, especialmente en la corteza prefrontal y el hipocampo (Berman et al., 2000; Zarate et al., 2006). Estos cambios neuroplásticos podrían contribuir a la rápida reducción de la desesperanza y al aumento de la motivación, factores fundamentales en la interrupción de la ideación suicida (Nikolin et al., 2023).

Además, la ketamina modula circuitos cerebrales implicados en la respuesta al estrés y en el procesamiento de la recompensa, facilitando una disminución de la rumiación negativa y de la activación de vías de desesperanza, características propias de la depresión grave con riesgo suicida (Mann et al., 2023). Su efecto disociativo transitorio también podría generar una reevaluación de la situación vital en algunos pacientes, reduciendo de manera significativa la intensidad de la ideación suicida (Nikolin et al., 2023).

No obstante, la respuesta a la ketamina varía entre individuos, y no todos los pacientes experimentan la misma magnitud de mejoría. Factores como las características clínicas y sociodemográficas, así como la presencia de comorbilidades médicas o psiquiátricas, pueden influir en la eficacia del tratamiento (Alnefeesi et al., 2022). Además, su perfil de seguridad requiere una monitorización estricta, debido a posibles efectos adversos como alteraciones disociativas, cardiovasculares y del estado de conciencia, los cuales pueden limitar su uso en ciertos contextos clínicos (Mann et al., 2023). Por ello, la ketamina no debe considerarse un tratamiento universal, sino una herramienta complementaria en casos seleccionados, donde la urgencia terapéutica exige alternativas de acción rápida.

EVIDENCIA CLÍNICA DE LA KETAMINA EN DEPRESIÓN RESISTENTE CON IDEACIÓN SUICIDA

Los primeros ensayos clínicos controlados que incluyeron pacientes con ideación suicida aguda mostraron resultados prometedores, evidenciando una disminución rápida de los pensamientos suicidas en las primeras 24-72 horas tras la infusión intravenosa de ketamina (Wilkinson et al., 2018). Esta rapidez de acción resulta especialmente valiosa en entornos de urgencias psiquiátricas, donde el tiempo para prevenir una tentativa de suicidio es crítico.

Asimismo, estudios comparativos han analizado la eficacia de la ketamina frente a otros antidepresivos de acción más lenta, revelando una superioridad inicial en la reducción de la desesperanza y la ideación suicida, aunque no todos los ensayos han mantenido esta ventaja a largo plazo (Marcantoni et al., 2020).

En general, la ketamina se ha evaluado como tratamiento de rescate en depresión resistente, definida como la falta de respuesta a al menos dos ensayos adecuados con antidepresivos tradicionales (Alnefeesi et al., 2022). En estos casos, ha demostrado una

reducción significativa de la sintomatología depresiva y de la ideación suicida. Sin embargo, los efectos a mediano y largo plazo aún requieren más estudios, ya que algunos pacientes presentan recaídas tras algunas semanas, lo que ha llevado a la exploración de pautas de administración repetida o mantenimiento con otras estrategias terapéuticas (Zarate et al., 2006).

PROTOCOLOS DE ADMINISTRACIÓN Y CONSIDERACIONES DE SEGURIDAD DEL USO DE LA KETAMINA EN DEPRESIÓN

La vía intravenosa es la más utilizada en los estudios clínicos, administrando dosis subanestésicas de ketamina bajo estricto control médico y monitorización cardiovascular (Smith-Apeldoorn et al., 2022). No obstante, otras formulaciones, como la intranasal y la oral, están siendo exploradas para facilitar su uso en entornos ambulatorios, aunque los protocolos definitivos aún no han sido completamente estandarizados (Marcantoni et al., 2020).

Más allá del aspecto farmacocinético, la ketamina puede generar efectos adversos transitorios, como síntomas disociativos, elevación de la presión arterial y alteraciones perceptivas. En pacientes con antecedentes de abuso de sustancias, se ha identificado un riesgo potencial de uso indebido, lo que subraya la necesidad de una valoración integral del estado físico y psiquiátrico del paciente antes de su prescripción (Alnefeesi et al., 2022).

Por estas razones, la administración de ketamina debe realizarse en un entorno clínico controlado, con un plan de monitorización estructurado y disponibilidad de soporte hospitalario en caso de complicaciones. Además, el control del riesgo de recaída suicida tras la mejora inicial sigue siendo un desafío, ya que la rápida desaparición de la desesperanza no garantiza una estabilidad prolongada sin un programa de seguimiento o su combinación con psicoterapia estructurada.

APLICACIÓN CLÍNICA Y PERSPECTIVAS FUTURAS

La ketamina representa un avance notable en el tratamiento de la depresión con alto riesgo suicida, al proporcionar un efecto antidepresivo rápido que permite ganar tiempo para instaurar otros tratamientos y reforzar el soporte psicosocial (Wilkinson et al., 2018). Sin embargo, aún existen interrogantes sobre la frecuencia óptima de administración, la duración del efecto y su seguridad en determinados subgrupos, como pacientes con antecedentes de trastornos adictivos o inestabilidad cardiovascular (Marcantoni et al., 2020).

Actualmente, se están realizando ensayos clínicos dirigidos a identificar los perfiles de pacientes que podrían beneficiarse más de la ketamina, así como a desarrollar análogos con menos efectos secundarios y con una acción sostenida en el tiempo (Wilkinson et al., 2018). Paralelamente, la implementación de programas de formación para profesionales sanitarios busca reducir la incertidumbre sobre la administración del fármaco y garantizar un uso seguro y basado en la evidencia (Smith-Apeldoorn et al., 2022).

A pesar de estos desafíos, la evidencia científica acumulada hasta el momento indica que la ketamina está consolidándose como una herramienta fundamental en el manejo de la depresión resistente, especialmente cuando existe un riesgo inminente de suicidio que requiere una intervención inmediata (Alnefeesi et al., 2022).

1.1.1. Justificación

La depresión mayor con alto riesgo suicida constituye un problema prioritario en salud mental, dada su elevada prevalencia, carga de discapacidad y riesgo de desenlace fatal (Organización Mundial de la Salud [OMS], 2023). Según datos recientes, la depresión es una de las principales causas de discapacidad en el mundo, y el suicidio representa la cuarta causa de muerte entre personas de 15 a 29 años (OMS, 2023). A pesar de la disponibilidad de tratamientos antidepressivos convencionales, un porcentaje significativo de pacientes no responde adecuadamente a las intervenciones estándar, lo que incrementa la probabilidad de ideación y conducta suicida (McIntyre et al., 2021).

En este contexto, la ketamina ha emergido como una alternativa terapéutica innovadora, con un perfil de acción rápida que la diferencia de los antidepressivos tradicionales, cuyo efecto clínico puede tardar varias semanas en manifestarse (Krystal et al., 2024). Ensayos clínicos han demostrado que una única dosis de ketamina intravenosa puede reducir significativamente la ideación suicida en menos de 24 horas, lo que representa un cambio paradigmático en la intervención de crisis psiquiátricas (Wilkinson et al., 2018). Sin embargo, persiste una brecha en la investigación respecto a la seguridad, duración del efecto y viabilidad del uso continuado en el tratamiento de la depresión resistente con alto riesgo suicida (Smith-Apeldoorn et al., 2022).

Este trabajo es relevante porque aborda un tema de actualidad con implicaciones clínicas directas, explorando la eficacia y seguridad de la ketamina en este subgrupo de pacientes de alto riesgo. A diferencia de revisiones previas, este estudio se centra exclusivamente en ensayos clínicos recientes y excluye revisiones sistemáticas y metaanálisis, lo que permite ofrecer un análisis más preciso y actualizado de los efectos del fármaco. Además, se analizarán variables clínicas y sociodemográficas que podrían influir en la respuesta al tratamiento, aportando así nuevos conocimientos sobre la personalización de las estrategias terapéuticas (Alnefeesi et al., 2022).

2. Marco metodológico

2.1. OBJETIVOS

Este estudio pretende contribuir a la toma de decisiones clínicas, proporcionando una síntesis actualizada de la literatura sobre la ketamina en depresión con alto riesgo suicida. Sus hallazgos podrían informar el desarrollo de protocolos asistenciales y guías clínicas, mejorando el manejo de pacientes en situaciones de crisis psiquiátrica y promoviendo el uso responsable y basado en evidencia de este tratamiento emergente.

En concreto se plantean los siguientes objetivos:

Objetivo General

- Evaluar la eficacia y seguridad de la ketamina en el tratamiento de la depresión resistente con alto riesgo suicida mediante una revisión sistemática de estudios clínicos recientes.

Para poder concluir ese Objetivo General se trabajará desde los siguientes **Objetivos Específicos**

- **Comparar** la efectividad de la ketamina frente a otros tratamientos convencionales o placebo en la reducción de la ideación y conducta suicida.
- **Examinar** los efectos adversos y las limitaciones asociadas al uso de la ketamina en el tratamiento de la depresión resistente.
- **Evaluar** las estrategias de administración de ketamina (intravenosa, intranasal u oral) y su influencia en la respuesta terapéutica.
- **Determinar** la duración del efecto antidepresivo y la recurrencia de síntomas en pacientes tratados con ketamina.

2.2. Metodología

En cuanto a la metodología, se optó por una revisión sistemática siguiendo las directrices PRISMA, dado que este enfoque permite sintetizar la mejor evidencia científica disponible sobre un tema específico y facilita la identificación de patrones consistentes en los hallazgos clínicos (Moher et al., 2009). La selección de estudios se realizará mediante una búsqueda exhaustiva en bases de datos de alto impacto aplicando criterios estrictos de inclusión y exclusión. Esta metodología es adecuada porque garantiza rigor científico, minimiza el sesgo de selección y permite obtener una visión integral de la eficacia y limitaciones de la ketamina en este contexto clínico.

2.3. Estrategia de búsqueda

La selección de estudios se realizará mediante una búsqueda exhaustiva desde la base de datos de **PubMed** (se consideró trabajar únicamente con ella al ser la principal base de datos biosanitarios y de ensayos clínicos en el ámbito de salud mundial y a que los resultados reportados de otras bases de datos como SCOPUS, esencialmente replicaban los resultados ya indexados en Pubmed) aplicando criterios estrictos de inclusión y exclusión.

En las búsquedas se emplearon las **KEYWORDS** de KETAMINE + DEPRESSION + SUICIDE y la búsqueda se realizó a 24 de febrero de 2025

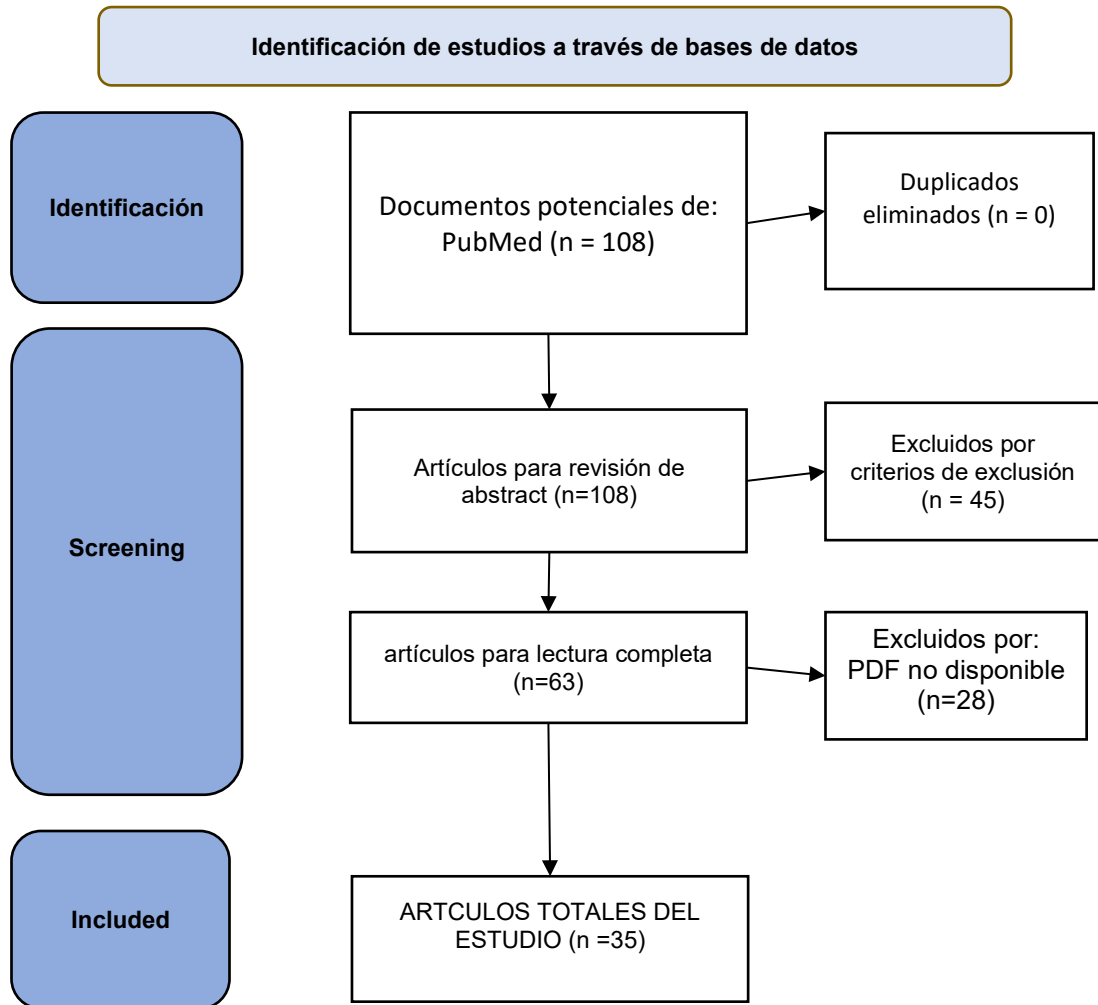
2.4. Criterios de inclusión/exclusión

En la búsqueda de publicaciones se consideraron los siguientes criterios de inclusión y exclusión

Tabla 2: Criterios de inclusión y exclusión de la revisión sistemática

Criterios de inclusión	Criterios exclusión
Artículos que hablen del uso de ketamina en prevención de suicidio en pacientes con depresión	Artículos que no sean estudios clínicos (incluye revisiones y metaanálisis)
Comparación del uso de ketamina con otros tratamientos (placebo o convencionales)	Artículos con más de 10 años de antigüedad
Estudios que aporten variables asociadas a los pacientes (edad, diagnóstico, comorbilidades, etc.)	Resultados poco claros o sin relación directa con la ideación o conducta suicida
Solo estudios experimentales (ensayos clínicos, doble ciego, aleatorizados, etc.)	Artículos que no tenían acceso al texto completo (PDF incompleto o inaccesible)
	Artículos que no estuvieran en inglés

2.5. Diagrama de flujo



En la siguiente **Tabla 3** se presentan los resultados obtenidos luego de la revisión sistemática de los artículos publicados en revistas indexadas en Pubmed, para los que se consideraron los criterios de inclusión y exclusión mencionados en el apartado anterior. En base a esto, se han seleccionado finalmente **35** artículos que reúnen los requisitos necesarios para dar respuesta a los objetivos y pregunta de investigación propuestos para esta revisión.

Tabla 3. Documentos finales obtenidos en la búsqueda sistemática

1 -Autor y año: Abbar et al. (2022)

Título: *Ketamine for the acute treatment of severe suicidal ideation: double blind, randomised placebo controlled trial*

Objetivo: *Evaluar la eficacia y seguridad de la ketamina intravenosa para inducir una remisión rápida de la ideación suicida severa en pacientes hospitalizados.*

Metodología:

- *Ensayo clínico doble ciego, aleatorizado, con placebo.*
- *Dos infusiones intravenosas de ketamina (0.5 mg/kg) en 24 horas.*
- *Seguimiento hasta 6 semanas.*

Muestra:

- *156 pacientes hospitalizados con ideación suicida severa.*
- *73 recibieron ketamina, 83 placebo.*
- *Diagnóstico: trastorno bipolar, depresivo u otros.*
- *El 90 % tenía antecedentes de intento suicida.*

Resultados:

- *A las 72 h, la remisión total de ideación suicida fue del 63 % con ketamina vs. 31.6 % con placebo ($p < 0.001$).*
- *En pacientes con trastorno bipolar, el efecto fue aún mayor: 84.6 % de remisión vs. 28 % (placebo).*
- *A las 6 semanas, 69.5 % seguían en remisión con ketamina vs. 56.3 % (no significativo).*
- *Efectos adversos leves y transitorios: sedación, despersonalización, náuseas.*

2 -Autor y año: Anijärv et al. (2023)

Título: *Spectral Changes of EEG Following a 6-Week Low-Dose Oral Ketamine Treatment in Adults With Major Depressive Disorder and Chronic Suicidality*

Objetivo: *Evaluar los cambios cerebrales (mediante EEG) asociados al tratamiento con ketamina oral en pacientes con depresión mayor y suicidabilidad crónica, y su relación con los síntomas clínicos.*

Metodología:

- *Parte del ensayo clínico OKTOS.*
- *6 semanas de tratamiento con ketamina oral (0.5–3.0 mg/kg/semana) + 4 semanas de seguimiento sin ketamina.*
- *Evaluación mediante escalas clínicas y EEG (antes, después del tratamiento y al mes).*

Muestra:

- *25 pacientes con depresión mayor y suicidabilidad crónica.*
 - *Edad media: 46 años.*
 - *El 92 % seguía tratamiento psicofarmacológico.*
-

- El 76 % tenía comorbilidades psiquiátricas.

Resultados:

- **Reducción significativa de la actividad cerebral en la región centro-parietal (banda alfa) tras el tratamiento.**
 - **Cambios adicionales en las bandas theta y beta** aparecieron tras el seguimiento, lo que sugiere efectos prolongados.
 - **No se encontró correlación directa entre los cambios cerebrales y la ideación suicida, aunque hubo algunas asociaciones con síntomas de ansiedad y estrés.**
 - **Ketamina oral mostró efectos cerebrales medibles, pero se necesitan más estudios con grupo control.**
-

3 -Autor y año: Ballard et al. (2017)

Título: Anhedonia as a clinical correlate of suicidal thoughts in clinical ketamine trials

Objetivo: Explorar si la reducción de pensamientos suicidas tras la administración de ketamina está relacionada con la disminución de la anhedonia, independientemente de otros síntomas depresivos.

Metodología:

- Análisis post-hoc de datos de tres ensayos clínicos con ketamina en pacientes con depresión mayor o bipolar resistente al tratamiento.
- Se utilizó regresión jerárquica para analizar asociaciones.

Muestra:

- 100 pacientes con depresión resistente (65 con depresión mayor, 35 con trastorno bipolar).
- 52 % hombres; edad media: 46 años.
- El 48 % reportaba ideación suicida al inicio del estudio.

Resultados:

- **La reducción en anhedonia (medida por SHAPS) se asoció con una menor ideación suicida, incluso después de controlar los síntomas depresivos generales.**
 - **La mejora en SHAPS explicó un 13 % adicional de la varianza en la reducción de pensamientos suicidas, más allá de la mejoría depresiva.**
 - **La subescala de anhedonia del BDI no mostró asociación significativa cuando se controlaron los síntomas depresivos.**
 - **Cambios en la anhedonia también se asociaron con mejoras específicas como menor deseo de morir, más razones para vivir y menos pensamientos suicidas pasivos.**
-

4 -Autor y año: Borentain et al. (2022)

Título: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale factors in treatment-resistant depression at onset of treatment: Derivation, replication, and change over time during treatment with esketamine

Objetivo: Analizar cómo evolucionan los distintos perfiles sintomáticos de la depresión (incluyendo ideación suicida) durante el tratamiento con esketamina en pacientes con depresión resistente.

Metodología:

- Tratamiento durante 4 semanas con esketamina más antidepressivo oral vs. antidepressivo oral + placebo nasal.
 - Evaluación en días 2, 8, 15, 22 y 28.
-

Muestra:

- 565 pacientes con depresión resistente al tratamiento
- Edad media: 45-46 años.
- Más del 60 % eran mujeres.

Resultados:

- Se identificaron **tres factores clínicos en la escala MADRS:**
 1. **Síntomas afectivos y anhedónicos**
 2. **Síntomas de ansiedad y vegetativos**
 3. **Desesperanza (incluyendo ideación suicida)**
 - La **esketamina** mostró efecto positivo desde las **24 h** en los tres factores, especialmente en el segundo y primero.
 - La **mejoría en el factor de desesperanza fue significativa solo en el día 2**, posiblemente limitada porque se excluyeron pacientes con ideación suicida activa reciente.
 - El tratamiento fue bien tolerado y tuvo un efecto sostenido.
-

5 -Autor y año: Burger et al. (2016)

Título: A Double-Blinded, Randomized, Placebo-Controlled Sub-Dissociative Dose Ketamine Pilot Study in the Treatment of Acute Depression and Suicidality in a Military Emergency Department Setting

Objetivo: Evaluar si una dosis baja de ketamina intravenosa puede reducir rápidamente la depresión aguda y la ideación suicida en pacientes militares atendidos en urgencias.

Metodología:

- Ensayo piloto doble ciego, aleatorizado, con placebo.
- Ketamina intravenosa a dosis baja (0.2 mg/kg) vs. suero salino.
- Evaluaciones durante 4 horas en urgencias, al alta y a las 2 semanas.

Muestra:

- 10 participantes válidos (3 recibieron ketamina, 7 placebo).
- Todos eran militares activos, hombres en su mayoría, entre 21 y 41 años.
- Criterios de inclusión: puntuaciones altas en escalas de desesperanza, suicidio y depresión.

Resultados:

- **2 de los 3 participantes con ketamina mejoraron drásticamente en ideación suicida y desesperanza en menos de 40 minutos.**
 - Ningún cambio observado en el grupo placebo en ese tiempo.
 - Al alta y a las 2 semanas, **no hubo diferencias significativas** entre los grupos.
 - **No se reportaron efectos adversos ni disociativos.**
 - El estudio se interrumpió por errores metodológicos, pero los datos sugieren un efecto agudo positivo de la ketamina.
-

6 -Autor y año: Can et al. (2021)

Título: Low dose oral ketamine treatment in chronic suicidality: An open-label pilot study

Objetivo: Evaluar la eficacia, tolerabilidad y seguridad de la ketamina oral en dosis bajas en adultos con suicidabilidad crónica.

Metodología:

- Estudio piloto abierto (sin placebo), con ketamina oral semanal durante 6 semanas.
 - Seguimiento adicional de 4 semanas sin tratamiento.
-

- *Dosis flexibles (0.5 a 3.0 mg/kg), ajustadas por tolerancia.*
- *Evaluación de ideación suicida, depresión, funcionamiento y bienestar.*

Muestra:

- *32 adultos (17 mujeres), edad media: 45.7 años.*
- *Todos con ideación suicida crónica y diagnóstico de depresión mayor.*
- *84 % en tratamiento psicofarmacológico, muchos con comorbilidades (ansiedad, borderline, PTSD).*

Resultados:

- *La ideación suicida (BSS) se redujo significativamente: de una media de 20.0 a 5.6 al final del tratamiento, y se mantuvo en 9.1 al mes (ambos $p < 0.001$).*
- *69 % respondieron al tratamiento al finalizarlo, y 50 % mantuvieron la respuesta tras el seguimiento.*
- *También se observaron mejoras en depresión, funcionamiento social y bienestar subjetivo.*
- *Efectos adversos leves y transitorios: fatiga, ansiedad leve, somnolencia. Ningún participante interrumpió el tratamiento.*
- *La ketamina oral fue bien tolerada y mostró beneficios sostenidos a corto plazo.*

7 -Autor y año: Canuso et al. (2021)

Título: Esketamine Nasal Spray for the Rapid Reduction of Depressive Symptoms in Major Depressive Disorder With Acute Suicidal Ideation or Behavior

Objetivo: Evaluar la eficacia y seguridad del spray nasal de esketamina (84 mg) junto con antidepresivos orales para reducir rápidamente síntomas depresivos y suicidabilidad en pacientes con depresión mayor y riesgo suicida agudo.

Metodología:

- *Datos combinados de dos ensayos fase 3 (ASPIRE I y II).*
- *Esketamina nasal vs. placebo, 2 veces por semana durante 4 semanas, más tratamiento estándar (hospitalización + antidepresivo nuevo u optimizado).*
- *Seguimiento hasta 90 días.*

Muestra:

- *451 pacientes con depresión mayor y riesgo suicida agudo.*
- *Edad media: 40 años; 60.8 % mujeres.*
- *63.1 % con intento de suicidio previo.*

Resultados:

- *A las 24 h, la mejoría en síntomas depresivos fue significativamente mayor con esketamina (-16.1 vs. -12.6 puntos, diferencia = -3.8, $p < 0.05$).*
- *Remisión depresiva al día 25: 50.4 % con esketamina vs. 37.3 % con placebo.*
- *Resolución de suicidabilidad a las 4 h: 33.2 % con esketamina vs. 20 % placebo.*
- *En pacientes con intentos previos: mejor respuesta aún en suicidabilidad.*
- *Eventos adversos comunes: mareo (38.3 %), disociación (33.9 %), náuseas (26.9 %).*
- *6.2 % interrumpieron tratamiento por efectos adversos. Hubo intentos de suicidio en ambos grupos, y 1 suicidio en seguimiento tras esketamina.*

8 - Autor y año: Canuso et al. (2018)

Título: Efficacy and Safety of Intranasal Esketamine for the Rapid Reduction of Symptoms of Depression and Suicidality in Patients at Imminent Risk for Suicide

Objetivo: Comparar la eficacia de esketamina intranasal (84 mg) frente a placebo, ambas combinadas con tratamiento estándar, en la reducción rápida de síntomas depresivos y suicidas en pacientes con riesgo inminente de suicidio.

Metodología:

- Ensayo doble ciego, aleatorizado, multicéntrico.
- 4 semanas de tratamiento + 8 semanas de seguimiento.
- Evaluación mediante MADRS y escalas específicas de suicidabilidad.

Muestra:

- 66 adultos con depresión mayor y riesgo inminente de suicidio.
- Edad media: 35.8 años.
- Todos con ideación suicida activa; 54.5 % con riesgo extremo.

Resultados:

- **Mejoría significativa en síntomas depresivos** con esketamina a las **4 h y 24 h** tras la primera dosis ($p = 0.015$).
- **Reducción significativa en la ideación suicida** (ítem suicidio del MADRS) a las **4 h** ($p = 0.002$), pero no mantenida al día 25.
- **Remisión depresiva** (MADRS ≤ 12) al día 25: **60 % con esketamina** vs. 41.9 % con placebo.
- **Eventos adversos comunes:** náuseas, mareo, disociación, sabor desagradable, cefalea.
- 5 abandonos por efectos adversos en esketamina vs. 1 en placebo.
- Durante el seguimiento, **más intentos de suicidio en el grupo placebo**. La esketamina fue bien tolerada.

9 - Autor y año: Chen et al. (2019)

Título: Maintenance of antidepressant and antisuicidal effects by D-cycloserine among patients with treatment-resistant depression who responded to low-dose ketamine infusion: a double-blind randomized placebo-control study

Objetivo: Analizar si la D-cicloserina puede mantener los efectos antidepresivos y antisuicidas en pacientes con depresión resistente que respondieron previamente a ketamina.

Metodología:

- Estudio clínico en dos fases:
 - Fase 1: ketamina abierta (2 infusiones de 0.5 mg/kg).
 - Fase 2: ensayo doble ciego con D-cicloserina (hasta 1000 mg/día) vs. placebo durante 6 semanas.
- Se evaluó la evolución semanal de los síntomas depresivos y la ideación suicida.

Muestra:

- 49 pacientes en fase 1; 32 respondedores entraron en fase 2 (16 DCS, 16 placebo).
- Edad media: 47 años; 43.8 % con intento de suicidio previo.
- Diagnóstico: depresión mayor o bipolar resistente.

Resultados:

- **No hubo diferencias significativas en la evolución total de la depresión** entre DCS y placebo.
 - **La D-cicloserina sí mantuvo mejor la reducción en ideación suicida** (ítem 3 HAMD), comparado con placebo ($p = 0.01$).
-

- **Efectos adversos leves y poco frecuentes** (mareo, sedación, temblores); sin diferencias relevantes con placebo.
-

10 - Autor y año: Chen et al. (2019)

Título: Antidepressant and antisuicidal effects of ketamine on the functional connectivity of prefrontal cortex-related circuits in treatment-resistant depression

Objetivo: Investigar cómo el tratamiento con ketamina afecta la conectividad funcional del cerebro (especialmente la corteza prefrontal) y su relación con la reducción de síntomas depresivos y suicidas.

Metodología:

- Estudio doble ciego, aleatorizado, con 48 pacientes con depresión resistente.
- Grupos: ketamina 0.5 mg/kg, 0.2 mg/kg o placebo.
- Evaluación clínica y resonancia funcional cerebral antes y a los 3 días.

Muestra:

- 48 pacientes entre 20 y 65 años.
- Distribuidos equitativamente entre los tres grupos.

Resultados:

- **Ambos grupos con ketamina mostraron mejoras clínicas** en síntomas depresivos (reducción del 32.5 % y 36.4 %) y suicidios (ítem 10 MADRS).
 - **La reducción en la conectividad de ciertas áreas frontales se asoció con menor ideación suicida, especialmente:**
 - En el grupo 0.5 mg/kg: **reducción conectividad entre áreas frontales profundas** ($p = 0.015$).
 - En el grupo 0.2 mg/kg: **aumento de conectividad entre corteza frontal y parietal** ($p = 0.026$).
 - No se encontraron asociaciones relevantes en el grupo placebo.
-

11 - Autor y año: Chen et al. (2019)

Título: Antisuicidal effect, BDNF Val66Met polymorphism, and low-dose ketamine infusion: Reanalysis of adjunctive ketamine study of Taiwanese patients with treatment-resistant depression (AKSTP-TRD)

Objetivo: Investigar el efecto antisuicida de la ketamina en pacientes taiwaneses con depresión resistente al tratamiento (TRD), y cómo influye el polimorfismo genético BDNF Val66Met.

Metodología:

- Estudio aleatorizado con 3 grupos: ketamina 0.5 mg/kg, ketamina 0.2 mg/kg y placebo.
- Infusión única intravenosa.
- Evaluación de síntomas suicidas hasta 14 días tras la infusión.

Muestra:

- 71 pacientes con TRD.
- Edad: 21 a 64 años.
- 24 recibieron 0.5 mg/kg, 23 0.2 mg/kg y 24 placebo.

Resultados:

- **La ketamina a 0.5 mg/kg redujo significativamente la ideación suicida** en comparación con placebo y con 0.2 mg/kg ($p < 0.01$).
-

- **En pacientes con ideación suicida elevada al inicio (HAMD \geq 2 o MADRS \geq 4), la reducción fue mayor y más sostenida.**
 - **El efecto antisuicida se mantuvo hasta 14 días, más allá de lo observado en estudios previos con población caucásica.**
 - **No se reportaron efectos adversos graves.**
-

12 - Autor y año: Chen et al. (2021)

Título: Working memory associated with anti-suicidal ideation effect of repeated-dose intravenous ketamine in depressed patients

Objetivo: Investigar si la mejora en la memoria de trabajo predice la reducción de la ideación suicida tras seis infusiones de ketamina en pacientes con depresión mayor.

Metodología:

- Estudio abierto, longitudinal.
- Seis infusiones intravenosas de ketamina (0.5 mg/kg) durante 12 días.
- Evaluación de síntomas depresivos (HAMD), ideación suicida (SSI) y memoria de trabajo (MATRICS) al inicio, día 13 y día 26.
- Análisis correlacional y regresión logística para predecir la respuesta antisuicida.

Muestra:

- 96 pacientes con depresión mayor resistente.
- 59 con ideación suicida y 37 sin.
- Edad media: 35 años.
- Todos continuaron con su tratamiento antidepresivo habitual.

Resultados:

- **La memoria de trabajo mejoró significativamente tras seis infusiones ($p = 0.009$).**
 - **La mejora en memoria de trabajo se asoció a la reducción de ideación suicida en pacientes con ideación al inicio ($p = 0.034$).**
 - **La mejora cognitiva también predijo la respuesta antisuicida tras tratamiento (OR = 21.7, $p = 0.046$).**
 - Pacientes con peor memoria de trabajo al inicio presentaron **mejor respuesta clínica.**
 - **No se reportaron efectos adversos graves.**
-

13 - Autor y año: Correia-Melo et al. (2019)

Título: Efficacy and safety of adjunctive therapy using esketamine or racemic ketamine for adult treatment-resistant depression: a randomized, double-blind, non-inferiority study

Objetivo: Comparar la eficacia y seguridad de ketamina racémica (0.5 mg/kg) vs. esketamina (0.25 mg/kg) en una única infusión intravenosa en pacientes con depresión resistente.

Metodología:

- Ensayo clínico doble ciego, aleatorizado, con diseño de no-inferioridad.
- Una sola infusión de 40 minutos.
- Evaluaciones a las 24 h, 72 h y 7 días.
- Criterios de remisión: MADRS \leq 7.

Muestra:

- 63 pacientes (29 ketamina, 34 esketamina).
 - Edad media: 47 años.
 - 41.3 % con al menos un intento de suicidio previo.
-

- *Todos continuaron con su tratamiento antidepressivo.*

Resultados:

- *A las 24 h, esketamina fue no inferior a ketamina en remisión de síntomas depresivos (29.4 % vs. 24.1 %).*
- *A los 7 días, ketamina mostró una **tendencia a mayor duración del efecto**, aunque sin diferencias significativas.*
- ***Ambas sustancias fueron seguras y bien toleradas**, con efectos adversos leves y similares: aumento de presión arterial, náuseas, disociación.*
- ***No se reportaron eventos graves.***

14 - Autor y año: Fan et al. (2017)

Título: *Ketamine rapidly relieves acute suicidal ideation in cancer patients: a randomized controlled clinical trial*

Objetivo: *Evaluar el efecto rápido de la ketamina intravenosa sobre la ideación suicida y la depresión aguda en pacientes recientemente diagnosticados con cáncer.*

Metodología:

- *Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, con grupo control (midazolam).*
- *Infusión única de ketamina (0.5 mg/kg) o midazolam (0.05 mg/kg), durante 40 minutos.*
- *Evaluaciones realizadas en los días 1, 3 y 7 después de la infusión.*

Muestra:

- *42 pacientes con diagnóstico reciente de cáncer (menos de 3 meses).*
- *20 recibieron ketamina, 17 recibieron midazolam.*
- *Sin antecedentes psiquiátricos ni intentos suicidas previos al diagnóstico.*

Resultados:

- *La **ideación suicida disminuyó significativamente** en el grupo ketamina en comparación con midazolam, tanto en el **día 1 como en el día 3 (BSI y MADRS-SI, $p < 0.05$).***
- *La **depresión medida con MADRS** también fue significativamente menor en el grupo ketamina el **día 1 ($p = 0.0339$)**, pero el efecto **se redujo para el día 7.***
- ***No se observaron efectos adversos psiquiátricos relevantes** durante los 7 días posteriores a la infusión.*

15 - Autor y año: Feeney et al. (2021)

Título: *The effect of single administration of intravenous ketamine augmentation on suicidal ideation in treatment-resistant unipolar depression: Results from a randomized double-blind study*

Objetivo: *Evaluar el efecto de una única dosis de **ketamina intravenosa** para reducir la **ideación suicida** en pacientes con depresión mayor unipolar **resistente al tratamiento**.*

Metodología:

- *Estudio **aleatorizado, doble ciego** y controlado con **placebo activo** (midazolam).*
- *Infusión única de ketamina (0,1–1,0 mg/kg) o de midazolam (0,045 mg/kg) durante 40 min.*
- *Seguimiento clínico en días 0, 1, 3, 5, 7, 14 y 30.*
- *Medición de la ideación suicida mediante el ítem de suicidio de la **Escala de Calificación de Depresión de Montgomery-Åsberg (MADRS)**.*

Muestra:

- 56 pacientes con puntuación ≥ 2 en el ítem de suicidio de la MADRS al inicio:
 - 40 recibieron **ketamina intravenosa**.
 - 16 recibieron **midazolam** como placebo activo.
- Edad media 45,8 años; 50 % hombres y 50 % mujeres.
- Depresión mayor unipolar resistente tras al menos dos tratamientos antidepresivos adecuados .

Resultados:

- A los 30 días, la puntuación media en el ítem de suicidio MADRS fue **2,03** con ketamina vs. **3,00** con placebo ($p = 0,049$) .
- El 60 % de los pacientes tratados con ketamina alcanzó remisión inicial de ideación suicida (MADRS < 2) al día 3, pero > 45 % recidivó a ideación significativa al día 30.
- El efecto **anti-suicida** fue **rápido**, pero **no duró** más allá de la primera semana sin infusiones repetidas .

16 - Autor y año: Fu et al. (2021)

Título: Esketamine Nasal Spray for Rapid Reduction of Depressive Symptoms in Patients With Major Depressive Disorder Who Have Active Suicide Ideation With Intent: ASPIRE II Study Results

Objetivo: Evaluar la eficacia de esketamina intranasal, en combinación con antidepresivos, en la reducción rápida de síntomas depresivos en pacientes con ideación suicida activa con intención.

Metodología:

- Ensayo fase 3, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo.
- Esketamina 84 mg 2 veces/semana durante 4 semanas + antidepresivo oral nuevo u optimizado.
- Evaluaciones en 24 h, 4 semanas, y 90 días.

Muestra:

- 240 adultos hospitalizados con depresión mayor e ideación suicida activa.
- Edad media: 40 años; 63 % mujeres.

Resultados:

- **Reducción significativa de síntomas depresivos (MADRS) a las 24 h:**
 - Esketamina: -15.7
 - Placebo: -12.4
 - **Diferencia: -3.3 puntos** ($p = 0.003$)
- **Mejora sostenida** hasta el día 25.
- **No hubo diferencias significativas en ideación suicida** entre grupos (CGI-SS-r).
- **Eventos adversos frecuentes:** disociación (29 %), mareo (26 %), náuseas (22 %), somnolencia.
- Bien tolerado en general; sin eventos psicóticos.

17 - Autor y año: Fu et al. (2023)

Título: Esketamine versus placebo on time to remission in major depressive disorder with acute suicidality

Objetivo: Evaluar si esketamina intranasal acelera el tiempo hasta la remisión (y remisión sostenida) en pacientes con depresión mayor e ideación suicida activa.

Metodología:

- Análisis post hoc de los estudios ASPIRE I y II (fase 3, doble ciego, aleatorizados).

- **Esketamina (84 mg) vs. placebo nasal**, 2 veces/semana durante 4 semanas + tratamiento estándar (hospitalización + AD oral nuevo u optimizado).
- Seguimiento durante 9 semanas.
- Remisión definida como MADRS ≤ 12 y CGI-SS-r ≤ 1 .

Muestra:

- 451 pacientes (226 esketamina, 225 placebo).
- Edad media: **40 años; 60 % mujeres.**
- ~90 % moderada a extremadamente suicidas.
- 62–64 % con intentos de suicidio previos.

Resultados:

- **Tiempo hasta remisión (MADRS ≤ 12):**
 - Esketamina: **15 días**,
 - Placebo: **23 días (p = 0.005)**
- **Remisión sostenida (dos visitas consecutivas):**
 - Esketamina: **23 días**,
 - Placebo: **50 días (p = 0.007)**
- **Proporción de pacientes en remisión al día 25:**
 - Esketamina: **65.2 %**
 - Placebo: **55.5 %**
- **Porcentaje de días en remisión durante fase doble ciego:**
 - Esketamina: **27.1 % (5 días)**
 - Placebo: **8.3 % (2 días) (p = 0.006)**
- Diferencias mantenidas también durante el seguimiento.
- **No hubo diferencias significativas en reducción directa de ideación suicida.**

18 - Autor y año: Gilbert et al. (2020)

Título: Magnetoencephalographic Correlates of Suicidal Ideation in Major Depression

Objetivo: Explorar los correlatos neurobiológicos de la ideación suicida mediante magnetoencefalografía (MEG) y examinar los efectos de la ketamina sobre la conectividad en regiones clave.

Metodología:

- Análisis secundario de un ensayo cruzado, doble ciego y controlado con placebo.
- 29 pacientes con depresión mayor resistente al tratamiento.
- Infusión única de ketamina subanestésica y placebo, separadas por 14 días.
- Análisis de conectividad entre ínsula anterior y corteza cingulada anterior.

Muestra:

- 29 pacientes (18 mujeres, 11 hombres), edad media: 35.8 años.
- Episodios depresivos prolongados (media: 41.4 meses).
- Hospitalizados y libres de medicación durante el estudio.

Resultados:

- **Ketamina redujo significativamente tanto la ideación suicida como la depresión.**
- **La depresión se asoció con gamma alto** en otras regiones corticales.
- **Ketamina redujo la capacitancia de membrana en neuronas piramidales superficiales**, sugiriendo mayor excitabilidad cortical.
- **Cambios en conectividad AMPA** entre ínsula y cingulado se relacionaron con mejoría de síntomas depresivos, **pero no con la ideación suicida.**

- *Los hallazgos sugieren que la ketamina actúa sobre mecanismos distintos para SI y depresión.*
-

19 - Autor y año: Gilbert et al. (2022)

Título: *Magnetoencephalography biomarkers of suicide attempt history and antidepressant response to ketamine in treatment-resistant major depression*

Objetivo: *Examinar las diferencias neurofisiológicas (mediante MEG) entre pacientes con depresión resistente con o sin antecedentes de intento suicida, y cómo responde cada grupo a una infusión de ketamina.*

Metodología:

- *Análisis secundario de un estudio cruzado, doble ciego, controlado con placebo.*
- *Infusión de ketamina 0.5 mg/kg intravenosa.*
- *Evaluación clínica (ideación suicida y depresión) y magnetoencefalografía (MEG) pre y 230 minutos post-infusión.*
- *Tareas cognitivas con estímulos emocionales (caras felices/enfadadas).*

Muestra:

- *29 pacientes con depresión mayor resistente (12 con intento suicida previo, 17 sin).*
- *Edad media: 37 años; hospitalizados y sin medicación psicotrópica durante el estudio.*

Resultados:

- ***Ketamina redujo significativamente tanto la ideación suicida como los síntomas depresivos a las 4 h post-infusión.***
 - ***Los pacientes con intentos suicidas previos mejoraron el rendimiento cognitivo, al contrario que los no-attempters.***
 - *En el grupo con intento suicida previo, mayor activación en red amígdala-hipocampo frente a caras enfadadas (theta power).*
 - ***La actividad gamma frontal se asoció con mayor ideación suicida en toda la muestra.***
 - ***Ketamina alteró la relación entre potencia alfa y SI en regiones cinguladas e insulares, regulando la atención a estímulos negativos.***
-

20 - Autor y año: Grunebaum et al. (2017)

Título: *Ketamine versus midazolam in bipolar depression with suicidal thoughts: A pilot midazolam-controlled randomized clinical trial*

Objetivo: *Evaluar la viabilidad, seguridad y eficacia de una infusión única de ketamina (vs. midazolam) para reducir la ideación suicida en pacientes con depresión bipolar.*

Metodología:

- *Ensayo clínico piloto, aleatorizado, doble ciego.*
- *Ketamina 0.5 mg/kg vs. midazolam 0.02 mg/kg, infusión IV única de 40 minutos.*
- *Evaluación clínica antes y 24h después.*
- *Seguimiento clínico hasta 6 semanas.*
- *Se midieron síntomas, efectos adversos, memoria y biomarcadores (BDNF, etc.).*

Muestra:

- *16 pacientes con depresión bipolar y SSI ≥ 4 .*
- *7 recibieron ketamina, 9 midazolam.*
- *Hospitalizados voluntariamente para el estudio.*

Resultados:

- Reducción media de SSI fue **6 puntos mayor con ketamina** que con midazolam ($p = 0.074$; tendencia significativa).
 - **Mejoras en memoria correlacionaron con menor ideación suicida** tras ketamina ($p = -0.89, p = .007$).
 - No hubo diferencias significativas en efectos adversos graves; presión arterial subió transitoriamente en grupo ketamina.
-

21 - Autor y año: Grunebaum et al. (2018)

Título: Ketamine for Rapid Reduction of Suicidal Thoughts in Major Depression: A Midazolam-Controlled Randomized Clinical Trial

Objetivo: Evaluar la eficacia de una única infusión de ketamina en la reducción rápida de la ideación suicida en pacientes con depresión mayor.

Metodología:

- Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego.
- Ketamina (0.5 mg/kg) vs. midazolam (0.02 mg/kg) en infusión intravenosa única de 40 minutos.
- Evaluación a las 24 horas (día 1), más seguimiento abierto hasta 6 semanas.
- Tratamiento farmacológico estándar optimizado tras la infusión.

Muestra:

- 80 pacientes con depresión mayor y **ideación suicida clínicamente significativa** (escala SSI ≥ 4).
- 54 % tomaba antidepresivos al inicio.
- Edad media: ~39 años; ambos sexos.
- Hospitalizados de forma voluntaria.

Resultados:

- **Reducción significativa de ideación suicida a las 24 h con ketamina:**
 - Diferencia media: -4.96 puntos SSI frente a midazolam ($p < 0.001$).
 - **Respuesta (≥ 50 % reducción SSI):** 55 % con ketamina vs. 30 % midazolam.
 - **Remisión (SSI < 4):** significativamente mayor con ketamina.
 - **Reducción en estado de ánimo deprimido** (medido con subescala de POMS) también significativa.
 - El efecto se mantuvo durante las 6 semanas con tratamiento clínico optimizado.
 - **Eventos adversos transitorios:** disociación leve, aumento pasajero de presión arterial.
-

22 - Autor y año: Grunebaum et al. (2019)

Título: Ketamine metabolite pilot study in a suicidal depression trial

Objetivo: Explorar si los metabolitos de ketamina, en particular los enantiómeros de hidroxinorketamina, se asocian con la mejoría clínica en depresión mayor con ideación suicida.

Metodología:

- Análisis post hoc de un subgrupo ($N = 53$) del ensayo clínico previo (Grunebaum 2018).
- Evaluación de cambios en depresión (escala HDRS) e ideación suicida (SSI) a las 24 h y en seguimiento de 6 semanas.
- Correlación entre niveles de metabolitos y mejoría clínica.

Muestra:

- 53 participantes del estudio original (2018), con depresión mayor e ideación suicida.
- Se analizaron niveles de ketamina, norketamina, dehidronorketamina, y dos enantiómeros de hidroxinorketamina: (2S,6S) y (2R,6R).

Resultados:

- Ketamina, norketamina y otros metabolitos **no se asociaron significativamente con mejoría**.
 - Los niveles más altos de ciertos metabolitos (como DHNK) también se asociaron con **menor reducción de síntomas** en semanas 1–6.
 - Los hallazgos contradicen estudios en animales que sugerían efectos antidepresivos de estos metabolitos.
-

23 - Autor y año: Hochschild et al. (2022)

Título: Ketamina vs midazolam: mejora del estado de ánimo y reducción de ideación suicida en depresión

Objetivo: Comparar la **eficacia de ketamina subanestésica intravenosa** frente a **midazolam** en la disminución de la **ideación suicida** y describir su **seguridad** a 24 horas en depresión mayor con riesgo suicida .

Metodología:

- Análisis **post hoc** de un ensayo clínico **aleatorizado, doble ciego**, controlado con **placebo activo**.
- Infusión única de ketamina 0,5 mg/kg IV versus midazolam 0,02 mg/kg IV.
- Evaluaciones en línea base y a las 24 h.

Muestra:

- 80 pacientes con trastorno depresivo mayor (criterios DSM-IV) y SSI ≥ 4 al ingreso.

Resultados:

- Ketamina produjo mayor reducción de ideación suicida que midazolam a las 24 h (SSI), asociada a mejoras en factores de **depresión psicógena** (HDRS) y **depresión subjetiva** (BDI).
 - El **efecto clínico** se observó a las 24 h; no se analizaron recaídas más allá de ese punto.
-

24 - Autor y año: Dawn F. Ionescu et al., 2018

Título: Repeat-Dose Ketamine Augmentation for Treatment-Resistant Depression with Chronic Suicidal Ideation: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial

Objetivo: Evaluar la **eficacia** y **seguridad de seis infusiones** de ketamina intravenosa para reducir la **gravedad** de la depresión y la **ideación suicida** en pacientes ambulatorios con depresión resistente al tratamiento e ideación suicida crónica.

Metodología:

- Ensayo clínico **aleatorizado, doble ciego** y controlado con **placebo** (solución salina).
- Seis infusiones de ketamina **0,5 mg/kg** o solución salina, administradas en 45 min **dos veces por semana** durante tres semanas.

Muestra:

- **26** pacientes de 18–65 años con depresión mayor resistente al tratamiento e ideación suicida mantenida ≥ 3 meses.
 - **13** asignados a ketamina y **13** a placebo, equilibrados en sexo, número de intentos suicidas y tratamientos fallidos previos.
-

Resultados:

- **No se observaron diferencias significativas** entre ketamina y placebo en la reducción de la puntuación de la **HDRS** ($p = 0,47$) ni de la **C-SSRS** ($p = 0,32$) durante el periodo de infusiones.
 - Tras las seis infusiones, **2 pacientes** del grupo ketamina lograron remisión de la depresión frente a **1 paciente** en el grupo placebo; a los tres meses, **2 pacientes en cada grupo** mantenían remisión.
 - La dosis de **0,5 mg/kg** no superó al placebo en esta población, sugiriendo la necesidad de explorar dosis mayores o esquemas de administración distintos.
-

25 - Autor y año: Dawn F. Ionescu et al. (2020)

Título: Esketamine Nasal Spray for Rapid Reduction of Depressive Symptoms in Patients with Major Depressive Disorder Who Have Active Suicide Ideation with Intent (ASPIRE II)

Objetivo: Evaluar la **eficacia** y **seguridad** del **spray nasal de esketamina** como adyuvante para la **reducción rápida** de síntomas depresivos y de la ideación suicida activa .

Metodología:

- Ensayo **aleatorizado, doble ciego**, controlado con placebo.
- Esketamina 84 mg vs placebo intranasal, dos veces por semana + atención estándar.
- Medición de depresión con MADRS y de ideación con CGI-SS-r a línea de base y 24 h post-primera dosis .

Muestra:

- 227 pacientes con trastorno depresivo mayor y ideación suicida activa.

Resultados:

- A 24 h, reducción media en MADRS de **-15,7** vs **-12,4** (placebo) ($p = 0,006$).
 - **Mejora significativa ya a 4 h.**
 - Sin diferencias en CGI-SS-r a 24 h.
 - Eventos adversos más frecuentes: **disociación, mareo** y **náusea**.
-

26 - Autor y año: Murrough et al. (2015)

Título: Ketamine for rapid reduction of suicidal ideation: a randomized controlled trial

Objetivo: Evaluar si una infusión única de ketamina IV (0,5 mg/kg en 40 min) reduce rápidamente la ideación suicida en pacientes con depresión mayor y alto riesgo suicida.

Metodología:

- Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo activo (midazolam).
- Infusión única de ketamina racémica 0,5 mg/kg por vía IV en 40 min.
- Valoraciones de ideación suicida a las 24 y 48 h tras la infusión.

Muestra:

- 24 pacientes con depresión mayor e ideación suicida activa.
- Asignación: ketamina ($n = 12$) vs. midazolam ($n = 12$).

Resultados:

- **Reducción significativa** de la ideación suicida a las 24 h y 48 h en el grupo ketamina frente a placebo.
 - El efecto se mantiene hasta las 48 h, con desaparición de la diferencia a las 72 h.
 - Eventos adversos transitorios: **disociación** y **mareo**.
-

27- Autor y año: Sajid et al. (2024)

Título: *Acute Dissociation and Ketamine's Antidepressant and Anti-Suicidal Ideation Effects in a Midazolam-Controlled Trial*

Objetivo: *Explorar si los efectos disociativos agudos tras una infusión única de ketamina se asocian con la reducción de la ideación suicida en pacientes con depresión mayor y alto riesgo suicida.*

Metodología:

- *Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, comparando ketamina vs. midazolam.*
- *Infusión única de ketamina 0,5 mg/kg IV en 40 min.*
- *Evaluaciones de ideación suicida y disociación antes y hasta 24 h tras la infusión.*

Muestra:

- *40 pacientes con depresión mayor e ideación suicida activa.*
- *Subgrupo de 28 con extracción de sangre para medir metabolitos de ketamina.*

Resultados:

- **Reducción de ideación suicida** tras ketamina significativamente mayor que con midazolam.
- **Disociación aguda** no predijo la magnitud del alivio de la ideación suicida.
- **Metabolitos** mostraron correlaciones moderadas con efectos disociativos, pero sin impacto claro en la mejora clínica.
- **Eventos adversos** leves y transitorios (mareo, somnolencia), sin complicaciones graves.

28 - Autor y año: Phillips et al. (2019)

Título: *Single and repeated ketamine infusions for reduction of suicidal ideation in treatment-resistant depression*

Objetivo: *Comparar el efecto antisuicida de una infusión única de ketamina vs. Midazolam / Evaluar la reducción acumulativa de la ideación suicida con infusiones repetidas / Comprobar si infusiones semanales de mantenimiento prolongan el efecto.*

Metodología:

- **Fase 1:** *Ensayo aleatorizado, doble ciego, crossover con midazolam (0,045 mg/kg) como control; infusión de ketamina 0,5 mg/kg IV en 40 min.*
- **Fase 2:** *Seis infusiones abiertas de ketamina, tres veces por semana durante 2 semanas.*
- **Fase 3:** *Cuatro infusiones abiertas de ketamina, una vez por semana.*

Muestra:

- *37 pacientes con depresión resistente y ideación suicida activa.*
- *Todos recibieron 0,5 mg/kg IV; 36 completaron las seis infusiones; 21 respondieron y pasaron a mantenimiento.*

Resultados:

- **Infusión única:** *mayor reducción de ideación suicida vs. midazolam ($p = 0,01$), con efecto máximo a los 7 días.*
- **Repetidas:** *disminución acumulativa a lo largo de las seis sesiones.*
- **Mantenimiento:** *la supresión de ideación se mantuvo sin cambios significativos ($p = 0,94$).*
- **Seguridad:** *disociación y mareo transitorios, sin eventos graves.*

29 - Autor y año: Sajid et al. (2024)

Título: *Acute Dissociation and Ketamine's Antidepressant and Anti-Suicidal Ideation Effects in a Midazolam-Controlled Trial*

Objetivo: *Comprobar si la sensación de separación de la realidad tras la infusión de ketamina (disociación) es necesaria para que reduzca la depresión y las ideas suicidas.*

Metodología:

- *Ensayo aleatorizado y doble ciego: ketamina 0,5 mg/kg IV vs. midazolam, infusión de 40 min.*
- *Valoración de la disociación y toma de muestras de sangre para medir ketamina y sus productos.*

Muestra:

- *40 pacientes con depresión mayor y riesgo suicida activo.*
- *Subgrupo de 28 con análisis de metabolitos en plasma.*

Resultados:

- *La intensidad de la **disociación no** se relacionó con la mejoría en depresión o la reducción de ideas suicidas.*
- *Algunos metabolitos en sangre aparecieron ligados a la disociación, pero sin influir en la eficacia clínica.*
- *Efectos secundarios leves y breves (**mareo, desorientación**), sin complicaciones graves.*

30 - Autor y año: *Su et al. (2023)*

Título: *A randomized, double-blind, midazolam-controlled trial of low-dose ketamine infusion in patients with treatment-resistant depression and prominent suicidal ideation*

Objetivo: *Evaluar si una infusión única de ketamina (0,5 mg/kg IV en 40 min) alivia rápidamente la depresión resistente y reduce las ideas suicidas .*

Metodología:

- *Ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con midazolam (0,045 mg/kg IV en 40 min).*
- *Valoraciones antes y tras la infusión: a las 4 h y a los días 2, 3, 5, 7 y 14 .*

Muestra:

- *84 pacientes ambulatorios con depresión resistente y alto riesgo suicida.*
- *Asignación: ketamina (n = 42) vs. midazolam (n = 42) .*

Resultados:

- ***Mejoría de los síntomas** depresivos hasta 14 días post-infusión en el grupo ketamina.*
- ***Reducción de las ideas suicidas** durante los primeros **5 días** en ketamina vs. control.*
- *Mayor beneficio en quienes llevaban < 24 meses de episodio actual o ≤ 4 tratamientos previos.*
- *Efectos secundarios leves y breves (**desrealización, mareo, llanto**), sin complicaciones graves.*

31 - Autor y año: *Tu et al. (2024)*

Título: *Thalamocortical functional connectivity and rapid antidepressant and antisuicidal effects of low-dose ketamine infusion among patients with treatment-resistant depression*

Objetivo: Comprobar si una dosis única de ketamina altera la conexión entre el tálamo y otras áreas cerebrales y si esos cambios se asocian con la mejoría de la depresión y la reducción de pensamientos suicidas .

Metodología:

- Dos ensayos aleatorizados y doble ciego:
 - Ensayo 1: **48 pacientes** con depresión resistente, ketamina (0,2 o 0,5 mg/kg) vs. suero salino.
 - Ensayo 2: **48 pacientes** con depresión resistente y **alto riesgo suicida**, ketamina (0,5 mg/kg) vs. midazolam (0,045 mg/kg).
- Resonancias antes y 3 días después; análisis de la “conexión” (functional connectivity) entre tálamo y corteza .

Muestra:

- 48 pacientes con depresión resistente (ensayo 1).
- 48 pacientes con depresión resistente y pensamiento suicida activo (ensayo 2) .

Resultados:

- **Ketamina reforzó la conexión con zonas de control** ejecutivo y debilitó la conexión con zonas de “modo interno” (autorreferencia).
- **No se halló relación significativa** entre esos cambios de conexión y **la mejoría clínica** tras corrección por múltiples comparaciones.
- **Respuesta clínica rápida al día 3:** mayor alivio de la depresión y de los pensamientos suicidas con ketamina vs. control.
- **Efectos adversos leves** y transitorios durante la infusión.

32 - Autor y año: Turkoz et al. (2023)

Título: Treatment response to esketamine nasal spray in patients with major depressive disorder and acute suicidal ideation or behavior without evidence of early response

Objetivo: Comprobar si pacientes con depresión mayor e ideación suicida que no mejoran en las primeras 24 h o primera semana pueden beneficiarse de esketamina nasal a lo largo de 4 semanas.

Metodología:

- **Análisis post hoc** combinado de dos ensayos ASPIRE, doble ciego y controlados con placebo.
- Comparación de esketamina intranasal (84 mg) + tratamiento habitual vs. placebo nasal + tratamiento habitual.
- Selección de “**no respondedores tempranos**” (sin mejoría al día 1 o semana 1).

Muestra:

- 362 pacientes con depresión mayor e ideación suicida activa.
- Reparto casi igual: esketamina + SoC (n = 182) vs. placebo + SoC (n = 180).

Resultados:

- **Aunque no mejoren al principio, quienes recibieron esketamina tienen más probabilidades de al menos reducir la depresión** y los pensamientos suicidas tras 4 semanas que quienes recibieron **placebo**.
- Esketamina fue **bien tolerada**, sin complicaciones graves.

33 - Autor y año: Vande Voort et al. (2017)

Título: Antisuicidal Response Following Ketamine Infusion Is Associated With Decreased Nighttime Wakefulness in Major Depressive Disorder and Bipolar Disorder

Objetivo: *Explorar si la mejoría del sueño (menos despertares nocturnos) tras una infusión única de ketamina se relaciona con la desaparición de ideas suicidas.*

Metodología:

- *Estudio con registro de sueño (EEG) la noche antes y después de una infusión IV de ketamina (0,5 mg/kg en 40 min).*
- **Comparación** entre pacientes que respondieron **al efecto antisuicida** y los que no.

Muestra:

- *34 pacientes con depresión mayor o bipolar y riesgo suicida activo.*

Resultados:

- **Los que respondieron a ketamina durmieron mejor** (menos despertares) la noche posterior, lo que sugiere que la restauración del sueño podría contribuir a reducir las ideas suicidas.
 - **Efectos secundarios leves** y transitorios, sin riesgos mayores.
-

34 - Autor y año: *Vande Voort et al. (2016)*

Título: *Continuation phase intravenous ketamine in adults with treatment-resistant depression*

Objetivo: *Comprobar si infusiones semanales de ketamina mantienen la **remisión** tras la fase aguda.*

Metodología:

- *Estudio abierto sin placebo.*
- *Fase aguda: hasta 6 infusiones IV de ketamina (0,5 mg/kg) tres veces por semana.*
- *Fase de continuación: 4 infusiones semanales en quienes remitieron.*
- *Seguimiento 4 semanas tras la última infusión.*

Muestra:

- *12 pacientes adultos con depresión resistente y ideación suicida.*
- *5 remitieron en fase aguda y recibieron tratamiento de continuación.*

Resultados:

- **Las infusiones semanales** prolongaron la remisión varias semanas.
 - **El efecto antidepressivo** siguió activo tras terminar las infusiones.
 - Se requiere **monitorización estrecha** en pacientes con alto riesgo suicida.
-

35 - Autor y año: *Zolghadriha et al. (2024)*

Título: *Rapid and sustained antidepressant effects of intravenous ketamine in treatment-resistant major depressive disorder and suicidal ideation: a randomized clinical trial*

Objetivo: *Evaluar si **una sola dosis** de ketamina IV (0,5 mg/kg) produce un alivio rápido y duradero de la depresión y la ideación suicida.*

Metodología:

- *Ensayo aleatorizado, ciego y controlado: ketamina vs. placebo (suero salino).*
- *Seguimiento de síntomas a 1 h, 4 h, 1 d, 3 d, 1 sem, 1 mes y 2 mes tras la infusión.*

Muestra:

- **64 pacientes** con depresión resistente.

Resultados:

- **Reducción significativa y sostenida** de síntomas depresivos y de ideas suicidas desde 1 h hasta 2 meses.
 - **Aumento leve de la frecuencia cardíaca**, sin cambios importantes en presión arterial ni saturación.
-

- **Efectos adversos comunes:** cefalea, disociación, mareo y náuseas; sin eventos graves.
-

3. Resultados

Para alcanzar el **Objetivo General** de este estudio y evaluar la eficacia y seguridad de la ketamina en el tratamiento de la depresión resistente con alto riesgo suicida mediante una revisión sistemática de estudios clínicos recientes se procederá a dar respuesta a los **Objetivos Específicos** planteados.

Comparar la efectividad de la ketamina frente a otros tratamientos convencionales o placebo en la reducción de la ideación y conducta suicida.

Comparador con placebo (suero salino o spray intranasal inerte): En los ensayos que emplearon placebo como control, la ketamina y la esketamina demostraron un inicio de acción ultrarrápido en la reducción de la ideación suicida, con tasas de remisión muy por encima del grupo placebo en las primeras horas o días tras la administración.

En **infusiones IV de ketamina** (0,5 mg/kg), Abbar et al. (2022) registraron una remisión del 63 % a las 72 h frente al 31,6 % con placebo; sin embargo, a las 6 semanas la diferencia (69,5 % vs. 56,3 %) perdió significación. De forma similar, Murrough et al. (2015) documentaron una reducción significativa de la ideación suicida a las 24–48 h que se desvanece a las 72 h, mientras que Zolghadriha et al. (2024) observaron alivio sostenido desde 1 h hasta 2 meses tras una sola dosis IV de ketamina racémica. Por su parte, Ionescu et al. (2018), tras seis infusiones de 0,5 mg/kg, no encontraron diferencias significativas respecto a placebo en la escala C-SSRS, lo que sugiere que la eficacia depende del esquema de administración.

En los **ensayos de esketamina intranasal**, Canuso et al. (2018, 2021) demostraron que entre el 33 % y el 50 % de los pacientes resolvió la suicidabilidad a las 4 h (vs. 20 % placebo) y alcanzó remisiones depresivas del 50–60 % al día 25 (diferencias en MADRS, $p < 0,05$). Fu et al. (2021) confirmaron una reducción media de $-15,7$ puntos en MADRS a las 24 h (vs. $-12,4$ placebo; $p = 0,003$), y Fu et al. (2023) describieron que la esketamina acorta el tiempo hasta la remisión (15 días vs. 23 días; $p = 0,005$) y duplica los días en remisión durante la fase doble ciego (27,1 % vs. 8,3 %; $p = 0,006$). En análisis post hoc, Turkoz et al. (2023) mostraron que incluso los “no respondedores tempranos” obtienen beneficio tras 4 semanas, reforzando la tolerabilidad y seguridad del fármaco.

Comparador con midazolam (placebo activo neutral): Varios estudios utilizaron midazolam para enmascarar los efectos disociativos sin ejercer acción antidepresiva: en todos ellos, la ketamina alcanzó mayor rapidez y magnitud de respuesta antisuicida: Grunebaum et al. (2018) hallaron una diferencia media de $-4,96$ puntos en SSI a las 24 h ($p < 0,001$), con un

55 % de respuesta (vs. 30 % midazolam) mantenido hasta 6 semanas. Feeney et al. (2021) encontraron que al día 30 la puntuación de suicidio en MADRS fue 2,03 con ketamina vs. 3,00 con midazolam ($p = 0,049$), si bien más del 45 % recidivó sin dosis de mantenimiento. Ensayos como Su et al. (2023), Sajid et al. (2024) y Phillips et al. (2019) confirmaron que infusiones repetidas (semanales o bisemanales) prolongan la supresión de la ideación suicida y aumentan la proporción de pacientes en remisión.

Comparadores farmacológicos activos: Solo unos pocos estudios compararon la ketamina frente a otros fármacos: Correia-Melo et al. (2019) demostraron que 0,5 mg/kg de ketamina racémica fue no inferior a 0,25 mg/kg de esketamina en remisión MADRS a las 24 h, con tendencia a mayor duración del efecto a 7 días. Chen et al. (2019) constataron que la D-cicloserina (hasta 1 000 mg/día) mantiene mejor la reducción de ideación suicida (ítem 3 HAMD) durante 6 semanas tras respuesta inicial a ketamina ($p = 0,01$).

Conclusión general sobre el objetivo: Los estudios revisados coinciden en señalar que la ketamina, tanto en su forma racémica intravenosa como en esketamina intranasal, presenta una eficacia superior al placebo —ya sea suero salino o midazolam— en la reducción rápida de la ideación suicida, especialmente en las primeras 24–72 horas. Esta ventaja es evidente incluso frente a placebos activos que simulan los efectos disociativos. No obstante, su superioridad frente a otros fármacos antidepresivos no está tan ampliamente explorada, ya que los estudios comparativos con alternativas convencionales son escasos. En conjunto, la ketamina se perfila como una intervención eficaz a corto plazo, pero su efectividad sostenida y su lugar frente a tratamientos tradicionales aún requieren más evidencia comparativa a largo plazo.

Examinar los efectos adversos y las limitaciones asociadas al uso de la ketamina en el tratamiento de la depresión resistente.

La gran mayoría de los ensayos clínicos describen un perfil de **efectos adversos leves y transitorios**, que suelen resolverse sin necesidad de interrumpir el tratamiento. En infusiones IV de ketamina (0,5 mg/kg), Abbar et al. (2022) y Murrugh et al. (2015) coinciden en reportar sedación ligera, náuseas y síntomas disociativos de corta duración, sin casos de complicaciones graves ni necesidad de atención médica adicional. De forma similar, los estudios con esketamina intranasal (Canuso et al. 2018, 2021; Fu et al. 2021) describen mareo, disociación y sabor desagradable como los eventos más frecuentes, con tasas de interrupción del 6–6,2 % por intolerancia, y sin aumento de la incidencia de psicosis o convulsiones. En la modalidad oral, el piloto abierto de Can et al. (2021) observó fatiga, ansiedad leve y somnolencia, todos pasajeros y sin descartes de tratamiento.

Eventos adversos cardiovasculares y psiquiátricos: Aunque la ketamina puede elevar ligeramente la presión arterial y la frecuencia cardíaca, estos cambios se consideran de escasa relevancia clínica y retornan a valores basales tras la infusión. Correia-Melo et al. (2019) y Zolghadriha et al. (2024) no encontraron desviaciones hemodinámicas significativas en comparaciones con placebo. En cuanto a síntomas psiquiátricos, los estudios controlados con midazolam (Grunebaum et al. 2018; Feeney et al. 2021) no evidenciaron un incremento de ideas delirantes, alucinaciones o empeoramiento de ideación suicida —salvo un suicidio

aislado durante el seguimiento de Canuso et al. (2021)—, lo que sugiere un perfil de seguridad razonable incluso en poblaciones de alto riesgo.

Limitaciones de los diseños: Gran parte de la evidencia procede de tamaños muestrales reducidos y estudios piloto (por ejemplo, Burger et al. 2016, n = 10; Ionescu et al. 2018, n = 26), lo cual limita la generalización. Los ensayos abiertos (p. ej., Anijärv et al. 2023) carecen de comparador, impidiendo valorar la especificidad de los cambios observados. Además, varios trabajos excluyen a pacientes con ideación suicida activa reciente (p. ej., Borentain et al. 2022), reduciendo la aplicabilidad a la población más vulnerable. El seguimiento a largo plazo suele limitarse a 4–6 semanas, con pocos estudios que aborden la persistencia del efecto más allá de dos meses (Zolghadriha et al. 2024).

Heterogeneidad en dosis y frecuencia: Las variaciones en dosis (0,2–1,0 mg/kg IV; 84 mg esketamina intranasal; 0,5–3,0 mg/kg oral) y esquemas de administración (dosis única vs. repetidas vs. mantenimiento semanal) complican la comparación directa de resultados de seguridad. Aunque no se han registrado señales de toxicidad acumulativa, la falta de estándares uniformes impide determinar la estrategia óptima que minimice eventos adversos manteniendo la eficacia.

Implicaciones para la práctica clínica: En conjunto, la ketamina y la esketamina presentan un perfil de seguridad aceptable, con efectos adversos generalmente leves y autolimitados. No obstante, se requieren estudios más amplios, con diseños multicéntricos, mayor diversidad poblacional, seguimiento prolongado y protocolos estandarizados, para confirmar la tolerabilidad a largo plazo y establecer recomendaciones claras sobre dosis y frecuencia en el tratamiento de la depresión resistente.

Conclusión general sobre el objetivo: La evidencia revisada indica que la ketamina y la esketamina presentan un perfil de seguridad generalmente favorable, con efectos adversos leves y transitorios, como mareos, disociación, náuseas o somnolencia, que rara vez requieren la interrupción del tratamiento. Los eventos cardiovasculares y psiquiátricos graves son poco frecuentes, aunque se reportó un suicidio aislado durante el seguimiento en un estudio, lo cual subraya la importancia del contexto clínico. Entre las principales limitaciones metodológicas destacan los tamaños muestrales pequeños, la ausencia de comparadores en algunos ensayos abiertos, la escasa inclusión de pacientes con ideación suicida activa y el seguimiento limitado en el tiempo, lo que dificulta evaluar la tolerabilidad a largo plazo. Además, la variabilidad en dosis y esquemas de administración complica la comparación entre estudios y la formulación de recomendaciones clínicas claras.

Evaluar las estrategias de administración de ketamina (intravenosa, intranasal u oral) y su influencia en la respuesta terapéutica.

Administración intravenosa de ketamina racémica: La vía IV (intravenosa) es la más estudiada para el tratamiento rápido de la ideación suicida, con dosis únicas de 0,5 mg/kg en infusiones de 40–45 min. Estos protocolos muestran:

Inicio ultrarrápido: reducción significativa de ideación en 24–72 h, con remisión del 60–70 % a las primeras 72 h (Abbar et al., 2022; Zolghadriha et al., 2024).

Esquemas repetidos: seis infusiones bisemanales o semanales mantienen la supresión de la ideación durante varias semanas (Ionescu et al., 2018; Phillips et al., 2019; Tu et al., 2024).

Limitaciones: sin dosis de mantenimiento, el beneficio se atenúa tras 1–2 semanas (Murrough et al., 2015; Feeney et al., 2021), y los estudios con tamaños pequeños (Burger et al., 2016) reducen la solidez de las recomendaciones.

Comparación IV: ketamina racémica vs. esketamina IV: En un ensayo de no-inferioridad, 0,25 mg/kg de esketamina IV resultó no inferior a 0,5 mg/kg de ketamina racémica en remisión de síntomas a las 24 h, con tendencia a mayor duración en el brazo racémico al día 7 (Correia-Melo et al., 2019). Esto sugiere que ambos enantiómeros ofrecen eficacia comparable cuando se administran por vía IV.

Administración intranasal de esketamina: El spray de 84 mg, dos veces por semana, ha permitido trasladar el tratamiento al entorno ambulatorio, se ha comprobado que:

Rapidez de efecto: alivio de la ideación en 4 h, con remisiones depresivas del 50–65 % al día 25 (Canuso et al., 2018, 2021; Fu et al., 2021).

Rescate de no respondedores: pacientes sin mejoría a 24 h o 1 semana pueden beneficiarse tras 4 semanas (Turkoz et al., 2023).

Practicidad y tolerabilidad: menor necesidad de monitorización intensiva, aunque la reducción de ideación (CGI-SS-r) resulta variable entre estudios, y un 6 % interrumpe por efectos adversos (mareo, disociación).

Administración oral de ketamina: Las investigaciones orales son escasas y mayoritariamente abiertas, se ha visto que:

Dosis flexibles (0,5–3 mg/kg/semana) mostraron en Can et al. (2021) una reducción de ideación de 20,0 a 5,6 puntos en la BSS tras 6 semanas, con mantención parcial del efecto al mes.

Biomarcadores EEG (Anijärv et al., 2023) evidenciaron cambios en bandas alfa, theta y beta, pero sin correlación directa con ideación suicida.

La vía oral ofrece *comodidad y potencial* para tratamiento prolongado, pero requiere ensayos controlados y dosis estandarizadas para validar su eficacia y definir seguridad a largo plazo.

Conclusión: La **IV** garantiza un inicio de acción más rápido y ha sido la plataforma para explorar dosis únicas vs. repetidas. La **intranasal** equilibra rapidez, comodidad ambulatoria y buena tolerabilidad, si bien la magnitud de respuesta varía. La **oral** emerge como opción prometedora para tratamiento sostenido, pero demanda evidencia robusta.

Conclusión general sobre el objetivo: La evidencia muestra que la vía intravenosa es la más estudiada y ofrece un inicio de acción más rápido, especialmente útil en contextos agudos. La esketamina intranasal representa una alternativa ambulatoria eficaz y práctica, aunque con resultados más variables. En cambio, la administración oral, aún poco investigada,

destaca por su potencial en tratamientos prolongados con menor supervisión clínica. Cada vía presenta ventajas y limitaciones, y se requieren más estudios que comparen directamente estas estrategias, especialmente para establecer protocolos personalizados según las necesidades clínicas y contextos terapéuticos.

Determinar la duración del efecto antidepressivo y la recurrencia de síntomas en pacientes tratados con ketamina.

Infusión única de ketamina IV: Estudios con una sola infusión de 0,5 mg/kg IV muestran un inicio ultrarrápido pero una recurrencia temprana de los síntomas sin dosis de refuerzo se ha visto que: Murrough et al. (2015) documentaron alivio de la ideación suicida a las 24–48 h que se perdía a las 72 h tras la infusión. Feeney et al. (2021) hallaron que el 60 % alcanzó remisión de ideación al día 3, pero más del 45 % recidivó a los 30 días sin infusiones repetidas. Abbar et al. (2022) observaron que, aunque el 63 % remitió a las 72 h, a las 6 semanas la diferencia frente a placebo ya no fue significativa (69,5 % vs. 56,3 %). Zolghadriha et al. (2024) es la excepción: una única dosis mantuvo reducción de síntomas depresivos y suicidas desde 1 h hasta 2 meses, mostrando que el protocolo y la monitorización influyen en la durabilidad.

Infusiones repetidas y fase de continuación IV: Varias series han explorado múltiples dosis para prolongar el beneficio, en concreto: Ionescu et al. (2018) administraron seis infusiones bisemanales de 0,5 mg/kg; no hubo diferencias claras vs. placebo en puntuaciones de depresión o suicidio al finalizar, lo que apunta a la necesidad de optimizar esquemas. Phillips et al. (2019) combinaron infusión única crossover con tres sesiones semanales durante 2 semanas y luego una sesión semanal: la supresión de ideación se mantuvo sin cambios significativos en fases de mantenimiento ($p = 0,94$). Vande Voort et al. (2016) demostraron que, tras una fase aguda de hasta 6 infusiones, cuatro infusiones semanales prolongaron la remisión varias semanas en 5 de 12 pacientes. Tu et al. (2024) confirmaron alivio clínico rápido al día 3 y, con infusiones de mantenimiento, respuesta sostenida sin recurrencia precoz.

Spray intranasal de esketamina: El spray de 84 mg ofrece manejo ambulatorio con beneficios en el corto y medio plazo se ha visto que: Canuso et al. (2018, 2021) informaron reducciones de ideación a las 4 h y remisiones depresivas del 50–60 % al día 25, aunque la disminución de suicidabilidad no siempre se mantuvo hasta esa fecha. Fu et al. (2021) encontraron mejora sostenida en MADRS hasta el día 25 (-15.7 vs. -12.4 placebo; $p = 0.003$). Fu et al. (2023) mostraron que esketamina acorta el tiempo hasta la remisión (15 vs. 23 días; $p = 0.005$) y duplica los días en remisión durante 4 semanas (27,1 % vs. 8,3 %; $p = 0.006$). Turkoz et al. (2023) resaltaron que no respondedores tempranos mejoran tras 4 semanas, sin aumento de eventos adversos.

Ketamina oral: Aunque menos estudiada, la vía oral sugiere beneficio sostenido con regímenes semanales se ha visto que: Can et al. (2021) administraron 0,5–3 mg/kg semanal durante 6 semanas, obteniendo una reducción de ideación (BSS) de 20,0 a 5,6 al final y un valor de 9,1 al mes (ambos $p < 0.001$), con respuesta mantenida en el 50 % tras seguimiento. Anijärv et al. (2023) documentaron cambios EEG prolongados tras 6 semanas, pero sin grupo control para confirmar duración clínica.

Síntesis de la duración y recurrencia: Efecto agudo (24–72 h): marcadamente rápido en IV y nasal. Recurrencia sin refuerzo: suele manifestarse a los 3–7 días en infusión única y a los 30 días en algunos protocolos. Mantener respuesta: requiere esquemas repetidos (bisemanales/semanales IV o intranasales) para prolongar la remisión varias semanas. Vía oral: potencial para efecto prolongado con menor necesidad de monitorización, aunque falta evidencia controlada.

Para optimizar la **duración del efecto**, los hallazgos subrayan la importancia de diseñar protocolos de mantenimiento adaptados a cada vía de administración y de prolongar el seguimiento más allá de las primeras 4–6 semanas.

Conclusión general sobre el objetivo: La mayoría de los estudios coinciden en que la ketamina tiene un efecto terapéutico rápido pero limitado en el tiempo, especialmente cuando se administra como dosis única. La recurrencia de síntomas suele aparecer entre los 3 y 30 días, salvo en algunos casos puntuales donde el beneficio se mantuvo más allá de las seis semanas. Los esquemas repetidos (infusiones múltiples o administración intranasal continua) parecen ser necesarios para prolongar la remisión y prevenir recaídas tempranas. La vía oral muestra potencial para un efecto sostenido, pero aún carece de evidencia controlada sólida. En conjunto, estos hallazgos refuerzan la necesidad de protocolos de mantenimiento adaptados y de seguimientos prolongados para evaluar con mayor precisión la duración real del beneficio clínico.

4. Conclusiones

1-Reflexión sobre el objetivo principal

Se puede considerar que el objetivo general de la revisión sistemática, evaluar la eficacia y seguridad de la ketamina en el tratamiento de la depresión resistente con alto riesgo suicida, se ha alcanzado en gran medida.

Los datos extraídos de los ensayos clínicos demuestran de forma consistente un inicio de acción ultrarrápido y tasas de **remisión** de ideación suicida superiores al 60 % en protocolos intravenosos e intranasales, lo que confirma la potencia antidepressiva aguda del fármaco. Asimismo, los efectos adversos reportados fueron, en su mayoría, leves y transitorios, lo que respalda el perfil de seguridad en un contexto controlado. No obstante, la disminución de beneficios a las pocas semanas sin estrategias de mantenimiento indica la necesidad de un diseño terapéutico integrado que combine ketamina con intervenciones psicoterapéuticas y seguimiento prolongado. En este sentido, resulta imprescindible considerar protocolos que optimicen el cuidado del paciente, garantizando una atención holística y continuada, donde la monitorización rigurosa y la integración de soportes psicosociales refuercen la eficacia sostenida y minimicen riesgos a largo plazo.

2-Reflexión sobre los objetivos secundarios

-Comparar la efectividad de la ketamina frente a otros tratamientos convencionales o placebo en la reducción de la ideación y conducta suicida.

Se puede considerar que este objetivo ha sido respondido parcialmente. Tal y como se señaló en el apartado de Conclusión general sobre el objetivo, por un lado, los estudios revisados coinciden en que la ketamina tiene un efecto superior a placebo en la reducción rápida de la ideación suicida, pero su superioridad frente a otros fármacos antidepresivos requiere de más estudio a largo plazo.

-Examinar los efectos adversos y las limitaciones asociadas al uso de la ketamina en el tratamiento de la depresión resistente.

Se puede considerar que este objetivo ha sido respondido adecuadamente. Tal y como se señaló en el apartado de Conclusión general sobre el objetivo: La ketamina y la esketamina presentan un perfil de seguridad generalmente favorable, con efectos adversos leves y transitorios. Pese a ello, si hay que señalar que, aún siendo poco frecuentes, puede haber afecciones cardiovasculares y psiquiátricas graves, con lo que es importante la supervisión de su uso.

-Evaluar las estrategias de administración de ketamina (intravenosa, intranasal u oral) y su influencia en la respuesta terapéutica.

Se puede considerar que este objetivo ha sido respondido adecuadamente. Tal y como se señaló en la conclusión general, la literatura revisada permite diferenciar con claridad las características, ventajas y limitaciones de las principales vías de administración de ketamina. La intravenosa destaca por su rapidez de acción y mayor respaldo científico, la intranasal por su aplicabilidad ambulatoria y buen perfil de tolerancia, y la oral como una vía prometedora para tratamientos prolongados, aunque aún requiere validación clínica robusta. Estos hallazgos aportan evidencia útil para orientar la elección terapéutica según el contexto clínico.

-Determinar la duración del efecto antidepresivo y la recurrencia de síntomas en pacientes tratados con ketamina.

Se puede considerar que este objetivo ha sido respondido adecuadamente. Tal y como se indicó en la conclusión general, la evidencia muestra que la ketamina ofrece un efecto antidepresivo de inicio rápido, pero de duración limitada cuando se administra en dosis únicas. Para mantener la mejoría y prevenir recaídas, los estudios destacan la necesidad de esquemas de administración repetidos, especialmente en las vías intravenosa e intranasal. Aunque los datos sobre ketamina oral son aún preliminares, apuntan a un posible beneficio prolongado con menor supervisión clínica. Estos hallazgos respaldan el diseño de protocolos personalizados de mantenimiento y un seguimiento clínico más extenso para maximizar la eficacia terapéutica a largo plazo.

3-Reflexión sobre la literatura encontrada

Pese a la importancia de la información encontrada, es adecuado el intentar dar un paso más allá de los datos reportados. No en vano, hemos de recordar que cuando hablamos de suicidio, no basta con saber si un ítem de una escala bajó tres puntos; necesitamos entender qué cambió —si algo cambió— dentro de esa persona.

En los estudios recopilados, la evidencia sobre la eficacia de la ketamina intravenosa y de la esketamina intranasal es clara: hay efectos rápidos, especialmente en la reducción de ideación suicida. Pero lo que se puede echar en falta es la mirada cualitativa. La vivencia. Lo que atraviesa el paciente en ese espacio de transformación, o al menos, de posibilidad de la misma.

Un aspecto relevante fue encontrar, en uno o dos ensayos, una mención escueta a suicidios posteriores a la intervención. Un dato sin explicación ni contexto. Es imposible no plantearse preguntas como ¿Qué ocurrió ahí? ¿Qué sentía esa persona? ¿Qué acompañamiento hubo después? ¿Hubo integración? No lo sabemos, pese a la relevancia que aportaría a un mejor entendimiento del cuadro. Y precisamente eso evidencia la limitación de una aproximación puramente cuantitativa. Porque incluso en estudios donde las escalas mejoran, pueden ocurrir tragedias que no aparecen reflejadas más que como una estadística aislada.

Además, muchos de los ensayos clínicos utilizan protocolos muy específicos —como 50 mg de ketamina racémica por vía IV en 40 o 45 minutos—, que probablemente no inducen un estado alterado de conciencia comparable al que puede producirse con una inyección intramuscular de 30 mg administrada de golpe. Es decir, es posible que esos pacientes, aunque mejoren en las escalas, no lleguen a vivir una experiencia transformadora real. No se considera si hay tiempo para la desestructuración, ni espacio para el simbolismo. Y si no se entra en ese estado, tampoco se movilizan los mismos procesos psicológicos. Esto se plantea como una línea pendiente de mayor investigación.

En suma, es importante no reducir estas intervenciones al acto farmacológico. No hemos de olvidar que, pese a la importancia de los datos, no es solo la molécula lo que cuenta en un proceso tan complejo, sino lo que se hace con ella: la preparación antes de la sesión, el acompañamiento después, el espacio para integrar lo vivido. Y nada de ello aparece reflejado con la adecuada precisión en los estudios clínicos más clásicos.

Hemos, por tanto, que considerar que muchas veces puede ser necesario ir allá de la eficacia estadística y abrir la puerta a modelos más integradores, que contemplen también el componente subjetivo, emocional y simbólico de estas experiencias. Y, desde luego, sería fundamental empezar a investigar de forma más rigurosa la vía intramuscular, que en la práctica clínica ya se está utilizando, pero que en la literatura científica aún no ha sido explorada con la profundidad que merece.

No podemos ignorar el hecho de que, si bien los síntomas pueden desaparecer rápido el verdadero cambio necesita algo más que una curva de respuesta: necesita contexto, necesita relato, necesita sostén.

4.1. Limitaciones

Durante el desarrollo de esta revisión sistemática se han identificado una serie de limitaciones metodológicas y estructurales que han influido tanto en la selección como en la interpretación de los estudios clínicos incluidos, y que deben ser consideradas a la hora de valorar los hallazgos obtenidos.

En primer lugar, uno de los principales obstáculos ha sido la **alta heterogeneidad en los diseños experimentales**, tanto en relación con las dosis y las vías de administración (intravenosa, intranasal u oral), como en la frecuencia y duración del tratamiento (infusión única vs. esquemas repetidos vs. mantenimiento). Esta variabilidad ha dificultado la comparación directa entre estudios y ha limitado la posibilidad de establecer recomendaciones homogéneas o generalizables.

En relación con el **objetivo de evaluar la eficacia de la ketamina frente a placebo o tratamientos convencionales**, se observó que, aunque muchos ensayos presentan resultados positivos, varios estudios presentan tamaños muestrales reducidos, condiciones muy controladas y seguimientos a corto plazo, lo cual compromete la validez externa de los hallazgos. Además, la exclusión frecuente de pacientes con ideación suicida activa o con comorbilidades graves reduce la aplicabilidad de los resultados a las poblaciones clínicas más vulnerables, que son precisamente las que se pretende atender con este tipo de intervención.

En cuanto al análisis de los **efectos adversos**, si bien el perfil de seguridad observado en los estudios seleccionados es generalmente favorable, existen limitaciones derivadas de la duración reducida del seguimiento y de la falta de estandarización en la recogida de eventos adversos. Asimismo, cabe señalar que en algunos ensayos se ha reportado de forma puntual la muerte por suicidio durante el seguimiento, pero dicha información aparece presentada de forma cuantitativa, sin mayor detalle contextual o análisis clínico, lo cual dificulta su interpretación y plantea interrogantes sobre los factores implicados más allá de la intervención farmacológica.

Respecto a las **estrategias de administración**, se destaca la ausencia de ensayos clínicos que evalúen de forma rigurosa la vía intramuscular, a pesar de su creciente uso en entornos clínicos no experimentales. Esta carencia impide valorar adecuadamente el impacto terapéutico y experiencial de esta modalidad, que podría inducir estados disociativos más intensos y, por tanto, activar procesos terapéuticos diferentes a los observados en las infusiones intravenosas lentas. Esta omisión representa una línea importante de investigación futura, tanto desde el punto de vista clínico como psicológico.

Por último, en relación con la **duración del efecto antidepressivo y la recurrencia de síntomas**, la mayoría de los ensayos incluidos presentan un seguimiento limitado a entre 1 y 6 semanas, lo cual impide evaluar la persistencia de los beneficios en el medio y largo plazo. Esta limitación es especialmente relevante en el contexto del tratamiento de la ideación suicida, donde la estabilidad de la remisión es un factor crítico para la prevención.

En conjunto, estas limitaciones subrayan la necesidad de estudios clínicos más amplios, con diseños multicéntricos, poblaciones más representativas, protocolos estandarizados y medidas que incluyan tanto variables cuantitativas como cualitativas. Solo así podrá profundizarse en la comprensión de los efectos de la ketamina más allá de la reducción sintomática inmediata, integrando la experiencia subjetiva del paciente como parte esencial del proceso terapéutico.

4.2. Prospectiva

A partir de los hallazgos de esta revisión sistemática, se abren múltiples líneas de investigación y desarrollo clínico que podrían enriquecer significativamente el abordaje terapéutico de la depresión resistente con riesgo suicida mediante el uso de ketamina.

En primer lugar, resulta prioritario diseñar **ensayos clínicos controlados que evalúen la vía intramuscular de administración**, actualmente muy utilizada en entornos clínicos alternativos, pero aún no validada por evidencia robusta. Esta modalidad, al inducir una disociación más rápida y profunda, podría generar experiencias internas cualitativamente distintas que activen mecanismos terapéuticos no explorados en los estudios tradicionales con infusión intravenosa lenta. Comparar de forma rigurosa las diferencias entre IV, IM y otras vías (como la oral) en cuanto a eficacia, vivencia subjetiva, integración y duración del efecto, constituiría un avance importante en el conocimiento actual.

Asimismo, se propone ampliar los diseños hacia una **perspectiva más integradora, que combine medidas cuantitativas con herramientas cualitativas**, como entrevistas clínicas, escalas fenomenológicas o análisis narrativos. Esto permitiría comprender no solo si el tratamiento funciona, sino cómo lo vive la persona y qué elementos influyen en la consolidación o disolución de sus efectos terapéuticos.

Desde el punto de vista clínico, es fundamental desarrollar **protocolos estructurados de preparación e integración psicoterapéutica** en torno al uso de ketamina, especialmente en el tratamiento de pacientes con alto riesgo suicida. Estos protocolos deberían incluir una evaluación exhaustiva previa a la intervención, la creación de un marco de seguridad y contención emocional durante la experiencia, y sesiones de integración posteriores que ayuden al paciente a dar sentido a lo vivido y a aplicar los posibles aprendizajes en su día a día.

Del mismo modo, se sugiere fomentar **ensayos con mayor diversidad poblacional** (jóvenes, personas mayores, pacientes con trastornos comórbidos, poblaciones marginadas), que permitan extrapolar los resultados a contextos más amplios y equitativos. Además, los **seguimientos a medio y largo plazo** son cruciales para determinar si la mejoría sintomática inicial se traduce en cambios duraderos y clínicamente significativos.

Por último, desde una perspectiva psicológica, sería de gran valor incluir estudios que exploren **el papel del estado alterado de conciencia como catalizador de procesos de insight, reestructuración cognitiva o reconexión emocional**, para identificar los mecanismos subjetivos que puedan estar involucrados en los resultados positivos observados con ketamina. Esta línea de trabajo permitiría integrar más estrechamente los conocimientos de la psicología clínica, la neurociencia y la psicoterapia en el diseño de futuras intervenciones.

Referencias bibliográficas

- Abbar, M., et al. (2022). *Ketamine for the acute treatment of severe suicidal ideation: Double blind, randomised placebo controlled trial*.
- Alnefeesi, Y., Chen-Li, D., Krane, E., Jawad, M. Y., Rodrigues, N. B., Ceban, F., Di Vincenzo, J. D., Meshkat, S., Ho, R. C. M., Gill, H., Teopiz, K. M., Cao, B., Lee, Y., McIntyre, R. S., & Rosenblat, J. D. (2022). Real-world effectiveness of ketamine in treatment-resistant depression: A systematic review & meta-analysis. *Journal of Psychiatric Research*, 151, 693–709.
<https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2022.04.037>
- American Psychiatric Association. (2018). *Practice Guideline for the Treatment of Patients with Major Depressive Disorder* (3rd ed.). American Psychiatric Association Publishing.
- American Psychiatric Association. (2022). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5-TR)*. American Psychiatric Association.
- Anijärv, L., et al. (2023). *Spectral changes of EEG following a 6-week low-dose oral ketamine treatment in adults with major depressive disorder and chronic suicidality*.
- Ballard, E. D., et al. (2017). *Anhedonia as a clinical correlate of suicidal thoughts in clinical ketamine trials*.
- 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)
- Borentain, E., et al. (2022). *Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale factors in treatment-resistant depression at onset of treatment: Derivation, replication, and change over time during treatment with esketamine*.
- Buckman, J. E. J., Underwood, A., Clarke, K., Saunders, R., Hollon, S. D., Fearon, P., & Pilling, S. (2018). Risk factors for relapse and recurrence of depression in adults and how they operate: A four-phase systematic review and meta-synthesis. *Clinical Psychology Review*, 64, 13–38.
<https://doi.org/10.1016/j.cpr.2018.07.005>
- Burger, S. E., et al. (2016). *A double-blinded, randomized, placebo-controlled sub-dissociative dose ketamine pilot study in the treatment of acute depression and suicidality in a military emergency department setting*.
- Can, A., et al. (2021). *Low dose oral ketamine treatment in chronic suicidality: An open-label pilot study*.
- Canuso, C. M., et al. (2018). *Efficacy and safety of intranasal esketamine for the rapid reduction of symptoms of depression and suicidality in patients at imminent risk for suicide*.
- Canuso, C. M., et al. (2021). *Esketamine nasal spray for the rapid reduction of depressive symptoms in major depressive disorder with acute suicidal ideation or behavior*.
- Chen, M. H., et al. (2019a). *Maintenance of antidepressant and antisuicidal effects by D-cycloserine among patients with treatment-resistant depression who responded to low-dose ketamine infusion: A double-blind randomized placebo–control study*.
- Chen, M. H., et al. (2019b). *Antidepressant and antisuicidal effects of ketamine on the functional connectivity of prefrontal cortex-related circuits in treatment-resistant depression*.

Chen, M. H., et al. (2019c). *Antisuicidal effect, BDNF Val66Met polymorphism, and low-dose ketamine infusion: Reanalysis of adjunctive ketamine study of Taiwanese patients with treatment-resistant depression (AKSTP-TRD)*.

Chen, M. H., et al. (2021). *Working memory associated with anti-suicidal ideation effect of repeated-dose intravenous ketamine in depressed patients*.

Correia-Melo, F. S., et al. (2019). *Efficacy and safety of adjunctive therapy using esketamine or racemic ketamine for adult treatment-resistant depression: A randomized, double-blind, non-inferiority study*.

Cui, L., Li, S., Wang, S., Wu, X., Liu, Y., Yu, W., Wang, Y., Tang, Y., Xia, M., & Li, B. (2024). Major depressive disorder: Hypothesis, mechanism, prevention and treatment. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 9(1), 30. <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01738-y>

Dawn F. Ionescu, et al. (2018). *Repeat-Dose Ketamine Augmentation for Treatment-Resistant Depression with Chronic Suicidal Ideation: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial*.

Dawn F. Ionescu, et al. (2020). *Esketamine Nasal Spray for Rapid Reduction of Depressive Symptoms in Patients with Major Depressive Disorder Who Have Active Suicide Ideation with Intent (ASPIRE II)*.

Fan, X., et al. (2017). *Ketamine rapidly relieves acute suicidal ideation in cancer patients: A randomized controlled clinical trial*.

Feeney, G. F. X., et al. (2021). *The effect of single administration of intravenous ketamine augmentation on suicidal ideation in treatment-resistant unipolar depression: Results from a randomized double-blind study*.

Freind, K. M., Beserra, F. R., Menezes, B. S., & Mograbi, D. C. (2024). Therapeutic protocols using ketamine and esketamine for depressive disorders: A systematic review. *Journal of Psychoactive Drugs*, 56(4), 496–512. <https://doi.org/10.1080/02791072.2023.2248989>

Fu, D.-J., et al. (2021). *Esketamine Nasal Spray for Rapid Reduction of Depressive Symptoms in Patients With Major Depressive Disorder Who Have Active Suicide Ideation With Intent: ASPIRE II Study Results*.

Fu, D.-J., et al. (2023). *Esketamine versus placebo on time to remission in major depressive disorder with acute suicidality*.

Gilbert, D. F., et al. (2020). *Magnetoencephalographic Correlates of Suicidal Ideation in Major Depression*.

Gilbert, D. F., et al. (2022). *Magnetoencephalography biomarkers of suicide attempt history and antidepressant response to ketamine in treatment-resistant major depression*.

Grunebaum, M. F., et al. (2017). *Ketamine versus midazolam in bipolar depression with suicidal thoughts: A pilot midazolam-controlled randomized clinical trial*.

Grunebaum, M. F., et al. (2018). *Ketamine for Rapid Reduction of Suicidal Thoughts in Major Depression: A Midazolam-Controlled Randomized Clinical Trial*.

Grunebaum, M. F., et al. (2019). *Ketamine metabolite pilot study in a suicidal depression trial*.

Hochschild, B., et al. (2022). *Ketamine vs midazolam: mejora del estado de ánimo y reducción de ideación suicida en depresión*.

Hofmann, S. G., Curtiss, J., Carpenter, J. K., & Kind, S. (2017). Effect of treatments for depression on quality of life: A meta-analysis. *Cognitive Behaviour Therapy*, 46(4), 265–286. <https://doi.org/10.1080/16506073.2017.1304445>

Ionescu, D. F., et al. (2020). *Esketamine Nasal Spray for Rapid Reduction of Depressive Symptoms in Patients with Major Depressive Disorder Who Have Active Suicide Ideation with Intent (ASPIRE II)*.

Jelen, L. A., McShane, R., & Young, A. H. (2024). Guidelines for ketamine use in clinical psychiatry practice. *BJPsych Open*, 10(3), e107. <https://doi.org/10.1192/bjo.2024.62>

Krystal, J. H., Kavalali, E. T., & Monteggia, L. M. (2024). Ketamine and rapid antidepressant action: New treatments and novel synaptic signaling mechanisms. *Neuropsychopharmacology*, 49(1), 41–50. <https://doi.org/10.1038/s41386-023-01629-w>

Leucht, S., Priller, J., & Davis, J. M. (2024). Antipsychotic drugs: A concise review of history, classification, indications, mechanism, efficacy, side effects, dosing, and clinical application. *The American Journal of Psychiatry*, 181(10), 865–878. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.202407381>

Li, X., Mu, F., Liu, D., Zhu, J., Yue, S., Liu, M., Liu, Y., & Wang, J. (2022). Predictors of suicidal ideation, suicide attempt and suicide death among people with major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Journal of Affective Disorders*, 302, 332–351. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2022.01.103>

Marcantoni, W. S., Akoumba, B. S., Wassef, M., Mayrand, J., Lai, H., Richard-Devantoy, S., & Beauchamp, S. (2020). A systematic review and meta-analysis of the efficacy of intravenous ketamine infusion for treatment-resistant depression: January 2009 – January 2019. *Journal of Affective Disorders*, 277, 831–841. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.09.007>

McIntyre, R. S., Rosenblat, J. D., Nemeroff, C. B., Sanacora, G., Murrough, J. W., Berk, M., Brietzke, E., Dodd, S., Gorwood, P., Ho, R., Iosifescu, D. V., Lopez Jaramillo, C., Kasper, S., Kratiuk, K., Lee, J. G., Lee, Y., Lui, L. M. W., Mansur, R. B., Papakostas, G. I., Subramaniapillai, M., ... Stahl, S. (2021). Synthesizing the evidence for ketamine and esketamine in treatment-resistant depression: An international expert opinion on the available evidence and implementation. *The American Journal of Psychiatry*, 178(5), 383–399. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2020.20081251>

Murrough, J. W., et al. (2015). *Ketamine for rapid reduction of suicidal ideation: A randomized controlled trial*.

Nikayin, S., & Sanacora, G. (2021). Evaluating the role of ketamine/esketamine in the management of major depressive disorder with suicide risk. *CNS Drugs*, 35(10), 1069–1079. <https://doi.org/10.1007/s40263-021-00851-8>

Nikolin, S., Rodgers, A., Schwaab, A., Bahji, A., Zarate, C. Jr., Vazquez, G., & Loo, C. (2023). Ketamine for the treatment of major depression: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine*, 62, 102127. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2023.102127>

Organización Mundial de la Salud. (2019). *Guía sobre el uso de medicamentos psicotrópicos en salud mental*. OMS.

Organización Mundial de la Salud. (2023). *Depression: Key Facts*. WHO. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>

Organización Mundial de la Salud. (2024). *Clasificación Internacional de Enfermedades 11ª Edición (CIE-11)*. OMS. <https://icd.who.int/browse/2025-01/mms/es#1563440232>

Phillips, J. L., et al. (2019). *Single and repeated ketamine infusions for reduction of suicidal ideation in treatment-resistant depression*.

Rhee, T. G., Shim, S. R., Forester, B. P., Nierenberg, A. A., McIntyre, R. S., Papakostas, G. I., Krystal, J. H., Sanacora, G., & Wilkinson, S. T. (2022). Efficacy and safety of ketamine vs electroconvulsive therapy

among patients with major depressive episode: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry*, 79(12), 1162–1172. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2022.3352>

Sajid, N., et al. (2024a). *Acute Dissociation and Ketamine's Antidepressant and Anti-Suicidal Ideation Effects in a Midazolam-Controlled Trial*.

Sajid, N., et al. (2024b). *Acute Dissociation and Ketamine's Antidepressant and Anti-Suicidal Ideation Effects in a Midazolam-Controlled Trial*.

Smith-Apeldoorn, S. Y., Veraart, J. K., Spijker, J., Kamphuis, J., & Schoevers, R. A. (2022). Maintenance ketamine treatment for depression: A systematic review of efficacy, safety, and tolerability. *The Lancet Psychiatry*, 9(11), 907–921. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(22\)00317-0](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(22)00317-0)

Su, T. P., et al. (2023). *A randomized, double-blind, midazolam-controlled trial of low-dose ketamine infusion in patients with treatment-resistant depression and prominent suicidal ideation*.

Tu, P. C., et al. (2024). *Thalamocortical functional connectivity and rapid antidepressant and antisuicidal effects of low-dose ketamine infusion among patients with treatment-resistant depression*.

Turkoz, I., et al. (2023). *Treatment response to esketamine nasal spray in patients with major depressive disorder and acute suicidal ideation or behavior without evidence of early response*.

Vande Voort, J. L., et al. (2016). *Continuation phase intravenous ketamine in adults with treatment-resistant depression*.

Vande Voort, J. L., et al. (2017). *Antisuicidal response following ketamine infusion is associated with decreased nighttime wakefulness in major depressive disorder and bipolar disorder*.

Wilkinson, S. T., Ballard, E. D., Bloch, M. H., Mathew, S. J., Murrrough, J. W., Feder, A., Sos, P., Wang, G., Zarate, C. A. Jr., & Sanacora, G. (2018). The effect of a single dose of intravenous ketamine on suicidal ideation: A systematic review and individual participant data meta-analysis. *American Journal of Psychiatry*, 175(2), 150–158. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2017.17040472>