

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR  
FACULTAD DE MEDICINA  
ESCUELA DE POSGRADO



Informe final de la Investigación bibliográfica:  
**Infusión de Ketamina endovenosa para  
depresión mayor en el servicio de psiquiatría:  
Propuesta de Protocolo.**

Presentado por:  
**Dr. Nelson Fernando Hernández Calderón**

Para optar al título de:  
**Especialista en Psiquiatría y Salud Mental**

Asesor temático:  
**Dr. Víctor Guillermo González, MD, GAP**

Asesor metodológico:  
**Dr. Wilson Avendaño Martell**

Ciudad Universitaria Dr. Fabio Castillo Figueroa  
San Salvador, 12 de junio de 2022

# DEDICATORIA

*A Dios, por estar conmigo y darme una segunda oportunidad de vivir después de estar al borde de la muerte debido a la COVID e indudablemente a los médicos intensivistas del Hospital Nacional Rosales y el Hospital General del ISSS que sirvieron de instrumento de Dios para preservarme la vida.*

*A mis padres, quienes de muchas maneras me han inspirado a ser el hombre que he llegado a ser. Por apoyar y acompañar mis alegrías y tristezas, las noches de desvelos y risas en el proceso que me llevo a recibirme como médico y mi entrenamiento como psiquiatra.*

*A mis amigos: Aura, Marcela, Daniel y Boni, que se han convertido en mi familia después de tantos años. Que gusto ver lo mucho que hemos crecido en esto que llamamos vida.*

# AGRADECIMIENTOS

*A la Universidad de El Salvador y sus docentes por ser el canal que me otorgó educación como médico psiquiatra, y a la cual tuve la dicha de servir como representante estudiantil en el honorable Consejo Superior Universitario.*

*A la planta docente de la especialidad de psiquiatría y salud mental del Instituto Salvadoreño del Seguro Social, a quienes con gratitud y orgullo llamo mis maestros.*

*A Dr. Víctor Guillermo Gonzales, maestro de muchas generaciones de psiquiatras del ISSS y padre de la psiquiatría comunitaria en el país. Por ser una inspiración como profesional y por adentrarme en la humanística a través de la psiquiatría. Quien fue el asesor temático este trabajo de investigación con precisión y sabiduría.*

*A Carolina, Johnny y Roberto, mis compañeros de promoción. Gracias por tolerarme, no se me ocurre un mejor equipo que ustedes.*

# ÍNDICE

|       |   |    |
|-------|---|----|
| I.    | INTRODUCCIÓN  | 1  |
| II.   | OBJETIVOS   | 4  |
|       | <i>Objetivo general</i>                               |    |
|       | <i>Objetivos específicos</i>                          |    |
| III.  | GLOSARIO DE TÉRMINOS                                  | 5  |
| IV.   | METODOLOGIA   | 6  |
| V.    | DESCRIPCIÓN DEL PROBLEMA A TRATAR                     | 7  |
|       | <i>Epidemiología</i>                                  | 7  |
|       | <i>Consideraciones fisiopatológicas</i>               | 7  |
|       | <i>Factores de riesgo y pronóstico</i>                | 8  |
| VI.   | DESCRIPCIÓN DE LA INTERVENCIÓN                        | 9  |
|       | 1. <i>Ketamina</i>                                    | 9  |
|       | 2. <i>Glutamato y plasticidad cerebral</i>            | 10 |
|       | 3. <i>Ketamina como antidepresivo</i>                 | 10 |
|       | 4. <i>Dosis antidepresiva de la Ketamina</i>          | 11 |
|       | 5. <i>Ketamina en la depresión bipolar</i>            | 12 |
|       | 6. <i>Ketamina y TEC</i>                              | 13 |
|       | 7. <i>Evaluación médica antes del uso de Ketamina</i> | 15 |
|       | 8. <i>Ketamina y adicciones</i>                       | 16 |
| VII.  | PROPUESTA DE PROTOCOLO DE USO DE KETAMINA             | 17 |
| VIII. | DEFINICIÓN DE ROLES POR NIVEL DE ATENCIÓN             | 20 |
| IX.   | CONCLUSIONES  | 28 |
| X.    | RECOMENDACIONES                                       | 29 |
| XI.   | ANEXOS  | 30 |
| XII.  | BIBLIOGRAFIA  | 32 |

# RESUMEN

Durante los últimos 20 años se ha propuesto el uso de Ketamina en diferentes presentaciones y vías de administración como tratamiento o coadyuvante al tratamiento de la depresión mayor, sobre todo en los casos de depresión resistente a tratamiento. A pesar de no tener aprobación por las agencias oficiales, se ha acumulado suficiente evidencia a través de ensayos clínicos y metaanálisis que respaldan el uso de ketamina racémica a dosis sub anestésicas por vía endovenosa para disminuir síntomas depresivos. El propósito de esta revisión bibliográfica es identificar la dosis terapéutica, precauciones médicas y pautas para la indicación de Ketamina en depresión por médicos especialistas en psiquiatría en El Salvador. Dicha información se ha sintetizado de manera operacional en un protocolo de uso de esta que además sirve de instrumento de calidad para dicha atención en salud.

## I. INTRODUCCIÓN

Alrededor del mundo, la depresión es una de las principales causas de morbilidad e incapacidad, según datos de la organización mundial de la salud se estima que, en el año 2019, el 3.8% de la población general padeció depresión y este porcentaje aumenta en los diferentes grupos etarios, siendo del 5% en los adultos y del 5.7% en los adultos arriba de los 60 años.<sup>1</sup>

Un episodio depresivo se caracteriza por periodos de al menos dos semanas en los que observamos cambios en las funciones afectivas, cognitivas y neurovegetativas. Dichos cambios son una desviación significativa de la tristeza normal y su curso incluye remisiones y recurrencias. Esta definición abarca los casos de depresión tanto para el trastorno depresivo mayor como para la fase depresiva del trastorno bipolar.

De forma categorial, los manuales diagnósticos definen dos marcadores de gravedad en la depresión, el primero de ellos son los síntomas psicóticos (delirios, alucinaciones, conducta y pensamiento desorganizado) y la ideación o conducta suicida, ambos constituyen criterios de ingreso. La experiencia clínica nos ha llevado a evidenciar que muchos de los casos de depresión que requieren de una admisión hospitalaria no se refieren a incidencias, sino a depresión recurrente y resistente al tratamiento.<sup>2</sup>

Tratar la depresión no es sencillo, debido a las múltiples variedades clínicas, síntomas concomitantes y la propia idiosincrasia del paciente. Estas diferencias en su mayoría se resumen en etiología, historia natural, estresores ambientales y sociales, también al apoyo familiar y al difícil acceso a los servicios de salud mental.<sup>3</sup>

Desde la psicoterapia hasta las diferentes terapias biológicas (como los psicofármacos y la terapia electroconvulsiva), el manejo de la depresión sigue siendo un tema que divide opiniones, empezando por lo que en cada país y sociedad científica se considera como tratamiento de primera línea (primer escoge) y por ende lo que se reserva para las recurrencias y a los pacientes resistentes al tratamiento <sup>4,5</sup>

Los antidepresivos actuales se han diseñado bajo la teoría monoaminérgica de la depresión, que asocia este padecimiento a una deficiencia en la neurotransmisión de la serotonina, dopamina y noradrenalina.<sup>6</sup> Resultando familias farmacológicas ampliamente usadas en psiquiatría como los Inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina, los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina y la noradrenalina (duales), agonistas del receptor de la serotonina y el más reciente antidepresivo multimodal (vortioxetina).

Estos agentes, entre ellos los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina que usamos como primera línea y tratamiento de mantenimiento con mayor frecuencia, a pesar de ser eficaces en la mayoría de los pacientes, su efecto terapéutico es evidente en el mejor de los casos luego de tres semanas de uso y en ocasiones hasta las seis semanas, una evidente limitante en los pacientes con ideación suicida y episodios psicóticos que requieren admisión hospitalaria, pues la duración de su estancia está condicionada por el tratamiento.<sup>7</sup> Incluyendo como limitante del proceso, la ya conocida alerta de caja negra, que es el periodo de inicio del tratamiento donde aumenta el riesgo de suicidabilidad en los pacientes con depresión aun si la ideación no estaba presente (aumento del 4% contra el 2% en pacientes sin tratamiento). <sup>8</sup>

Durante los últimos 20 años la Ketamina en sus diferentes presentaciones ha recibido mucha atención por su efecto antidepresivo a dosis sub-anestésicas y de inicio inmediato, con una duración variable en los diversos estudios.<sup>9</sup>

Como en cualquier acto médico, al adoptar un nuevo tratamiento debemos ser capaces de garantizar la calidad de la atención, es decir que cumpla con estándares de eficacia, efectividad, aceptabilidad, accesibilidad y sobre todo competencia profesional. *“La calidad, mayor o menor, de una acción de salud se determina en la práctica por la comparación. ¿Con qué la comparamos? Con la acción de salud tal como “debería ser. Es decir, con su modelo prototipo.”*<sup>10</sup>

En esta revisión abordaremos el uso de ketamina para el manejo de la depresión mayor ya difundida en otros países con el propósito de un protocolo de uso que nos sea útil como ara comparar las acciones que realicemos al administrar este medicamento.

## **II. OBJETIVOS**

### *a. OBJETIVO GENERAL*

Generar con evidencia actualizada un protocolo de pasos para el uso de Ketamina para el manejo de la depresión grave en el Servicio de Psiquiatría del Hospital Policlínico Arce del instituto salvadoreño del seguro social.

### *b. OBJETIVOS ESPECIFICOS*

Identificar la dosis terapéutica y vía de administración en que la ketamina racémica tiene mejor evidencia para el manejo de la depresión grave.

Delimitar los diagnósticos donde ketamina racémica ha demostrado evidencia en disminuir síntomas en pacientes con depresión

Establecer los criterios de inclusión y exclusión de pacientes con depresión grave para ser tratados con ketamina con base a su situación médica.

### III. GLOSARIO DE TÉRMINOS

|          |  |
|----------|--|
| AMPAr    | Receptor de $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-méthylisoazol-4-propionate             |
| NMDAr    | Receptor de N-metil-D-aspartato  |
| Ketamina | Ketamina racémica, combinado de ambos enantiómeros S(+) y R(-)                 |
| TEC      | Terapia electroconvulsiva  |
| GABA     | Acido gamma-aminobutírico  |
| BSS      | Escala de suicidabilidad de Beck   |
| BHS      | Escala de desesperanza de Beck   |
| MADRS    | Escala de puntuación de la depresión de Montgomery.Asberg                      |
| HAM-D-6  | Escala de depresión de Hamilton de 6 items                                     |
| HDRS     | Escala de puntuación de la Depresión de Hamilton                               |
| DSM-5    | Manual diagnóstico y estadístico de las enfermedades mentales<br>5ta Edición   |
| CIE-10   | Clasificación internacional de las enfermedades 10 Edición                     |
| ISSS     | Instituto Salvadoreño del Seguro Social  |
| LOM      | Listado Oficial de Medicamentos del Instituto Salvadoreño del<br>Seguro Social |
| APA      | Asociación americana de psiquiatría  |

#### **IV. METODOLOGIA**

Para esta revisión bibliográfica se consultaron las bases de datos PubMed, Cochrane y Google Scholar, donde se utilizaron palabras clave para recolectar estudios, metaanálisis y revisiones bibliográficas indexadas en revistas de psiquiatría y revistas de anestesiología como: The American Journal of Psychiatry, Neurobiology (Elsevier), The Canadian Journal of Psychiatry, Military Medicine, Molecular psychiatry, Journal of ECT, la Revista de la sociedad española del dolor, the Canadian Journal of Anesthetics y la Foundation for Safety Anesthesiology Patients. .

Usando las palabras clave: “ketamine and depresión” “ketamine and terapia electroconvulsiva” “ketamine and addiction”, “ketamine and bipolar disorder”. finalizó en el mes de diciembre de 2021. Se seleccionaron y revisaron 31 artículos en idioma inglés, 4 artículos en idioma español, dos libros de psiquiatría y dos de anestesiología en español y tres publicaciones en idioma inglés de agencias como la Fuds and Drugs Administration (USA), World health organization y dos referencias a publicaciones en español de normativas del ISSS.

A través de esto se elaboró un documento de consenso para revisión y conocimiento de la comunidad de psiquiatras salvadoreños quienes ya tienen conocimiento del uso de Ketamina racémica en infusión endovenosa para el tratamiento de la depresión mayor e ideación suicida. De este documento se ha generado un protocolo de uso de Ketamina en el escenario de un servicio de psiquiatría este último resume una serie de pasos para indicar y evaluar los candidatos a ser

## V. DESCRIPCIÓN DEL PROBLEMA A TRATAR

Los trastornos depresivos son un grupo de enfermedades con una alta incidencia y prevalencia, que se asocia a un sufrimiento significativo, deterioro social y a una mayor mortalidad. Los pacientes que la padecen suelen tener una costelación de síntomas psicológicos, cognitivos, conductuales y físicos.<sup>11,12</sup> Según el Manual Diagnóstico y Estadístico de las enfermedades mentales se caracteriza por un estado de ánimo depresivo o tristeza patológica y la pérdida del interés o capacidad para obtener placer (anhedonia). Para su diagnóstico se requiere la presencia de al menos uno de estos síntomas principales acompañado de al menos 4 de los siguientes síntomas adicionales:<sup>2</sup>

- Pérdida de peso clínicamente significativa o aumento o disminución en el apetito
- Insomnio o hipersomnia
- Agitación o retardo psicomotor
- Fatiga o pérdida de energía
- Sentimientos de inutilidad o de culpa excesivos o inapropiados
- Capacidad disminuida para pensar o concentrarse, o indecisión
- Pensamientos recurrentes de muerte o ideación suicida

### a. *Epidemiología*

En 2013 Ferrari y colaboradores realizaron una revisión sistemática sobre la epidemiología del trastorno depresivo mayor encontrando que a nivel mundial la incidencia anual es del 3% y la prevalencia global se aproxima al 5%.<sup>13</sup>

En los años 2018 y 2019, el Instituto salvadoreño del seguro social brindó un total de 24,061 consultas por depresión unipolar en los 12 equipos comunitarios de salud mental a nivel nacional, entre incidencias y prevalencias que fueron clasificadas según criterios del DSM-5 y la CIE-10 como episodio depresivo (F32), trastorno depresivo recurrente (F33) y distimia (F34). (Tabla 1. Estos últimos independientemente de la gravedad, representan la cronicidad, recurrencia y gravedad de los trastornos depresivos.

| Tabla 1.<br>Consultas brindadas por depresión en el Instituto Salvadoreño del Seguro Social en los Equipos Comunitarios de Salud Mental durante los años 2018 y 2019 |               |           |          |       |  |
|--|---------------|-----------|----------|-------|--|
| AÑO  | Código CIE 10 | Masculino | Femenino | Total |  |
| 2018   | F32           | 866       | 3463     | 4327  |  |
|  | F33           | 593       | 2074     | 2667  |  |
|  | F34           | 688       | 4780     | 5468  |  |
| 2019   | F32           | 746       | 3144     | 3890  |  |
|  | F33           | 570       | 2173     | 2743  |  |
|  | F34           | 539       | 4425     | 4964  |  |
| TOTALES  |               | 4002      | 20,061   | 24061 |  |

Fuente: Estadísticas proporcionadas por la Coordinación Nacional de Salud Mental del ISSS.

*b. Consideraciones fisiopatológicas*

La depresión tiene una alta carga de morbilidad y mortalidad. Es el principal factor de riesgo para suicidio, aproximadamente el 21% de los pacientes con depresión recurrente intenta suicidarse y de los suicidios consumados se estima que dos tercios corresponden a pacientes que están cursando una depresión clínica.<sup>12</sup>

*c. Factores de riesgo y pronóstico*

Sin tratamiento un episodio depresivo en el contexto de un trastorno depresivo mayor dura en promedio 30 semanas, entrando en periodos de remisión y en muchas ocasiones estos episodios se vuelven recurrentes. De acuerdo con la gravedad de los síntomas, teniendo en cuenta el impacto a la funcionalidad, se clasifican como leves, moderados y severos. La existencia de síntomas psicóticos e ideación o intento suicida, son por sí mismos especificadores de gravedad.<sup>2,11</sup>

## VI. DESCRIPCIÓN DE LA INTERVENCIÓN

A nivel institucional, contamos con un limitado arsenal terapéutico para el manejo de la depresión, dos tricíclicos: Amitriptilina e Imipramina, cada vez más en desuso. Dos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina: Fluoxetina y Sertralina, donde descansan la mayoría de los tratamientos. Y para aquellos pacientes resistentes a tratamiento se reserva el uso de Venlafaxina, un antidepresivo dual que solo está disponible en el tercer nivel y que se indica bajo un protocolo y autorización del comité de farmacoterapia.<sup>14,20</sup>

Si incluimos la terapia electroconvulsiva, que también tiene indicaciones limitadas a pesar de su eficacia y pronta remisión de la psicopatología, solo se cuenta con seis tratamientos disponibles para la depresión en el seguro social.

Entendiendo esta situación este documento pretende establecer el contexto en el cual la Ketamina puede ser una alternativa de tratamiento intrahospitalario, de rescate y con resultados rápidos para el manejo de la depresión grave, pero bajo protocolo para garantizar su seguridad y correcta indicación terapéutica.

### 1. *Ketamina*

La ketamina es un anestésico general intravenoso no opioide, antagonista de los receptores NDMA (activados por glutamato), que se usa con mucha seguridad desde la década de 1970 en la inducción de la anestesia, en la sedación monitorizada durante los eventos quirúrgicos y en la sedación de pacientes en unidades de cuidados intensivos. Se utilizan dosis de 1 – 2 mg/kg de peso por vía endovenosa para la inducción anestésica. Al administrar una dosis única su efecto tiene una duración de 5-10 minutos en un adulto promedio y una vida media entre las 11 – 16 horas. Para la sedación monitorizada la dosis es de 0.3 – 0.5 mg/kg/hora durante las primeras dos horas y luego se puede disminuir a 0.2 mg/kg/h.<sup>15,16</sup>

## 2. *Glutamato y plasticidad cerebral*

El glutamato es un neurotransmisor excitador en el sistema nervioso central, que al ser liberado estimula receptores cerebrales ionotrópicos que incluyen los NMDARs, los AMPARs, los receptores de kainato y los receptores mGluRs. Todos estos receptores funcionan a través de canales permeables al Na<sup>+</sup>, excepto el receptor NMDA que es mediado por Ca<sup>++</sup>, este receptor al igual que los AMPARs intervienen en los mecanismos de plasticidad cerebral.<sup>17</sup> Se cree que el glutamato extra sináptico estimula receptores NDMA que también se encuentran fuera de la sinapsis que provocan la excitotoxicidad y atrofia de esta, a este mecanismo de recambio sináptico es lo que llamamos plasticidad cerebral.<sup>20</sup>

## 3. *Ketamina como antidepresivo*

La plasticidad cerebral esta alterada en la depresión, ya que esta es necesaria para procesar y almacenar información, así como la respuesta adaptativa a diferentes estímulos.<sup>18,19,20</sup> Existen diferentes hallazgos anatomopatológicos que fundamentan la implicación del glutamato en la depresión, lo que actualmente se conoce como modelo sináptico de la patología por estos crónico,<sup>21</sup> estos hallazgos incluyen: niveles elevados de glutamato en el plasma, líquido cefalorraquídeo y el tejido cerebral de pacientes con depresión, los últimos evidenciados en estudios post-mortem que tan bien incluyen cambios en el mesénquima cerebral ya que se ha observado una reducción de las células de la glía, células que están implicadas en el metabolismo del glutamato.<sup>18,19</sup>

En dicho modelo, durante el curso de una depresión crónica, debido al constante estrés al que es sometido el SNC, desencadena una activación neuronal prolongada a costa del glutamato que produce una atrofia sináptica sin espacio a la recuperación y recambio, es así que hay un evidente detrimento sináptico en amplias regiones cerebrales, especialmente en la corteza cerebral y el hipocampo. En contraste, una activación neuronal aguda favorece y permite el recambio sináptico por medio de la inserción de nuevos receptores AMPA y por el aumento

de la densidad sináptica, que mejora la densidad de esta. Cambios que se han observado en cerebros de ratones luego de la administración de ketamina a dosis bajas.<sup>19,20</sup> Aunque no se ha establecido el mecanismo exacto por el cual la ketamina tiene un efecto antidepresivo, sabemos que es un antagonista no competitivo de los NMDARs, que también interactúa con receptores opioides y colinérgicos.<sup>20</sup>

#### 4. Dosis antidepresiva de la Ketamina

Recopilando la información en distintas investigaciones la dosis con efecto antidepresivo de Ketamina IV es de 0.5 mg/kg en 40 minutos. A partir de esta dosis se observa mejoría en las puntuaciones. Se sugieren esquemas de una sola dosis y de seis dosis. Aunque la respuesta puede variar en cada paciente, la mayoría tiene mejoría o remisión de síntomas para el momento en que se ha administrado la tercera dosis.<sup>24,25,26,27</sup>(Ver tabla 2), En los mismos estudios se sugiere una dosis mas baja en adultos mayores, esta sería Ketamina racémica IV 0.25 mg/kg en 40 minutos. Algunos autores como Loo et al y George et al han liderado ensayos clínicos con grupo de control para comparar la vía de administración intramuscular e intravenosa para ketamina racémica en depresión, ellos reportan que se observa la misma eficacia a las misma dosis (0.5 mg/kg adultos y 0.25 mg/kg ancianos).<sup>56,57</sup>

A continuación, el diseño experimental y resultados de los estudios citados:

| Tabla 2.<br>Eficacia de la Ketamina para el manejo de la depresión unipolar<br>Ensayos clínicos Ketamina contra placebo. |         |             |   |  |
|--|---------|-------------|---|--|
| Autores  | Sujetos | Diseño      | Intervención  | Resultados   |
| Burguer et al (2016) <sup>24</sup>   | n = 8   | Doble ciego | Ketamina IV 0.2 mg/kg en 2 min<br>SSN 0.9% como placebo   | No observaron cambios significativos en los síntomas depresivos medidos con BSS y BHS después de 4 horas.  |
| Fava et al (2018) <sup>25</sup>  | n = 99  | Doble ciego | n=14 Ketamina IV 0.1 mg/kg/min<br>n=16 Ketamina IV 0.1 mg/kg/min<br>n=21 Ketamina IV 0.1 mg/kg/min<br>n=17 Ketamina IV 0.1 mg/kg/min<br>Midazolam 0.045 mg como placebo | Eficacia en la disminución de síntomas depresivos luego de 24 horas en los grupos que se administró dosis de 0.5 a 1.0 mg/kg. La mayoría de los participantes reportó disminución de puntaje en las escalas MADRS, HAM-D-6 después de un día. La dosis que reporta menores puntajes en el día 1 y día 3 fue 0.5mg/kg |
|  |         |             |   |  |

|                                     |      |                |  |   |
|-------------------------------------|------|----------------|--|---|
| Phillips et al (2019) <sup>26</sup> | n=43 | Ensayo clínico | Fase 1<br>Ketamina IV 0.5 mg/kg Dosis única<br>Midazolam 2 mg como placebo<br><br>Fase 2<br>Ketamina IV 0.5 mg/kg, Tres dosis semanales en dos semanas. (6 dosis)<br>Midazolam 2 mg como placebo   | En la fase 1, Solo 11 pacientes reportaron cambios significativos en la MADRS luego de la administración de dosis única<br><br>En la fase 2, 23 pacientes reportaron cambios significativos en la MADRS luego de administrar 6 dosis de ketamina. La mayoría de los casos tuvieron respuesta en la tercera dosis.   |
| Signth et al (2019) <sup>27</sup>   | n=68 | Doble ciego    | 4 grupos<br>1-Ketamina 0.5mg/kg en 40 min, dos veces por semana por 4 semanas<br>2-Placebo dos veces por semana por 4 semanas<br>3-Ketamina 0.5mg/kg en 40 min, tres veces por semana durante 4 semanas<br>4-Placebo tres veces por semana durante 4 semanas | Cambios significativos en ambos grupos que recibieron Ketamina, medidos con la MADRS luego de dos semanas. El grupo 1 tuvo en promedio disminución de 18.4 puntos contra el grupo 2 que disminuyó en promedio 5.7 puntos. Para el grupo 3 el promedio fue de 17.7 menos. En ambos grupos de observó mayor cambio entre el 8 y 11 día, que se corresponde con la administración de la tercera dosis. |

### 5. Ketamina en la depresión bipolar

El trastorno bipolar hace referencia a un grupo de enfermedades que se caracterizan por periodos de estado de ánimo deprimido o exaltado, inclusive irritable, estos periodos duran semanas o años y se describen como depresivos, maniacos, hipomaniacos o mixtos dependiendo del estado de ánimo predominante y otra psicopatología asociada. Los criterios que definen cada uno de estos estados se encuentran en el DSM-5 y la CIE-1. Para el diagnóstico de depresión en el trastorno bipolar se utilizan los mismos criterios del trastorno depresivo mayor (episodio depresivo) con el antecedente de al menos un episodio maniaco o hipomaniaco.

Al igual que la depresión mayor, el trastorno bipolar es una enfermedad recidivante, que tiende a la cronicidad y frecuentemente conlleva en el paciente complicaciones médico-psiquiátricas como autolesiones, suicidios y psicosis.

Es lógico pensar que siendo un trastorno del humor que incluye para su diagnóstico la presencia de un episodio depresivo, que los pacientes con trastorno bipolar pueden beneficiarse del tratamiento con ketamina. Los actuales tratamientos disponibles tienen aún más limitantes que en la depresión mayor pues no se recomienda el uso de antidepresivos en la fase depresiva del trastorno

bipolar ya que con frecuencia produce un ciclado hacia la fase maniaca del mismo. La base del tratamiento son los moduladores del afecto, también llamados eutimizantes, este grupo de fármacos que incluyen anticomociales y antipsicóticos están orientados a controlar la manía, pero no la depresión bipolar.

Bahji et al (2021) a través de un metaanálisis demuestran que se puede usar la misma dosis y el mismo esquema para administrar Ketamina para el manejo de la depresión bipolar que el usado en depresión unipolar.<sup>28</sup> (Ver tabla 3)

| Tabla 3.<br>Eficacia de la Ketamina para el manejo de la depresión bipolar.<br>Revisión sistemática <sup>28</sup> |                           |                   |          |   |   |
|---|---------------------------|-------------------|----------|---|---|
| Autores   |                           | Sujetos<br>n = ¿? | Diseño   | Intervención  | Resultados  |
| Bahji et al<br>(2021) <sup>28</sup>   | Diazgranados et al (2010) | 17                | Cruzado  | Ketamina IV 0.5 mg/kg dosis unica                             | 71% tuvo respuesta a la Ketamina con disminución de puntaje en el MADRS   |
|   | Zarate et al (2012)       | 15                | Cruzado  | Ketamina IV 0.5 mg/kg dosis unica                             | 79% tuvo respuesta a la Ketamina con disminución de puntaje en el MADRS   |
|   | Ribakowski et al (2013)   | 25                | Abierto  | Ketamina IV 0.5 mg/kg dosis única<br>Contra placebo           | 13 participantes tuvieron respuesta a la Ketamina con disminución de puntaje en el HDRS   |
|   | Permoda-Osip et al (2014) | 42                | Abierto  | Ketamina IV 0.5 mg/kg dosis única, contra placebo             | La remisión de síntomas disminuye conforme pasan las horas luego de la administración, medidos con el HDRS                                |
|   | Grunebaum et al (2017)=   | 16                | Paralelo | Ketamina IV 0.5 mg/kg dosis única, contra placebo (midazolam) | No hubo diferencia significativa en los resultados obtenidos en ambos grupos, se observa mejoría de hasta 6 puntos en el HDRS en ambos.   |
|   | Zheng, et al (2020)       | 17                | Cruzado  | Ketamina IV 0.5 mg/kg seis dosis en doce dias, contra placebo | 73.7% tuvo respuesta o remisión de síntomas luego de la administración de Ketamina en las primeras horas y de 63.2% al final del estudio. |

## 6. Ketamina y TEC

La asociación americana de psiquiatría publicó sus primeras recomendaciones para la práctica de la TEC en 1978, a este primer informe han sucedido otras publicaciones y libros al respecto. Este esfuerzo ha logrado estandarizar la práctica de la TEC y la evidencia establece que la eficacia de este procedimiento en trastornos específicos es de las mayores en comparación con cualquier tipo de tratamiento médico.<sup>49,50,51,52.</sup>

Los facultativos en psiquiatría tienen dos criterios para indicar la TEC, como tratamiento primario para estabilizar un episodio agudo de un trastorno o como tratamiento secundario cuando se ha fracasado con otros tratamientos, esto podría referirse a falta de respuesta clínica, intolerancia a efectos adversos farmacológicos, deterioro del estado psiquiátrico, aparición de ideación suicida y la inanición.<sup>53</sup> Teniendo esto en cuenta, los estudios han determinado que las indicaciones terapéuticas de la TEC son: depresión mayor, manía, esquizofrenia, algunos tipos de delirium por causa médica. El embarazo, la lactancia y los extremos de la vida no son contraindicación ni disminución de la eficacia en la TEC, sin embargo, existen trastornos neurológicos y cardiovasculares en los cuales su uso puede ser un riesgo de exacerbación de las enfermedades médicas de base.<sup>54</sup>

Parece mentira, que conociendo la eficacia y desarrollo de la TEC tal cual la hemos descrito anteriormente, al mismo tiempo nos referimos a uno de los tratamientos médicos más criticados y estigmatizados de la medicina. Muchos pacientes, inclusive aquellos que están relacionados por sí mismos o a través de sus familiares con personal de salud, niegan el consentimiento a realizarse la TEC por considerarla “un castigo” “tortura” “un procedimiento que ya no debería hacerse” “un procedimiento peligroso”. Probablemente esta sea la mayor limitante de la TEC, el rechazo del paciente por los prejuicios que se le asocian. Buscar una alternativa con la misma eficacia y seguridad que la TEC se vuelve de suma importancia, esta alternativa podría ser la ketamina.

Caddy et al (2015) realizaron una revisión Cochrane sobre el uso como agente antidepressivo entre Ketamina contra TEC en pacientes con depresión mayor. Se ha reportado mayor respuesta y remisión de síntomas en los días 1 y 3, y hasta una semana posterior a la administración de Ketamina que en TEC en los mismos días de evaluación. Al evaluar a las dos semanas, la respuesta con Ketamina no fue mejor que la del TEC, no se observan cambios significativos entre uno u otro, esto quiere decir que la eficacia es similar.<sup>29</sup>

Diversos autores han concluido que no existe un efecto sumativo al usar Ketamina como adyuvante a la TEC. En los diferentes estudios se administraron tres dosis de Ketamina previo a la colocación de la TEC sin ver un resultado significativo en la mejoría o remisión de síntomas. Excepto que los pacientes mejoraron con menos sesiones de TEC. Se recomienda el uso de Ketamina en monoterapia y no como coadyuvante. Podría ser que la supresión del efecto de la Ketamina haya sido por el uso de barbitúricos como tiopental y Propofol, que inhiben neuronas GABAérgicas y activan los AMPAr.<sup>30,31</sup>

### 7. Evaluación médica antes del uso de Ketamina

De manera general se considera que Ketamina es un fármaco seguro y fácil de usar. Según López-Millan<sup>32</sup> la única contraindicación absoluta es la hipersensibilidad a Ketamina y sus derivados.

El resto se trata de contraindicaciones relativas que pueden ser atenuadas o valoradas por medio de una evaluación médica.

| Tabla 4.<br>Precauciones para el uso de Ketamina <sup>32,33,34,35,36,37</sup> |   |   |
|---|---|---|
| Contraindicaciones absolutas  | Hipersensibilidad a la Ketamina y sus derivados   |   |
| Contraindicaciones Psiquiátricas  | Psicosis y Abuso activo de sustancias   |   |
| Efectos en el SNC   | La ketamina, a causa de sus efectos excitatorios sobre el sistema nervioso central, aumenta el metabolismo cerebral y por tanto, el flujo sanguíneo cerebral y la presión intracraneal (PIC). Reducción en las ondas alfa del electroencefalograma, con aumento en la actividad de las ondas beta, delta y sigma. No es epileptógeno, podría ser anticonvulsivante  | Contraindicado:<br>-Hipertensión intracraneal<br>-Lesiones ocupantes de espacio<br>Usar con seguridad:<br>-Epilepsia            |
| Efectos cardiovasculares  | La administración de ketamina se asocia con un aumento de la frecuencia cardíaca y un aumento de la presión arterial y resistencias vasculares tanto a nivel sistémico como pulmonar. El gasto cardíaco y la presión arterial aumentan hasta un 25%. Puede producirse un aumento inaceptable del consumo de oxígeno miocárdico en pacientes con cardiopatía isquémica, siendo rara la aparición de arritmias. | Contraindicado:<br>-Hipertensión arterial no controlada<br>-Enfermedad coronaria significativa<br>-Insuficiencia hepática grave |
| Efectos respiratorios   | Bradipnea transitoria a dosis mayores a 2mg/kg<br>Relaja el musculo liso bronquial (Broncodilatador)  | Puede usarse con seguridad en enfermedad reactiva de la vía aérea y broncoespasmo. Inclusive como premedicación                 |
| Embarazo y lactancia  | No tiene riesgo teratogénico. Clasificado como Categoría A por el Comité australiano de evaluación farmacológica.   | Contraindicaciones:<br>-Tercer trimestre del embarazo<br>-Lactancia materna (o suspender lactancia)                             |

|                              |  |   |
|------------------------------|--|---|
|                              | En 2016 la FDA emitió una alerta para todos los anestésicos generales, incluida Ketamina, ya que el uso de estos en el tercer trimestre del embarazo y durante los primeros tres años de vida puede afectar el desarrollo cerebral. <sup>36,37</sup> |   |
| Interacciones medicamentosas | Atracuronio  | Prolongación del bloqueo neuromuscular. Esto no se observa con succinilcolina ni pancuronio |
|                              | Teofilina  | Convulsiones en pacientes asmáticos que usan Teofilina. Disminuye el umbral convulsivo.     |
|                              | Metrizamida  | Convulsiones  |
|                              | Hierba de San Juan   | Colapso cardiovascular, disminución del inicio del efecto sedante.                          |
|                              | Doxapran   | Produce taquicardia ventricular y fibrilación ventricular                                   |
|                              | Tramadol   | Riesgo de depresión respiratoria  |

### 8. Ketamina y adicciones

En las últimas dos décadas paralelo al uso de ketamina como antidepresivo se ha observado un aumento en su uso de manera recreativa, las dosis que son aún más bajas de 0.2mg/kg la han convertido en la tercera droga en detectarse al manejar en países como China e Irlanda. La población reporta experiencias psicóticas y de despersonalización como “salirse del cuerpo”, una sensación de relajación que llaman “K-land” a dosis bajas y a dosis altas produce un estado “como de estar en un sueño”, a este le llaman “K-hole”.<sup>38</sup>

Revisiones sistemáticas más recientes han reunido evidencia que la administración de Ketamina para depresión ha reducido el abuso de otras sustancias, sobre todo el alcohol. Ezquerro-Romano y colaboradores (2016)<sup>39</sup> realizaron una amplia revisión donde citan ensayos clínicos con la administración de Ketamina como monoterapia en alcohólicos sin depresión, encontrando un 66% de remisión (abstinencia) luego de un año en comparación al grupo control que solo reporto 24%.<sup>40</sup>

Dawkar et al (2014) También desarrollaron un ensayo clínico con grupo control para evaluar la efectividad de la Ketamina para el manejo de la adicción a la cocaína. En este estudio en particular trabajó con la decisión del paciente de administrarse cocaína, se encontró que la administración de Ketamina redujo en 67% la cantidad de pacientes que escogían la cocaína, comparado con el placebo (midazolam).<sup>41</sup>

**VII. PROPUESTA DE PROTOCOLO DE USO DE KETAMINA**  
(Intervención propuesta)

PROTOCOLO DE USO DE KETAMINA EN SERVICIO DE PSIQUIATRIA  
*Propuesto por Dr. Nelson Fernando Hernández Calderón para el*  
HOSPITAL POLICLINICO ARCE DEL INSTITUTO SALVADOREÑO DEL SEGURO SOCIAL

Fecha: \_\_\_\_\_

**A. DATOS GENERALES DEL PACIENTE**

|                     |                    |                        |  |
|---------------------|--------------------|------------------------|--|
| <b>NOMBRE</b>       |                    |                        |  |
| <b>EDAD</b>         |                    | <b>SEXO</b>            |  |
| <b>AFILIACIÓN</b>   |                    | <b>DUI / PASAPORTE</b> |  |
| <b>ESTADO CIVIL</b> | <b>ESCOLARIDAD</b> | <b>CATEGORIA</b>       |  |
| Soltero             | Ninguna            | Cotizante              |  |
| Casado              | Básica             | Beneficiario           |  |
| Viudo               | Intermedia         | Pensionado             |  |
| Acompañado          | Superior           | Cesante                |  |

**B. ANTECEDENTES**

Tiempo de evolución de la enfermedad: \_\_\_\_\_

¿Hospitalizaciones previas? \_\_\_\_\_ ¿Cuántas? \_\_\_\_\_

Tratamientos utilizados anteriormente (especifique Nombre. Dosis, tiempo de uso)

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Anexa tramite de falla terapéutica o reacción adversa (especifique tratamiento y tipo de trámite)

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**C. CRITERIOS DE SELECCIÓN**

|  |  |
|--|--|
| Diagnostico (coloque el numero=                    |  |
| Paciente resistente a tratamiento                  |  |
| Pobre respuesta a la TEC                           |  |
| Negativa del paciente al TEC y otros tratamientos. |  |

*Diagnósticos:*

1. *Episodio depresivo grave*
2. *Trastorno bipolar en fase depresiva*
3. *Distimia*

4. *Trastorno límite de la personalidad*
5. *Trastorno depresivo recurrente episodio actual grave*
6. *Ideación suicida persistente*

**D. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

|  | SI | NO |
|--|----|----|
| Hipersensibilidad a Ketamina y sus derivados |    |    |
| Psicosis                                     |    |    |
| Adicción activa                              |    |    |
| Insuficiencia hepática                       |    |    |
| Embarazo en el tercer trimestre              |    |    |
| Lactancia (si no se suspende)                |    |    |
| Masas cerebrales                             |    |    |
| Hipertensión intracraneal                    |    |    |
| Hipertensión no controlada                   |    |    |
| Enfermedad coronaria                         |    |    |

**E. FÁRMACOS A SUSPENDER SI LOS HUBIERE**

|                    |
|--------------------|
| Atracuronio        |
| Teofilina          |
| Metrizamida        |
| Hierba de San Juan |
| Doxapran           |
| Tramadol           |

**F. EVALUACIÓN CARDIOVASCULAR POR MEDICINA INTERNA**

a. Signos vitales

|    |  |    |  |    |  |       |  |       |  |
|----|--|----|--|----|--|-------|--|-------|--|
| PA |  | FC |  | FR |  | Temp. |  | SatO2 |  |
|----|--|----|--|----|--|-------|--|-------|--|

**b. Electrocardiograma**

---



---



---

**c. Rayos X de Tórax PA**

---



---



---

**d. Pruebas de función hepática**

---

---

**e. Recomendaciones**

---

---

---

---

---

Firma y sello (Internista) \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_

**G. PSIQUIATRA SOLICITANTE**

Médico tratante (Firma y sello) \_\_\_\_\_

| <b>H. AUTORIZACIÓN</b>         |   |
|--------------------------------|---|
|                                |   |
| <b>JEFE DE HOSPITALIZACIÓN</b> | <b>COORDINADOR DE SALUD MENTAL</b>              |
|                                |   |
| <b>DIRECTOR MÉDICO</b>         | <b>COORDINADOR DEL COMITÉ DE FARMACOTERAPIA</b> |

**I. EVOLUCIÓN CLÍNICA DEL PACIENTE**

| <b>KETAMINA</b>                       | <b>Primera dosis</b> | <b>Segunda dosis</b> | <b>Tercera dosis</b> |
|---------------------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| <b>Fecha</b>                          |                      |                      |                      |
| <b>Puntaje en HDRS</b>                |                      |                      |                      |
| <b>Síntomas psicóticos (describa)</b> |                      |                      |                      |
| <b>Efectos secundarios</b>            |                      |                      |                      |

## VIII. DEFINICIÓN DE ROLES POR NIVEL DE ATENCIÓN

Este protocolo se ha diseñado para su uso en el tercer nivel de atención en psiquiatría que corresponde al Hospital Policlínico Arce del Seguro Social. Es una propuesta que se ha elaborado en el contexto de un trabajo de graduación para optar al título de especialista en psiquiatría y salud mental.

Se pretende que, con esta amplia revisión bibliográfica, que a su vez representa material educativo y operativo adaptado a, se le pueda dar el debido trámite en las diferentes instancias encargadas de elaborar la normativa del ISSS.

Estándar se la calidad de la atención ¿Por qué generar un protocolo de uso de Ketamina?

Nuestras acciones de salud deben tener la mas alta calidad, para los profesionales de la salud esto se plantea una cuestión práctica. Para eso necesitamos determinar en cada proceso que entendemos por calidad y a partir de esto plantearnos ¿Cómo medir la calidad de un acto o proceso que nos ocupa? ¿Cómo podemos controlarlo? Es decir, mantener un control de calidad y ¿De qué manera podemos asegurar que la calidad no decaiga? O sea, garantía de la calidad.

Siguiendo esta línea de pensamiento, desde el momento en que pretendemos introducir un nuevo tratamiento a los pacientes de la especialidad de psiquiatría, sobre todo en una institución como el ISSS debemos pensar en asegurarnos desde el inicio en que este procedimiento se realizara bajo estándares de calidad.

Nuestra primera dificultad es: si vamos a medir la calidad ¿Cómo definir la calidad? Para alcanzar un estándar tenemos que fijarlo, en nuestro caso tenemos que reformular esta pregunta así: ¿Cómo sería manejar la depresión con calidad? y aún más específica ¿Cómo lograr que los psiquiatras administren Ketamina con calidad para el manejo de la depresión?

La calidad es un concepto que está ligado a nuestra propia conveniencia, es decir, cada institución define cuál es su propia definición de calidad en salud. Es así que la calidad se vuelve en realidad una definición operacional.

Definición que debemos ser conscientes puede cambiar según cambia nuestra conveniencia. En los años 70 cuando se introdujo la Ketamina como anestésico general difícilmente alguien pudo predecir el abanico de indicaciones clínicas que posee hoy en día. Usar Ketamina con calidad podríamos decir se limitaba a su uso como anestésico. Este cambio de conveniencia incluye su uso como antidepresivo. Nuestra definición operativa por tanto será: El uso racional de Ketamina racémica como tratamiento de la depresión grave sin síntomas psicóticos en pacientes con depresión resistente a tratamiento, ideación suicida y/o negativa al uso de la terapia electroconvulsiva, dentro del servicio de hospitalización de psiquiatría previa evaluación médica para reducir complicaciones durante el procedimiento.

Esta definición operacional incluye garantizar el entrenamiento clínico de los psiquiatras para realizar un correcto escoge e indicación de la ketamina en el contexto ya mencionado.

Si queremos garantizar esta calidad, siguiendo el orden de coherencia que hemos venido tratando, es necesario que el ISSS en cada una de sus niveles ejerza contraloría tanto del proceso de aprobación de uso como de la ejecución misma de este tratamiento.

Con ese objetivo, a continuación, citas textuales del Instructivo para la elaboración de guías para la práctica clínica en el ISSS que debemos seguir para la revisión y adopción de este protocolo:<sup>42</sup>

### *1.2.1. GENERALIDADES DE LAS GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA (GPC)*

*1. Las solicitudes para elaboración y posterior oficialización de las GPC serán dirigidas a la Sección Regulación Técnica en Salud.*

2. *Será indispensable la creación y conformación de varios equipos: Equipo director, Equipo Coordinador y Equipos Desarrolladores, para la elaboración, adaptación, actualización o modificación de las GPC.*
3. *El Equipo director de guías estará conformado por las siguientes jefaturas:*
- a) Jefe Departamento de Investigación y Docencia en Salud*
  - b) Jefe Departamento Evaluación de la Calidad de los Servicios de Salud*
  - c) Jefe Departamento de Monitoreo de Redes Integrales e Integradas de Salud*
  - d) Jefe Departamento de Vigilancia Sanitaria*
  - e) Jefe Sección Regulación Técnica en Salud*
4. *El Equipo Coordinador de guías estará conformado al menos por un representante de cada Equipo Desarrollador, el cual deberá tener atribuciones a tiempo completo para cumplir con las actividades de coordinación, así como en el involucramiento directo en la elaboración de GPC.*
5. *Los Equipos Desarrolladores deberán realizar la creación, adaptación, adopción y actualización de las GPC, sus actividades serán a tiempo parcial y en un período definido para desempeñar estas funciones a excepción del designado como Coordinador del Equipo que tendrá asignaciones a tiempo completo en la elaboración de GPC.*
6. *Los Equipos Desarrolladores de Guías estarán conformados por personal de:*
- a) Departamento de Investigación y Docencia en Salud*
  - b) Departamento Evaluación de la Calidad de los Servicios de Salud*
  - c) Departamento de Monitoreo de Redes Integrales e Integradas de Salud*
  - d) Departamento de Vigilancia Sanitaria*
  - e) Sección Regulación Técnica en Salud*

*f) Personal Técnico Operativo (Epidemiólogos y personal clínico)*

#### *CRITERIOS DE PRIORIZACIÓN POR PARTE DE EQUIPO DIRECTOR*

*24. El Equipo director de GPC deberá tomar en cuenta los criterios de priorización siguientes:*

*a) Magnitud: Frecuencia del problema o situación de salud dentro de daños estudiados.*

*b) Gravedad: Consecuencias del problema o situación de salud en tanto que puede causar muertes, discapacidad o invalidez permanente o temporal, que demanda*

*servicios de salud de alta tecnología para su diagnóstico precoz y tratamiento oportuno.*

*c) Vulnerabilidad: Posibilidad que se tiene de modificar positivamente el problema o situación de salud, mediante diversas intervenciones. Este criterio ésta íntimamente relacionada con el estado del conocimiento del problema y las estrategias documentadas para impactar en él, la disponibilidad de métodos y técnicas efectivas, el desarrollo de tecnología apropiada, entre otros.*

*d) Tendencia: Se refiere al comportamiento que ha tenido el problema o situación de salud en un período de tiempo.*

*e) Costos: Se relaciona con el costo social y económico que genera el problema o situación de salud.*

*f) Equidad: Refiere la posibilidad de que, al intervenir el problema, se promueva la reducción de las disparidades sociales en cumplimiento al enfoque de derechos y género.*

*g) Interés local o institucional: Es la importancia que muestra la comunidad o*

*establecimiento hacia la solución del problema o situación de salud, su nivel de motivación y reflejo de su participación en esa solución.*

*h) Cobertura: La elaboración de la GPC emite recomendaciones que serán seguidas por un grupo numeroso de profesionales de la salud.*

*i) Compromisos institucionales: Si el problema de salud está ubicado en ella, tanto en el ámbito nacional como internacional, tiene mayor posibilidad de ser transformado, pues hace factible la consecución de recursos.*

Con base al capítulo anterior del Instructivo de elaboración de guías de práctica clínica, se detalla a continuación las razones por las cuales se debe priorizar la aprobación de un Protocolo de Uso de ketamina en el Servicio de Psiquiatría:

| Criterios por los cual debe darse prioridad a la aprobación del Protocolo de Uso de Ketamina |   |
|--|---|
| Magnitud   | En los dos años previos a la pandemia, nuestra institución atendió 24,061 consultas en la especialidad de psiquiatría por los diagnósticos que abarcan la depresión mayor. Este alcance es mucho mayor si tomamos en cuenta otros diagnósticos que abarcan al mismo tiempo el cuadro clínico de la depresión mayor, como: trastorno bipolar, trastorno limítrofe de la personalidad e ideación suicida persistente.   |
| Gravedad   | La depresión mayor con frecuencia produce deterioro crónico en la conducta, funcionalidad, cognición y productividad de los pacientes, siendo así una de las causas más frecuentes de incapacidad alrededor del mundo y es concomitante con la exacerbación de enfermedades somáticas. En el servicio de psiquiatría se reciben los casos de depresión grave que incluyen ideación suicida y psicosis. Para estas entidades clínicas la estrategia terapéutica incluye la farmacoterapia, la cual se ve limitada por lo dilatado del inicio del efecto antidepresivo. |

|                |   |
|----------------|---|
| Vulnerabilidad | El uso de Ketamina en infusión como coadyuvante a otros tratamientos antidepresivos acelera la evolución favorable del paciente con depresión, como se ha visto a lo largo de la revisión, su eficacia es comparable a la de la TEC y la remisión de síntomas sin duda más rápido que cualquier antidepresivo. El propósito del uso de ketamina es tener disponible un tratamiento de rescate para síntomas depresivos graves justo con los tratamientos ya disponibles.  |
| Tendencia      | Durante las ultimas dos décadas se han realizado extensos ensayos clínicos en muchos países del mundo, en base a estos se han redactado metaanálisis que evidencian el efecto antidepresivo de la ketamina en diferentes presentaciones, esto incluye ensayos clínicos con ketamina oral y en spray nasal con excelentes resultados y con la ventaja de ser administrados de manera ambulatoria.  |
| Costos         | Ketamina racémica es un anestésico que se encuentra en el listado oficial de medicamentos del Instituto Salvadoreño del Seguro Social, la razón por la cual está revisión se orientó a esta vía de administración obedece a la disponibilidad y acceso institucional que solo requiere modificaciones al LOM. De ser autorizado, será posible replicar con un bajo costo institucional un ensayo clínico de uso de ketamina. En segundo lugar, como se ha señalado, el rápido efecto antidepresivo y prolongado hasta dos semanas posterior a la administración de Ketamina puede reducir los tiempos de ingreso hospitalario, reducir el riesgo de muertes por suicidio y de autolesiones, situaciones que en su mayoría requieren la atención de nuestros servicios de salud. |
| Equidad        | Nuestros derechohabientes tendrán la posibilidad de acceder a un tratamiento médico innovador, supervisado y de primer mundo, reduciendo complicaciones médico-   |

|                               |  |
|-------------------------------|--|
|                               | psiquiátricas.   |
| Interés local e institucional | Esta revisión y la posibilidad de usar Ketamina en nuestro medio ha despertado interés en la comunidad de psiquiatras durante los últimos años, interés que también se ha manifestado en las autoridades de la especialidad de psiquiatría en el ISSS. |
| Cobertura                     | Se ha diseñado una propuesta de protocolo de Uso de ketamina con el fin de facilitar la aprobación de este tratamiento tal cual se ha expuesto.  |
| Compromisos institucionales   | El uso de Ketamina como antidepresivo significa la entrada del ISSS a una nueva era en el manejo de la depresión mayor.  |

*RECEPCIÓN DE LA SOLICITUD DE ELABORACIÓN, ADAPTACIÓN, ADOPCION Y ACTUALIZACIÓN DE LA GPC*

*29. Toda solicitud remitida desde un centro de atención a los Coordinadores Institucionales de Especialidad para la elaboración, adaptación, adopción y actualización de la GPC deberá incluir los elementos siguientes:*

- a) Fecha*
- b) Dependencia Involucrada*
- c) Responsable de la solicitud*
- d) Situación o problema de salud a lo que responde la guía*
- e) Justificación de la solicitud*
- f) Objetivos de la guía*
- g) Firma de solicitante*
- h) Firma de Dirección local*

*En el desarrollo de la GPC, debe considerarse la metodología siguiente:*

*a) Formulación de la pregunta: Comprende la problemática identificada y la base para la búsqueda de la literatura sistemática a desarrollar.*

*b) Revisión de la literatura: Técnica para la identificación y resumen de la evidencia de que las intervenciones efectivas, así como la generalización y consistencia de los hallazgos de esa evidencia.*

*c) Panel de expertos: Personas con conocimiento, habilidades y experiencia en el manejo del tema desarrollado en la GPC y los cuales podrán ser participantes en el proceso de elaboración, aportando interpretación de la evidencia disponible, informando sobre un proceso específico de atención en salud, proponiendo preguntas clínicas, valorando los componentes de la GPC, participando en validaciones o divulgaciones.*

## **IX. CONCLUSIÓN**

La ketamina es un anestésico no opioide que desde hace algunos años se ha estado usando para el manejo de la depresión unipolar y bipolar, así como de la ideación suicida. Es un fármaco que antagoniza los receptores NMDA produciendo efectos sobre la plasticidad cerebral, probablemente el mecanismo por el que tiene efecto antidepresivo. Su uso se extiende a establecimientos de primer a tercer nivel de atención, sin embargo, en su forma racémica se limita al uso hospitalario con personal médico calificado. La principal ventaja de su uso es la rápida mejoría de los síntomas depresivos sobre cualquier otro tratamiento farmacológico, no muestra superioridad a la TEC, tampoco supone una ventaja usándolo como coadyuvante a la TEC. Como monoterapia si es una alternativa al uso de la TEC y también como inicio de tratamiento antidepresivo combinado con ISRS u otros antidepresivos, Su efecto se limita a dos semanas en promedio en la mayoría de las investigaciones y la dosis antidepresiva es de 0.5mg/kg en 40 min, se ha establecido que dosis mayores tienen el mismo efecto que la dosis recomendada. Debido a sus potenciales interacciones y efectos a nivel cerebral, cardiovascular, psiquiátrico y otras situaciones especiales como el embarazo y la lactancia se requiere de una evaluación detallada para minimizar los riesgos y superar sus contraindicaciones relativas.

## **X. RECOMENDACIONES**

- Presentar este documento a las Jefaturas de la Especialidad de Psiquiatría para su análisis, de ser posible involucrar también al resto de psiquiatras agregados y emita opiniones sobre la pertinencia de utilizar Ketamina para el manejo de depresión grave en el Instituto Salvadoreño del Seguro Social.
- De encontrarlo pertinente, solicitar a través de los canales mencionados la revisión y adopción de este protocolo en la Sección de regulación técnica en salud de la subdivisión de salud.
- Transformar esta revisión bibliográfica en un protocolo de investigación para recopilar datos sobre la administración de Ketamina como antidepresivo en nuestro medio.

## XI. ANEXOS

### Anexo 1: Definiciones

1. **Resistencia al tratamiento:** Aunque no hay una definición estandarizada, se podría definir como una respuesta insatisfactoria a dos ensayos de tratamiento con dos antidepresivos diferentes a dosis optimas y durante un tiempo suficiente.<sup>43,44</sup>
2. **Protocolo** Conjunto de acciones que se aplican, de modo normalizado, bien para el tratamiento de una cierta enfermedad (ver lex artis), bien para realizar una investigación (ver protocolo experimental).<sup>45</sup>
3. **Guía clínica** Conjunto de recomendaciones escritas, generalmente aceptadas por consenso de los profesionales de un servicio clínico, que se aplican al diagnóstico y tratamiento de enfermos con características clínicas semejantes, en consonancia con la experiencia existente. El cúmulo de casos que han seguido los procedimientos diagnósticos y terapéuticos sugeridos permiten llevar adelante investigaciones clínicas precisas.<sup>46</sup>

**ABR.:** GPC.

**OBS.:** Con frecuencia abreviado a "guía clínica" o a "guía". || Los términos "guía de práctica clínica", → **protocolo clínico** y → **vía clínica** se usan con frecuencia de manera laxa como si fueran sinónimos.<sup>46</sup>

4. **El Instituto Salvadoreño del Seguro Social (ISSS):** es una entidad gubernamental autónoma encargada de brindar atención a la salud y prestaciones económicas a sus derechohabientes. De acuerdo a la Constitución de la República de El Salvador de 1983: "La seguridad social constituye un servicio público de carácter obligatorio" y a su pago contribuyen "los patronos, los trabajadores y el Estado" en la forma y cuantía determinada por la ley (art. 50).<sup>47</sup>

5. **Escala de Depresión de Montgomery-Asberg (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale(MADRS))** Escala elaborada por A.S. Montgomery y M.A. Asberg (1979) con la finalidad de medir la gravedad de la depresión. Se trata de una escala heteroaplicada.<sup>48</sup>

6. Calidad:

Propiedad o conjunto de propiedades inherentes a algo, que permiten juzgar su valor.<sup>55</sup>

## XII. BIBLIOGRAFÍA

1. Institute of Health Metrics and Evaluation. Global Health Data Exchange (GHDx). <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool?params=gbd-api-2019-permalink/d780dffbe8a381b25e1416884959e88b> (Accessed 1 May 2021)
2. American Psychiatric Association. (2014). *DSM-5. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales* (5.ª ed.). Editorial Médica Panamericana.
3. National Collaborating Centre for Mental Health (Nccmh). (2010). *Depression: The Nice Guideline on the Treatment and Management of Depression in Adults* (Revised ed.). Royal College of Psychiatrists.
4. World Health Organization. (2017). *Mhgap Intervention Guide for Mental, Neurological and Substance-Use Disorders in Non-Specialized Health Settings - Version 2.0: Mental Health Gap Action Programme (Mhgap)* (1 Pck Spi ed.). World Health Organization.
5. Pandarakalam, J. P. (2018). *CHALLENGES OF TREATMENT-RESISTANT DEPRESSION. Psychiatria Danubina, 30(3), 273–284.* doi:10.24869/psyd.2018.273
6. Hirschfeld RM. History and evolution of the monoamine hypothesis of depression. *The Journal of clinical psychiatry.* 2000;61 Suppl 6:4-6
7. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR\*D report. *Am J Psychiatry.* Nov 2006;163(11):1905-17
8. Friedman, R. A. (2014). Antidepressants' Black-Box Warning — 10 Years Later. *New England Journal of Medicine, 371(18), 1666–1668.* <https://doi.org/10.1056/nejmp1408480>
9. Xu Y, Hackett M, Carter G, et al. Effects of low-dose and very lowdose ketamine among patients with major depression: a systematic review and meta-analysis. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2016;19: pyv124. doi:10.1093/ijnp/pyv124
10. Dagnino, H. P. A. G. (1994). *Calidad total en atención primaria de salud.* Diaz de Santos.
11. Ruiloba, J. V., & Cercós, C. L. (2012). *Tratado de Psiquiatría.* Marbán.
12. Md, T. S. A., Md, F. M., Md, T. W. E., & Md, J. R. F. (2015). *Massachusetts General Hospital Comprehensive Clinical Psychiatry* (2nd Revised ed.). Elsevier.
13. Ferrari, A. J., Somerville, A. J., Baxter, A. J., Norman, R., Patten, S. B., Vos, T., & Whiteford, H. A. (2012). Global variation in the prevalence and incidence of major depressive disorder: a systematic review of the epidemiological literature. *Psychological Medicine, 43(3), 471–481.* <https://doi.org/10.1017/s0033291712001511>
14. Instituto Salvadoreño del Seguro Social. (2021, junio). *Listado oficial de medicamentos.* Disponible en: <https://aps.iss.gob.sv/Documents/Regulaci%C3%B3n%20de%20Medicamentos/LISTADO%20OFICIAL%20DE%20MEDICAMENTOS%20ISSS%20Junio%202021.pdf>
15. Katzung, B., & Trevor, A. (2020). *Basic and Clinical Pharmacology 15e* (15th ed.). McGraw Hill / Medical.McGraw Hill / Medical.
16. Heberto, M. C. J. (2022). *Farmacología Aplicada En Anestesiología. Escenarios Clínico* (1.ª ed.). Editorial Alfil, S. A. de C. V.
17. Murrough, J. W., Abdallah, C. G., & Mathew, S. J. (2017). *Targeting glutamate signalling in depression: progress and prospects.* *Nature Reviews Drug Discovery, 16(7), 472–486.* doi:10.1038/nrd.2017.16

18. Cole, A. J., Saffen, D. W., Baraban, J. M. & Worley, P. F. Rapid increase of an immediate early gene messenger RNA in hippocampal neurons by synaptic NMDA receptor activation. *Nature* 340, 474–476 (1989).
19. Abdallah, C. G., Sanacora, G., Duman, R. S. & Krystal, J. H. Ketamine and rapid-acting antidepressants: a window into a new neurobiology for mood disorder therapeutics. *Annu. Rev. Med.* 66, 509–523 (2015)
20. Duman, R. S., Aghajanian, G. K., Sanacora, G. & Krystal, J. H. Synaptic plasticity and depression: new insights from stress and rapid-acting antidepressants. *Nat. Med.* 22, 238–249 (2016).
21. Sanacora, G., Zarate, C. A., Krystal, J. H. & Manji, H. K. Targeting the glutamatergic system to develop novel, improved therapeutics for mood disorders.
22. Hirota, K. & Lambert, D. G. Ketamine: its mechanism(s) of action and unusual clinical uses. *Br. J. Anaesth.* 77, 441–444 (1996). *Nat. Rev. Drug Discov.* 7, 426–437 (2008)
23. Fava VAR, Sarin LM, Lucchese AC, Del Sant L, Magalhães E, Delfino RS, Tuena MA, Nakahira C, Jackowski AP, Abdo G, Surjan J, Steiglich M, Barbosa MG, Porto JAD, Lacerda ALT, Cogo-Moreira H. The probability of response after each subcutaneous injection of esketamine in treatment-resistant depression. *Rev Psiquiatr Salud Ment (Engl Ed)*. 2021 Oct-ec;14(4):212-217. doi: 10.1016/j.rpsmen.2021.11.003. PMID: 34861929.
24. Burguer, J; Capobianco, M; Lovern, R; Boche B, E; Ross E. *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.* (2016). *Military medicine*, 181.
25. Fava, M. (2018). Double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial of intravenous ketamine as adjunctive therapy in treatment-resistant depression (TRD). *Molecular Psychiatry*, 25, 1592–1603.
26. Phillips, J. (2019). Single, Repeated, and Maintenance Ketamine Infusions for Treatment-Resistant Depression: A Randomized Controlled Trial. *American Journal of Psychiatry*, 176.
27. Singh, J. (2016). A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Dose-Frequency Study of Intravenous Ketamine in Patients With Treatment-Resistant Depression. *American Journal of Psychiatry*, 173, 816–826. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2016.16010037>
28. Bahji,A; Zarate, C; Vasquez, G. Ketamine for Bipolar Depression: A Systematic Review *International Journal of Neuropsychopharmacology*, Volume 24, Issue 7, July 2021, Pages 535–541, <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyab023>
29. Caddy C, Amit BH, McCloud TL, et al. Ketamine and other glutamate receptor modulators for depression in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015. doi:10.1002/14651858.CD011612.pub2
30. Carspecken CW, Borisovskaya A, Lan ST, et al. Ketamine anesthesia does not improve depression scores in electroconvulsive therapy: a randomized clinical trial. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2018;30:305–313.
31. Gamble JJ, Bi H, Bowen R, et al. Ketamine-based anesthesia improves electroconvulsive therapy outcomes: a randomized-controlled study. *Can J Anesth Can Anesth.* 2018;65:636–646. doi:10.1007/s12630-018-1088-0
32. Kung, J. (2020). Ketamine: A Review of an Established Yet Often Underappreciated Medication. *Anesthesia patient safety foundation*, 35(2). <https://www.apsf.org/article/ketamine-a-review-of-an-established-yet-often-underappreciated-medication/>

33. López-Millan, J. (2007). Utilización de ketamina en el tratamiento del dolor agudo y crónico. *Revista de la sociedad española del dolor*, 14(1). [https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1134-80462007000100007](https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1134-80462007000100007)
34. Gardner AE, Dannemiller FJ, & Deán D. Intracranial cerebrospinal fluid pressure in man during ketamine anesthesia. *Anesth Analg* 1972; 51:741-5.
35. Munro HM, Sleight JW, & Paxton LD. The cardiovascular response to ketamine: the effects of clonidine and lignocaine. *Acta Anaesthesiol Scand* 1993; 37:75-78.
36. U.S. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: FDA review results in new warnings about using general anesthetics and sedation drugs in young children and pregnant women. Silver Spring (MD): FDA; 2016. Available at: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm532356.htm>. Retrieved December 16, 2016.
37. U.S. Food and Drug Administration. FDA statement from Dr. Janet Woodcock, director of FDA's Center for Drug Evaluation and Research, on new safety information on anesthesia use in young children and pregnant women. Silver Spring (MD): FDA; 2016. Available at: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm533346.htm>. Retrieved December 16, 2016.
38. Liu, Y., Lin, D., Wu, B., & Zhou, W. (2016). *Ketamine abuse potential and use disorder*. *Brain Research Bulletin*, 126, 68–73. doi:10.1016/j.brainresbull.2016.0
39. Ivan Ezquerro-Romano, I., Lawn, W., Krupitsky, E., & Morgan, C. J. A. (2018). Ketamine for the treatment of addiction: Evidence and potential mechanisms. *Neuropharmacology*. doi:10.1016/j.neuropharm.2018.01.
40. Krupitsky, E.M., Burakov, A.M., Dunaevsky, I. V, Romanova, T.N., Slavina, T.Y., Grinenko, A.Y., 2007. Single versus repeated sessions of ketamine-assisted psychotherapy for people with heroin dependence. *J. Psychoactive Drugs* 39, 13–19. <https://doi.org/10.1080/02791072.2007.10399860>.
41. Dakwar, E., Hart, C.L., Levin, F.R., Nunes, E. V, Foltin, R.W., 2016. Cocaine self-administration disrupted by the N-methyl-D-aspartate receptor antagonist ketamine: a randomized, crossover trial. *Mol. Psychiatry* 1–6. <https://doi.org/10.1038/mp.2016.39>
42. Instituto Salvadoreño del Seguro Social. (2018). *Instructivo para la elaboración de guías para la práctica clínica*. Sección técnica normativa.
43. Thase ME, Rush AJ: When at first you don't succeed: sequential strategies for antidepressant non-responders. *J. Clin Psychiatry* 1997; 58(Suppl 13):23-29
44. Pandarakalam, J.P. CHALLENGES OF TREATMENT-RESISTANT DEPRESSION *Psychiatria Danubina*, 2018; Vol. 30, No. 3, pp 273-284
45. Clínica Universidad de Navarra. (2020). *Protocolo. Diccionario médico. Clínica Universidad de Navarra*. Recuperado 14 de enero de 2022, de <https://www.cun.es/diccionario-medico/terminos/protocolo>
46. Real Academia Nacional de Medicina de España. (2012). *Diccionario de términos médicos*. Real Academia Nacional de Medicina: Buscador. Recuperado 14 de enero de 2022, de <http://dtme.ranm.es/buscador.aspx>
47. Instituto Salvadoreño del Seguro Social. (2021, 7 diciembre). En Wikipedia, la enciclopedia libre. [https://es.wikipedia.org/wiki/Instituto\\_Salvadore%C3%B1o\\_del\\_Seguro\\_Social#:~:text=El%20Instituto%20Salvadore%C3%B1o%20del%20Seguro%20Social%20%28ISSS%29%20es,salud%20y%20prestaciones%20econ%C3%B3micas%20a%20sus%20derechohabientes.%201](https://es.wikipedia.org/wiki/Instituto_Salvadore%C3%B1o_del_Seguro_Social#:~:text=El%20Instituto%20Salvadore%C3%B1o%20del%20Seguro%20Social%20%28ISSS%29%20es,salud%20y%20prestaciones%20econ%C3%B3micas%20a%20sus%20derechohabientes.%201)

48. Glosario de terminos. (2022). psiquiatria.com. Recuperado 7 de febrero de 2022, de <https://psiquiatria.com/glosario/index.php?wurl=escala-de-depresion-de-montgomery-asberg>
49. Abrams R, Electroconvulsive Therapy, 3ed Edition, New York, Oxford University Press, 1997.
50. Krueger RB, Sackeim HA: Electroconvulsive therapy and schizophrenia, in schizophrenia. Edited by Hiirsch SR, Weinberger D. Oxford, England, Blackwell scientific, 1995, pp 503-545.
51. Mukherjee S, Sackeim HA, Schnur DB: Electroconvulsive therapy of acute manic episodes: a review of 50 years experience. Am J Psychiatry 151: 169-179
52. Weiner RD, Coffey CE: Indications for use of electroconvulsive therapy, in Review of Psychiatry Press, 1988, pp 458-481
53. American Psychiatric Association & American Psychiatric Association. (2006). La Práctica de la terapia electroconvulsiva. Ars Aequi Libri.
54. Thompson JW, Weiner RD, Myers CP: Use of ECT in the United States in 1975, 1980, and 1986. Am J Psychiatry 151: 1657-1661, 1994
55. - Asale, R. (2022). calidad | Diccionario de la lengua española. «Diccionario de la lengua española» - Edición del Tricentenario. Recuperado 9 de junio de 2022, de <https://dle.rae.es/calidad>
56. Loo CK, et al. Placebo-controlled pilot trial testing dose titration and intravenous, intramuscular and subcutaneous routes for ketamine in depression. Acta Psychiatr Scand 2016; 134:48–56.
57. George D, et al. Pilot randomized controlled trial of titrated subcutaneous ketamine in older patients with treatment-resistant depression. Am J Geriatr Psychiatry 2017; 25:1199–1209.