



Uso de ketamina para la reducción rápida de pensamientos suicidas en el Trastorno Depresivo Mayor: Un estudio clínico aleatorizado controlado con midalozam

► Son escasos los principios de la farmacoterapia basados en evidencia para pacientes suicidas con trastorno depresivo mayor (TDM). El importante aumento en las tasas de suicidio de 1999 al 2015 (26.5%) muestran la necesidad de atender este problema de salud.

El tratamiento antidepresivo estándar disminuye la ideación y conducta suicida al mejorar los síntomas depresivos, sin embargo, este efecto tarda semanas en ocurrir. Otros tratamientos somáticos con evidencia de tener efectos anti suicidas incluyen: clozapina en esquizofrenia, así como litio y terapia electroconvulsiva en trastornos del estado de ánimo. Los pacientes deprimidos con riesgo de suicidio requieren un manejo inmediato.

La ketamina, droga con propiedades disociativas y que bloquea los receptores del glutamato (aprobada para uso anestésico), se ha convertido recientemente en un blanco de investigación por sus efectos antidepresivos, mismos que ocurren horas después de la aplicación de dosis menores a las utilizadas con finalidad anestésica. Los reportes de reducción de la ideación suicida después de la infusión con ketamina resultan prometedores, sin embargo, la determinación de efectividad para la depresión mayor es limitada y no concluyente.

Se realizó este estudio clínico aleatorizado comparando la infusión de *ketamina* con la del anestésico benzodiazepínico de corta duración "*midazolam*" en pacientes con TDM e ideación suicida clínicamente significativa (determinada por las puntuaciones del instrumento Scale for Suicidal Ideation: SSI; incluye 19 ítems con una escala del 0: menor severidad, al 2: mayor severidad); se utilizó midazolam debido a que

es un anestésico psicoactivo con vida media similar a la ketamina y sin efectos antidepresivos / anti suicidas establecidos. La medida de resultado primaria fue la puntuación del SSI 24 horas posteriores a la infusión; otros resultados evaluados fueron medidas globales de depresión (Hamilton de Depresión de 24 ítems: HAM-D, Inventario de Depresión de Beck BDI y el Profile of Mood States: POMS) y de ansiedad (escala de Lickert de 5 ítems), medidas clínicas durante seis semanas de seguimiento y medidas de seguridad (efectos adversos mediante Systemic Assessment for Treatment Emergent Events-General Inquiry, Clinician Administered Dissociative States Scale: CADSS y Positive Symptom subscale of the Brief Psychiatric rating Scale: BPRS).

Se incluyó a pacientes de 18 a 65 años de edad con diagnóstico de TDM según el DSM-IV y con puntuaciones ≥ 16 en la escala HAM-D de 17 ítems y ≥ 4 en la SSI. Los criterios de exclusión fueron: enfermedad médica/neurológica inestable, anormalidades electrocardiográficas significativas, embarazo o lactancia, síntomas psicóticos actuales, historia de abuso o dependencia a ketamina, dependencia al alcohol o drogas en los últimos 6 meses, ideación suicida secundaria a consumo o abstinencia de sustancias, uso previo de ketamina o midazolam con resultados inefectivos o con presencia de efectos adversos, uso diario de opiáceos > 20 mg de oxiconona o el equivalente durante los 3 días previos a la infusión, puntuación < 25 en el Minimental State Examination en > 60 años, incapacidad para consentir y poca comprensión del idioma inglés. Se permitió a los participantes continuar con dosis estables de medicamentos psiquiátricos, excepto benzodiazepinas, que se suspendieron 24 horas antes de la infusión.

Se realizó una asignación aleatoria para recibir .5mg/kg de clorhidrato de ketamina racémica IV o 0.02mg/kg en 100 ml de solución salina de midazolam en infusión durante 40 minutos. Tanto los participantes como el personal del estudio permanecieron ciegos al tratamiento recibido. Se realizó monitoreo de la presión arterial (TA), de la saturación de oxígeno en sangre y de las frecuencias cardíaca y respiratorias cada 5 minutos durante la infusión. Después de la valoración a las 24 horas de la infusión, los pacientes recibieron tratamiento farmacológico óptimo durante 6 meses con valoraciones semanales durante las primeras 6 semanas.

El instrumento SSI fue aplicado de modo basal, a los 230 minutos y a las 24 horas de la infusión ("día 1") y en las semanas 1 a la 6 del seguimiento. La respuesta a tratamiento fue definida como resultados del SSI al día 1 \geq 50% por debajo de la basal; la remisión fue definida como resultados del SSI al día 1 \geq 50% por debajo de la basal y por debajo de 4. Se determinó además un nivel de mejoría con la finalidad de que el grupo que recibió midazolam tuviera la oportunidad de recibir infusión de ketamina al día siguiente del tratamiento inicial.

Ochenta y dos pacientes fueron aleatorizados, dos (uno de cada grupo) se retiraron antes del inicio del estudio. No se encontraron diferencias basales significativas entre grupos, excepto por la frecuencia de trastorno límite de personalidad (28% en el grupo de ketamina vs. 8% en el de midazolam), que tuvo mínimo efecto sobre la medida de resultado primaria. En cuanto a las frecuencias del uso de medicamentos al momento del estudio, 54% de los pacientes se encontraban bajo tratamiento: antidepresivos $N = 43$, anticonvulsivante $N = 21$, antipsicóticos $N = 14$, benzodiacepinas $N = 27$, litio $N = 2$; dichas frecuencias no presentaron diferencias significativas entre grupos.

La puntuación en el SSI al día 1 mostró ser de 4.96 puntos menor para el grupo de ketamina al comparar con el de midazolam. En cuanto a la *ideación suicida*, la proporción de respondedores del SSI al día 1 fue de 55% en el grupo de ketamina y 30% en el grupo de midazolam; la disminución de ideación suicida a los 230 minutos de la infusión fue mayor en el grupo de ketamina que en el de midazolam (disminución de 9.69 puntos vs. 5.41 puntos respectivamente). Las puntuaciones en el SSI empeoraron en 4 pacientes del grupo de midazolam a los 230 minutos, y en 9 pacientes del mismo grupo y en 2 pacientes del de ketamina al día 1. La determinación de *síntomas depresivos* mediante puntuaciones en el POMS, y en las subescalas de depresión y fatiga al día 1 mostraron mayor mejoría en el grupo de ketamina al compararlo con el de midazolam. La ketamina mostró ventajas con poca significancia estadística en los instrumentos HAM-D de 17 y 24 ítems y BDI aplicados al día 1. La proporción de respondedores de los tres instrumentos fue en general mayor en el grupo de ketamina que en el de midazolam. En el grupo de midazolam, 35 participantes no cumplieron los criterios de remisión según el SSI, por lo que recibieron posteriormente una *infusión abierta de ketamina*. La *mejoría* posterior al tratamiento aleatorizado, así como la infusión abierta de ketamina, fue determinada mediante aplicación del SSI y las escalas de depresión mostrando que se mantuvo en general durante las 6 semanas de seguimiento. En cuanto a

medidas de seguridad se determinaron: efectos cardiorrespiratorios, mostrando mayor asociación de la ketamina con un aumento transitorio de la TA sistólica y diastólica (15.28 y 13.38mmHg respectivamente), misma que regreso a valores normales después de la infusión; efectos adversos psiquiátricos, las puntuaciones del CADSS y de la subescala de síntomas positivos del BPRS fueron mayores inmediatamente después de la infusión con ketamina pero no mostraron diferencias significativas entre grupos a los 230 minutos o al día 1, los participantes del grupo de midazolam reportaron mayor ansiedad a los 230 minutos de la infusión pero no se encontraron diferencias significativas entre grupos al día 1, durante las valoraciones de seguimiento, no se encontró evidencia de abuso de ketamina; se presentaron 10 eventos adversos severos (2 por enfermedad médica no relacionada, 1 por mal uso de sedantes sin intención suicida, 4 por intentos de suicidio y 3 por hospitalización debida a un aumento en la ideación suicida). No hubo suicidios durante el estudio, sin embargo, ocurrieron 2 después del mismo, ambos pacientes del grupo de ketamina.

En pacientes con TDM e ideación suicida clínicamente significativa la infusión única de ketamina en combinación con farmacoterapia adyuvante, se asoció a una disminución mayor de los pensamientos suicidas, al compararlo con el grupo control (infusión de midazolam). Los efectos adversos observados fueron de leves a moderados y transitorios. La mejoría observada persistió durante el seguimiento, durante el cual se ajustó el tratamiento farmacológico estándar.

De acuerdo a información obtenida a lo largo de los años y los resultados de este estudio, la ventaja que confiere la infusión con ketamina sobre la reducción de pensamientos suicidas es claramente significativa.

Debido a que el mecanismo de acción de la ketamina es diferente al de los antidepresivos actuales, sus efectos terapéuticos podrían involucrar la formación rápida de sinapsis; se sugiere que sus efectos antidepresivos y anti suicidas son al menos parcialmente independientes. Es necesario realizar una investigación para comprender el mecanismo de acción de la ketamina y determinar estrategias del tratamiento a largo plazo.

Sofía Vidal de la Fuente

Bibliografía

Grunebaum, M. F., Galfalvy, H. C. Ketamine for Rapid Reduction of Suicidal Thoughts in Major Depression: A Midazolam-Controlled Randomized Clinical Trial. *AJP in Advance*. doi: 10.1176/appi.ajp.2017.17060647