



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

Facultad de
MEDICINA

**USO DE ESKETAMINA EN DEPRESIÓN RESISTENTE AL TRATAMIENTO:
UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA EXPLORATORIA**

**ESKETAMINE USE FOR TREATMENT-RESISTANT DEPRESSION: A
SCOPING REVIEW**

TESIS PARA OPTAR POR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MEDICO CIRUJANO

AUTORES

CLAUDIA ESTHER DUEÑAS ROTTA

ENRIQUE SABOGAL CORNEJO

ASESOR

LEANDRO HUAYANAY FALCONI

CO-ASESOR

HORACIO BENJAMIN VARGAS MURGA

LIMA - PERÚ

2024

JURADO

Presidente: Dr. Johann Martín Vega Dienstmaier

Vocal: Dr. Paulo Jorge Martín Ruiz Grosso

Secretario: Dr. Jorge Martín Arévalo Flores

Fecha de Sustentación: 17 de julio del 2024

Calificación: Aprobado

ASESORES DEL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

ASESOR

Dr. Leandro Huayanay Falconi

Hospital Cayetano Heredia

Universidad Peruana Cayetano Heredia

ORCID: 0000-0001-6239-5157

CO-ASESOR

Dr. Horacio Benjamin Vargas Murga

Instituto Nacional de Salud Mental Honorio Delgado - Hideyo Noguchi

Universidad Peruana Cayetano Heredia

ORCID: 0000-0001-5174-6089

DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTOS

A nuestras familias, por acompañarnos, impulsarnos y ser
un motor para nuestro desarrollo humano y profesional

A nuestros asesores y nuestros maestros, por dedicarnos su
tiempo y asesoría en los temas que cultivan nuestro pensamiento
académico

Y a nosotros mismos, por haber mantenido la dirección y
mostrar resiliencia frente a los retos que implica seguir nuestra
profesión.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

La totalidad de este proyecto ha sido autofinanciada.

ASPECTOS ÉTICOS DEL ESTUDIO

El siguiente estudio fue aceptado por el Comité Institucional de Ética en Investigación de la Universidad Peruana Cayetano Heredia (CIEI-UPCH) previo a su realización

DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran no tener ningún tipo de conflicto de interés.

USO DE ESKETAMINA EN DEPRESIÓN RESISTENTE AL TRATAMIENTO: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA EXPLORATORIA

INFORME DE ORIGINALIDAD



FUENTES PRIMARIAS

1	www.cochrane.org Fuente de Internet	<1%
2	es.personalinjurydoctorgroup.com Fuente de Internet	<1%
3	www.sciencegate.app Fuente de Internet	<1%
4	www.cochranelibrary.com Fuente de Internet	<1%
5	Lina Maria Agudelo Baena, Rodrigo Cordoba-Rojas, Eugenio Ferro, Gabriela Kanevsky, Sergio Perocco. "Treatment-Resistant Depression in Colombia: Results From a Longitudinal Analysis of the TRAL Study", <i>Revista Colombiana de Psiquiatría</i> , 2023 Publicación	<1%
6	Lisandro Muñoz A, Felipe Ainardi C, Christian Rehhof V, Jaime Cruces L, Reinaldo Ortiz R, Mario Briones L. "Prevalence of stereotypies in thoroughbred race horses at Club Hípico	<1%

TABLA DE CONTENIDOS

	Pág.
I. INTRODUCCIÓN	1
II. OBJETIVOS	4
III. MATERIAL Y MÉTODOS	5
IV. RESULTADOS	10
V. DISCUSIÓN	20
VI. CONCLUSIONES	34
VII. RECOMENDACIONES	35
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	36
IX. TABLAS Y FIGURAS	41
X. ANEXOS	59

RESUMEN

Antecedentes: Aproximadamente un tercio de pacientes con trastorno depresivo mayor presentan falta de respuesta a la terapia antidepresiva, generándose el concepto de depresión resistente al tratamiento (DRT). Ante esta situación, se ha estudiado la esketamina como alternativa al tratamiento. **Objetivo:** Evaluar la evidencia disponible acerca de la efectividad y/o eficacia de esketamina como terapia en casos de DRT con respecto a la heterogeneidad de las poblaciones y metodologías de los estudios. **Metodología:** Se realizó una revisión sistemática exploratoria con los términos clave “esketamine” y “treatment resistant depression”. Se seleccionaron ensayos clínicos que incluyeron desenlaces de eficacia y/o efectividad. Se tomó información sobre la sociodemografía, características de los ensayos clínicos, características de las intervenciones, los resultados y riesgo de sesgo individual. **Resultados:** Fueron incluidos 13 ensayos clínicos. Se encontraron 10 definiciones distintas para DRT y 3 para remisión. La población incluida fue mayoritariamente blanca, entre 18-64 años y sin comorbilidades médico-psiquiátricas. Tres estudios favorecieron la eficacia de esketamina a corto plazo y cuatro, lo contrario. La vía preferente fue intranasal. Los eventos adversos más frecuentes fueron mareos y disociación. **Conclusiones:** Hay resultados controversiales sobre la eficacia de esketamina en DRT, pero coinciden en su buen perfil de seguridad. No hay consenso en definiciones de DRT ni de remisión y ante la poca variedad de población, los resultados de los estudios no son generalizables a la población real.

Palabras Claves: esketamine, treatment resistant depression, scoping review

ABSTRACT

Introduction: *About a third part of the patients with major depressive disorder present with non-satisfactory outcomes to the antidepressant therapy, an issue that poses the definition of treatment-resistant depression (TRD). Regarding this problem, esketamine has been studied on the subject.*

Objectives: *To evaluate the evidence regarding the efficacy or effectiveness of the esketamine as a therapy for TRD, regarding the heterogeneity of the included populations and their respective methodologies.*

Methodology: *We conducted a scoping review with the key words "esketamine" and "treatment resistant depression", the clinical trial that included outcomes on efficacy and/or effectiveness were included. We gathered information regarding the demographics, characteristics of the methodology of the clinical trials and their interventions, as well as their published results and individual risk of bias.*

Results: *There were 13 clinical trials included in our review. We found 11 distinct definitions for TRD and 3 for remission. The included populations were mostly white individuals between 18 and 64 years old, without medical or psychiatric comorbidities.*

Conclusions: *There are controversies around the efficacy of esketamine on TRD between studies, but there is an agreement regarding an appropriate security profile. There is still no consensus on the definitions for TRD nor remission. The inability to do a real-world generalization of the result of the studies may be explained in part by the limited number of participants in these studies, which results in a small sample number.*

Keywords: *esketamine, treatment resistant depression, scoping review*

INTRODUCCIÓN

El trastorno depresivo mayor es el trastorno de salud mental más frecuente a nivel global y en nuestro medio, el cual a su vez se asocia con una importante carga de enfermedad y morbimortalidad (1). A nivel nacional, la prevalencia global de este trastorno ha presentado una tendencia al aumento entre el periodo prepandemia y postpandemia, encontrándose una proporción de 5,8% a 6,6% entre los años 2014 a 2018 y un aumento de estas tasas en un 0,46% para la sintomatología depresiva leve y un 0,17% para la sintomatología depresiva moderada. De estos individuos, solamente un 14,4% de pacientes reporta haber recibido tratamiento antidepresivo en el pasado. Adicionalmente, las poblaciones minoritarias como los adultos mayores y aquellos con estatus socioeconómico bajo cuentan con una mayor densidad de casos, que a su vez se vería reflejada por una mayor inequidad frente al acceso a los servicios de salud (2, 3).

Entre quienes padecen este trastorno y reciben tratamiento, solo el 30% de estos logrará una remisión; del resto, un 20% presentará una respuesta parcial y un 50% no responderá al tratamiento (4). Adicionalmente, se ha reportado que un 60% de personas que sufren un primer episodio depresivo mayor, presentará otro en un futuro; e incluso que, de quienes han padecido al menos 3 episodios, 90% sufrirá otro a futuro (5). Es así que surge el concepto de depresión resistente al tratamiento (DRT), con la intención de delimitar a aquel grupo de pacientes que presentará una mayor carga de enfermedad, morbimortalidad y costo en comparación con la depresión que sí responde al tratamiento (6). A pesar de ello, hasta la fecha no se ha logrado un consenso frente a su definición. La revisión realizada por Gaynes encuentra distintas definiciones entre estudios, que involucran el número de ensayos terapéuticos antidepresivos empleados, la duración del

tratamiento efectivo, la dosis y especificadores del episodio depresivo actual (4). En la revisión sistemática realizada por Gabriel en 2023, se analizaron guías de práctica clínica de alta calidad para depresión resistente al tratamiento; de las siete evaluadas, solo dos presentaron una definición específica con recomendaciones dirigidas, la cual fue una falla en la respuesta a al menos dos tratamientos farmacológicos en adecuada dosis y tiempo de tratamiento. (7, 8)

Respecto al tratamiento de la depresión resistente al tratamiento, las guías recomiendan la “terapia de aumentación”, que consiste en la adición de un segundo medicamento no-antidepresivo al esquema clásico, como antipsicóticos de segunda generación o litio. Una limitante acerca de esta aproximación es la alta incidencia de los conocidos efectos secundarios de dichos medicamentos, lo que trae consigo falta de adherencia al tratamiento y discontinuación de la terapia. Otras aproximaciones más invasivas serían la terapia electroconvulsiva y la estimulación magnética transcraneal (9-11).

En los últimos años se ha planteado nuevos tratamientos para la depresión resistente, entre los que destacan la ketamina y esketamina; estos son anestésicos disociativos que tienen como mecanismo de acción la unión no-selectiva y no-competitiva a los receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA), generando una actividad antagonista a nivel del sistema nervioso central, la cual sería responsable de un mecanismo antidepresivo que aún no ha sido propiamente determinado (7). La ketamina es una composición racémica que contiene los enantiómeros arketamina (R-ketamina) y esketamina (S-ketamina), donde la esketamina presenta una afinidad por receptores NMDA hasta 4 veces mayor que su isómero. Cabe resaltar que la esketamina presenta un mejor perfil de tolerabilidad que la ketamina racémica, sumado a una manera más accesible para su administración,

donde puede reemplazar la vía endovenosa por vía intranasal, no requiriendo así un apoyo anestesiológico concomitante. A la fecha se han realizado estudios para comparar la efectividad de estas sustancias como terapia de aumentación. Sin embargo, a pesar de lograrse resultados estadísticamente significativos en algunos ensayos clínicos, esto no llega a poder generalizarse en los metaanálisis debido a dificultades en la homogenización de las poblaciones (12). Esto no solo afecta a la generalizabilidad de los resultados, sino que también impide que la esketamina pueda recibir un enfoque prometedor en el mercado, lo cual salvaguardaría problemas actuales con su costo-efectividad, donde los gastos de su uso llegan a cifras de \$7'000 a \$11'000 en los primeros dos meses de tratamiento. (13)

Debido a estas limitantes, resulta preciso señalar cuáles son las variables donde se observa mayor variabilidad a la hora de diseñar un ensayo clínico, abordando la socio-demografía de la población incluida, el impacto de las comorbilidades médicas, las características de la intervención y la especificación de definiciones operativas en torno a la medición de resultados.

Realizamos una revisión sistemática de tipo exploratorio o de alcance con el objetivo de evaluar cuál es el actual estado de la evidencia de tipo experimental respecto al uso de esketamina como terapia en casos de depresión resistente al tratamiento; así como para evaluar las poblaciones que han sido partícipes de los ensayos clínicos realizados, explorando así en sus características y en qué definición se le ha otorgado a la depresión resistente al tratamiento en tales estudios.

.....

I. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Evaluar la evidencia disponible acerca de la efectividad y/o eficacia de esketamina como terapia en casos de depresión resistente al tratamiento con respecto a la heterogeneidad de las poblaciones y metodologías de los estudios.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Describir y comparar las características de la metodología, la sociodemografía de la población y los resultados de interés evaluados en ensayos clínicos acerca de la esketamina como terapia contra la depresión resistente al tratamiento
- Describir y comparar las definiciones otorgadas a la depresión resistente al tratamiento, así como a los desenlaces en torno a la eficacia/efectividad, seguridad, recidiva, remisión y/o calidad de vida en los estudios acerca de la esketamina como tratamiento contra la DRT
- Describir y comparar los resultados en torno a la seguridad y efectos adversos de la esketamina como terapia contra la depresión resistente al tratamiento en los estudios seleccionados
- Describir y comparar los tipos de intervención con esketamina empleados como terapia contra la depresión resistente al tratamiento en los estudios seleccionados
- Describir y comparar la mención de análisis de intención a tratar dentro de los estudios seleccionados
- Describir y comparar el riesgo de sesgo individual de cada estudio seleccionado.

.....

MATERIAL Y MÉTODOS

Protocolo y registro

La revisión exploratoria de la evidencia científica se realizó siguiendo las pautas de la guía PRISMA para *Scoping review*. Se realizó el protocolo de la presente revisión estableciendo los siguientes pasos: crear la pregunta de investigación, identificar los estudios relevantes, seleccionar estudios para la revisión, extraer la data y sintetizar y reportar los resultados. Este fue registrado en la Universidad Peruana Cayetano Heredia y se encuentra disponible en su repositorio, en la sección de Medicina - Pregrado, como proyecto aprobado “213230: Uso de esketamina en depresión resistente al tratamiento: una revisión sistemática exploratoria”. La revisión conduce a responder la siguiente pregunta: ¿Cuál es el estado actual de la evidencia científica sobre la efectividad/eficacia de esketamina en el tratamiento de pacientes con depresión resistente al tratamiento?

Criterios de elegibilidad

Se incluyeron estudios de tipo ensayo clínico, incorporando la modalidad de estudio piloto y los resultados provisionales de ensayos grandes en curso publicados en revistas indexadas, que se hubiesen realizado en participantes con depresión resistente al tratamiento (aceptando desde la falla terapéutica en al menos un esquema antidepresivo) y en donde se evaluase la intervención con esketamina en términos de su eficacia y/o efectividad. No se aplicó restricciones de idioma ni de fecha de publicación. En base a los objetivos de la revisión, se excluyó artículos de tipo observacional y que involucraran sujetos con depresión en el contexto de trastorno bipolar.

Fuentes de información y búsqueda

Se condujo la búsqueda en las bases de datos MEDLINE/Pubmed, Cochrane, SCOPUS y EMBASE. La estrategia de búsqueda en MEDLINE/Pubmed utilizó el término MeSH de “treatment resistant depression”. Para todas las bases de datos, los términos clave de búsqueda se forjaron en torno a “(treatment resistant depression) AND esketamine” y variaciones en sus términos libres. La estrategia de búsqueda realizada se halla detallada en el **Anexo 1**. Adicionalmente, se revisó las referencias de los artículos encontrados con el fin de que no sea omitida evidencia de importancia.

Los estudios duplicados fueron identificados tanto manualmente como empleando el software Covidence (disponible en <https://app.covidence.org/>).

Selección de fuentes de evidencia

Se realizó un tamizaje de artículos en base a título y resumen de manera independiente por ambos investigadores principales, así se identificó a aquellos que cumplieran con los criterios de elegibilidad. Aquellos en los que hubiese conflicto o duda fueron consultados con un tercer autor, el asesor del proyecto. Se realizó la revisión de textos completos posteriormente, también por ambos investigadores principales.

Procesamiento de datos

Ambos investigadores principales de manera independiente realizaron una recolección de datos según las variables establecidas para cada artículo seleccionado y organizaron la información en una matriz de datos general hecha con Google Sheets, que fue preparada para el estudio y probada con 5 estudios seleccionados preliminarmente. Las discrepancias en la información extraída fueron disipadas por el asesor del proyecto.

Análisis estadístico primario

Se incluyó variables cualitativas que fueron presentadas en forma de frecuencias absolutas y porcentajes. Estas se categorizaron en los siguientes grupos:

- **Características del diseño del estudio:** fase del ensayo clínico, tipo de enmascaramiento, presencia de control, tipo de control y tiempo de seguimiento.
- **Características de la población:** rango de edad permitido; distinción por sexo, raza y país de procedencia; consideración dentro de los criterios de inclusión o exclusión a comorbilidades médicas o psiquiátricas; mención de esquemas antidepressivos previos utilizados, mención de exclusión de pacientes con historias de alguna otra terapia (farmacológica o no-farmacológica) previa, severidad de síntomas durante el episodio depresivo actual al iniciar el estudio y número mínimo de esquemas antidepressivos para caracterizar la definición de DRT.
- **Características de la intervención:** posibilidad de ajuste de dosis de la esketamina, vía de administración, frecuencia de dosis, duración del tratamiento e inclusión de antidepressivos orales o psicoterapia durante el estudio.
- **Desenlaces estudiados y metodología:** tipo de análisis estadístico usado, inclusión de definiciones en torno a la respuesta, remisión y recidiva; valoración de desenlaces en torno al estado clínico basal, presencia de disociación, riesgo de suicidio, estado cognitivo, calidad de vida, discapacidad ocupacional y síntomas de abstinencia durante el estudio; mención de tasas de efectos adversos por grupo, especificación de efectos adversos más frecuentes por grupo, mención de tasas de abandonos, así como el momento y motivo de abandono; declaración de efectos adversos severos y/o muerte; proporción de abandonos

debido a efectos adversos; y mención de intención a tratar y riesgo de sesgo del ensayo.

Se incluyeron variables cuantitativas correspondientes al número de abandonos del estudio en pacientes que recibieron esketamina y, junto con estos, el número de estos abandonos que se debió a la presencia de efectos adversos. Estas variables fueron dispuestas a manera de medias aritméticas y el error estándar correspondiente, ajustado a un intervalo de confianza del 95%. Adicionalmente, se aplicó el test de Shapiro-Wilk para determinar la normalidad de la distribución de la muestra, donde de cumplirse dicho criterio, se pudo considerar realizar un análisis inferencial.

Análisis estadístico secundario

Se organizó en una tabla de frecuencias las distintas escalas y cuestionarios utilizados por los evaluadores para medir los desenlaces de cada estudio. Estas fueron presentadas en forma de frecuencias absolutas y porcentajes, donde el valor correspondió a la cantidad de estudios que utilizaron cada escala.

Finalmente, se recopilaron los cinco efectos adversos más reportados dentro de los pacientes que recibieron esketamina en cada estudio y se dispusieron en una tabla de frecuencias con porcentajes, donde el valor correspondió a la cantidad de estudios donde cada efecto adverso estuvo dentro de los cinco más reportados. Sujeto a ello, se especificó cuál fue el efecto adverso más reportado por cada estudio y se dispuso en forma de frecuencias absolutas con porcentajes, donde el valor corresponde a la cantidad de estudios que lo encontraron como el más reportado.

Síntesis de resultados

El trabajo fue realizado según la extensión para scoping reviews de Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA-ScR). La *checklist* específica se encuentra en el **Anexo 2**. Pese a no ser necesario por el diseño de *Scoping review*, se evaluó el riesgo de sesgo de los artículos seleccionados utilizando las herramientas RoB2 y ROBINS de Cochrane.

.....

RESULTADOS

Selección de fuentes de evidencia

Fueron incluidos 13 artículos, de los cuales 12 fueron ensayos clínicos publicados y 1 resultados interinos de un ensayo clínico en curso; 11 ensayos clínicos aleatorizados (ECAs) y 2 no aleatorizados (14-26). (Ver **Figura 1**).

Los hallazgos principales de los estudios recabados se encuentran sintetizados en la **Tabla 1** y la **Tabla 2**, mientras que el análisis estadístico de las variables propuestas se encuentra en la **Tabla 3**.

Síntesis de las fuentes de evidencia

Se identificaron 11 estudios aleatorizados y 2 estudios de tipo abierto; de estos, 8 se ubicaron en su fase III y 5 en su fase II. Todos los artículos se encontraban en inglés. Nueve estudios usaron un enmascaramiento de tipo doble-ciego; uno utilizó la modalidad de ciego único y otro la de triple-ciego. El comparador más utilizado, que se encontró en 8 estudios, fue el placebo en conjunto con antidepresivos orales como parte del tratamiento estándar. Solo dos estudios utilizaron un comparador activo específico; siendo la ketamina endovenosa en el estudio de Correia-Melo y la quetiapina de liberación prolongada en el estudio de Reif (14, 15). (Ver **Figura 2**).

El número total de participantes de los artículos fue de 4349. Todos los estudios incluyeron población por encima de los 18 años. Siete de los estudios establecieron el rango de edad de 18 a 64 años como criterio de inclusión; dos estudios, de 20 a 64 años; otros dos, de 18 a 80 años y uno, de 18 a 75 años. El estudio de Ochs-Ross fue el único realizado exclusivamente en población por encima de los 65 años (16). Respecto a la procedencia de la población, el país con población mayoritaria en los estudios fue Estados

Unidos, seguido de países europeos donde los más recurrentes fueron Polonia, República Checa, Bulgaria y España. La población latinoamericana fue procedente de Brasil, Argentina y México; mientras que la población asiática fue mayoritariamente procedente de China y Japón. Nueve de los estudios incluyeron una población mayoritariamente blanca, siendo la raza asiática la segunda más frecuente entre estos (ver **Figura 3**).

Doce estudios, incluyendo aquellos que fueron abiertos, evaluaron la eficacia de la esketamina como terapia de aumentación a un régimen antidepresivo; mientras que en el estudio de Singh no se menciona (17). Nueve de los 13 estudios emplean los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) duloxetina y venlafaxina de liberación prolongada y los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) escitalopram y sertralina como tratamiento simultáneo. En dos de estos además se presentan otras opciones. Uno de ellos fue el estudio de Reif, con el uso de los IRSN desvenlafaxina y milnacipran y de los ISRS citalopram, fluoxetina, fluvoxamina y paroxetina. El otro fue el estudio de Takahashi, que añadió paroxetina y mirtazapina (18). Tres de los estudios, los de Correia-Melo, Daly y Smith-Apeldoorn, mantuvieron los esquemas antidepresivos previos de los pacientes durante el ensayo, sin especificar de cuáles se trataba (14, 19, 20). Solo el estudio de Smith-Apeldoorn mencionó que también se llevaría psicoterapia en simultáneo con la administración de esketamina, refiriendo que los participantes que la recibieran desde antes del estudio continuarían con sus sesiones ajenamente a este. En ninguno de los estudios se incluyó psicoterapia acompañante como elemento controlado del propio estudio.

Respecto a la severidad de síntomas depresivos al inicio de cada ensayo clínico, siete estudios establecieron como criterio de inclusión un puntaje que calificara como “severo”

en la escala Inventory of Depressive Symptomatology (IDS-C30). Cuatro estudios establecieron como punto de corte sintomatología depresiva moderada. En el caso de los estudios de Chen y Takahashi, el punto de corte fue un mínimo de 28 puntos en el instrumento Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS), mientras que en el estudio de Wajs el puntaje mínimo fue de 22. Además, el estudio de Smith-Apeldoorn utilizó la herramienta Hamilton Depression Rating Scale (HDRS-17), donde estableció un corte en 18 puntos, también correspondiente a una severidad moderada. Por otro lado, los estudios de Correia-Melo y SUSTAIN-3 no establecieron una severidad mínima de síntomas como criterio de inclusión. En el caso del segundo, sus participantes provenían de los estudios a corto plazo mencionados (los estudios TRANSFORM, SUSTAIN-1, SUSTAIN-2 y el estudio de Chen).

Se identificaron 10 definiciones distintas para “depresión resistente al tratamiento”. Ocho de las definiciones especificaron un límite inferior de por lo menos dos esquemas fallidos; esta definición fue planteada por once artículos. Los dos artículos restantes establecieron como límite inferior un solo esquema antidepressivo en el caso del estudio de Correia-Melo y tres esquemas antidepressivos en el caso del estudio de Smith-Apeldoorn.

Al considerar otros criterios para la definición de DRT más allá del número mínimo de esquemas fallidos, hubo variedad entre estudios. Se encontraron tres estudios que impusieron un límite superior de cinco, seis y nueve esquemas fallidos; el resto de artículos no especificó esta variable. Con respecto al tiempo establecido para definir una falla terapéutica, el estudio SUSTAIN-2 de Daly estableció una duración de 4 semanas para establecer que el esquema fue fallido; mientras que otros, usaron 6 semanas como punto de corte y en el resto no fue definido. Otro factor considerado fue si las fallas

terapéuticas fueron dadas durante el episodio actual o en episodios previos. Adicionalmente, difirieron en si las fallas terapéuticas tendrían que ser exclusivamente en el episodio depresivo actual o también en otros episodios. Los estudios de Singh y Daly plantearon que al menos una falla terapéutica tendría que haberse dado en el episodio actual, pudiendo darse el resto de ellas en episodios previos. El resto de los estudios consideró únicamente las fallas terapéuticas del episodio depresivo actual. Finalmente, estudios como el de Reif y el de Smith-Apeldoorn establecieron que para los esquemas antidepresivos fallidos se tendrían que haber usado antidepresivos de clases diferentes, el resto de los estudios no especificó dicho punto. Excepcionalmente, los estudios de Wajs y Zaki, solo se ciñeron al número mínimo de esquemas antidepresivos fallidos dentro del episodio actual, sin más especificaciones.

Los desenlaces de eficacia/efectividad se evaluaron en función de las definiciones de respuesta, remisión y recidiva de los síntomas depresivos. Para la medición de tales desenlaces, los estudios emplearon escalas diferentes, las cuales se pueden visualizar en la **Tabla 4**. Destacó la herramienta psicométrica MADRS, que fue utilizada por 12 de los 13 estudios para evaluar el desenlace primario de eficacia. El estudio de Smith-Apeldoorn fue el único que midió la sintomatología depresiva con la escala HDRS. Otras escalas utilizadas para evaluar la eficacia como resultado secundario fueron la Escala de Impresión Global Clínica (CGI, por sus siglas en inglés), empleada por todos los estudios; el Cuestionario de Salud del Paciente (PHQ-9), utilizado en 6 estudios; y el Inventario Rápido para Sintomatología Depresiva (QIDS-R), utilizado en 3 estudios.

En relación con los desenlaces de eficacia y efectividad, se encontraron definiciones para “respuesta a la intervención”, “remisión” y “recidiva”. Con respecto a la definición de

“respuesta a la intervención” fue considerada por doce estudios como la reducción de al menos un 50% del puntaje inicial obtenido en las escalas de medición. Las diferencias yacieron únicamente en la herramienta psicométrica aplicada, donde once estudios utilizaron la escala MADRS, y un estudio utilizó la escala HDRS-17. El desenlace “remisión” fue considerado por once de los trece estudios, y se hallaron 4 definiciones distintas. Las diferencias se basaron en el punto de corte establecido en las escalas de evaluación para considerar que se había logrado la remisión del trastorno depresivo. Es así que la remisión fue considerada como un puntaje en la escala MADRS por debajo de 7, 10 o 12 puntos según cada estudio. Adicionalmente, el estudio de Zaki estableció que, para remisión, además de un puntaje MADRS inferior a 12, se debería tener un puntaje en PHQ-9 menor de 5 (21). Finalmente, el desenlace de recaída fue considerado por tres estudios y tuvo dos definiciones distintas; ambas partían de un puntaje MADRS de 22 o más en dos evaluaciones seguidas u hospitalización por empeoramiento de depresión, la diferencia entre ambas definiciones residió en el periodo de intervalo entre ambas evaluaciones.

Los resultados son controversiales para los desenlaces primarios de los estudios incluidos, ya que se reportó tanto superioridad como no superioridad de esketamina en comparación con placebo. Tres estudios concluyeron que la esketamina era superior a placebo en tanto a los efectos antidepresivos a corto plazo y previniendo recaídas; cuatro estudios señalaron que no era significativamente superior a placebo. El estudio de Reif concluyó que era más eficaz que la quetiapina de liberación extendida como terapia de aumento y el estudio de Correia Melo, que no era inferior a ketamina. Los dos ensayos clínicos no aleatorizados, el de Wajs y el de Zaki, evaluaron el tratamiento a largo plazo

con esketamina, con metodología de un solo grupo de seguimiento y siendo el tratamiento abierto; ambos señalaron que la mejoría de síntomas es sostenida (21, 23).

Entre los estudios que reportaron no superioridad de esketamina frente a placebo, los estudios de Ochs-Ross y de Fedgchin evaluaron el efecto ante una intervención de 4 semanas empleando dosis flexible y dosis fija, respectivamente (16, 24). En ambos se vio una reducción del puntaje MADRS para el día 28 en el grupo de esketamina, pero no fue estadísticamente significativa al compararla con placebo, presentando un p de 0.88 en Fedgchin y de 0.059 en Ochs-Ross. En el estudio de Chen, tampoco se alcanzó una diferencia significativa entre esketamina y placebo en tanto a la reducción del MADRS para el día 28, sin embargo, en este estudio se realizó seguimiento del MADRS hasta 8 semanas tras acabada la intervención y se evidenció que el puntaje del grupo de esketamina continuaba mejorando, con una mayor reducción en comparación al placebo. Así mismo, el estudio de Takahashi, que tampoco demostró una eficacia significativamente superior en comparación al placebo para el día 28, incluyó una fase abierta para los participantes que sufrieran recaídas. Se vio que en la fase doble ciego lograban la remisión el 19,6% de intervenidos, mientras que, en la fase abierta, el 42,6%, sin embargo, para esta fase no había comparador.

Para el análisis de los desenlaces de eficacia, 10 de los 13 estudios emplearon un análisis modificado de intención a tratar, donde incluyeron a todos los participantes que hubiesen recibido al menos 1 dosis de la intervención y del antidepresivo concomitante. Dos estudios, los de Reif y Correia Melo, emplearon el análisis de intención a tratar convencional. Sobre el riesgo de sesgo evaluado en los ensayos: ocho de ellos alcanzaron un riesgo bajo y cinco de ellos uno moderado.

Otros desenlaces reportados en la evaluación de eficacia de esketamina fueron la disfuncionalidad socio-ocupacional, evaluada por la Escala de Discapacidad de Sheehan (SDS) en siete de los artículos, y la calidad de vida, evaluada por la Escala EuroQol (EQ-5D-5L) en cuatro de los artículos. Respecto a la disfuncionalidad socio-ocupacional, cinco de los siete estudios evalúan su desenlace a las 4 semanas de intervención; de estos, todos reportan una mejoría tanto en los grupos de esketamina como de placebo, reflejada como una disminución en el puntaje de SDS. Los cinco refieren además que los resultados “favorecen numéricamente” los grupos de esketamina sobre los de placebo, sin embargo, ninguno establece que haya una diferencia estadísticamente significativa. Los otros dos estudios que evaluaron disfuncionalidad socio-ocupacional con la SDS fueron los de Wajs y Zaki, estos reportan una mejoría del puntaje que se sostiene a largo plazo, sin embargo, no presentan un grupo de control.

Respecto a la calidad de vida reportada por cuatro artículos en función de la EQ-5D-5L, tres de ellos la evaluaron a las 4 semanas. Estos fueron los estudios de Fedgchin, Popova y Chen. Los dos primeros reportaron una mejoría tanto en los brazos de esketamina como de placebo, sin reportar diferencias significativas entre ambos. El estudio de Chen realizó un análisis *post hoc* de los resultados de EQ-5D-5L, en que se mostró una mejoría clínica significativa que favorece a esketamina sobre placebo. El estudio restante de los cuatro fue el de Smith-Apeldoorn, que evaluó el desenlace a las 6 semanas y reportó que no hubo diferencias significativas entre esketamina y placebo.

En cuanto a la intervención, la vía de administración más empleada fue la intranasal, la cual fue indicada como dosis fija en 3 estudios y como dosis flexible en 6 estudios (ver

Figura 4). Los estudios que emplearon dosis flexibles permitían ajustarlas a razón de 28 mg, 56 mg u 84 mg según la evolución clínica del participante y de su tolerancia al medicamento. En el estudio de Daly se empleó un algoritmo de administración distinto que consistió en lo siguiente: quienes pertenecieron inicialmente al grupo placebo, luego fueron evaluados por la severidad de sus síntomas; según esta, reportada por los mismos participantes, se les continuaba el placebo o se les realizaba una segunda aleatorización para alguno de los cuatro grupos entre placebo o esketamina de 28, 56 u 84 mg.

Tres estudios emplearon vías de administración alternativas: dos utilizaron la vía endovenosa y uno utilizó la vía oral; todos ellos se ciñeron a dosis fijas. El estudio de Correia-Melo administró una dosis única de esketamina a dosis fija de 0,5mg/kg, mientras que el estudio de Singh presentó dos grupos que recibieron dos dosis fijas en 72 horas, uno de 0,20 mg/kg y otro de 0,40 mg/kg. El estudio de Correia-Melo demostró que la esketamina no sería inferior en comparación con la ketamina racémica endovenosa mientras que el estudio de Singh concluyó que la eficacia de esketamina era superior a la de placebo. El estudio de Smith-Apeldoorn administró esketamina por vía oral a dosis fija de 90 mg/día, con lo que se halló que no poseía propiedades antidepressivas a la dosis administrada. Sin embargo, dicho estudio contó con una fase abierta de 6 semanas, sin control, con administración bisemanal de esketamina oral a dosis flexibles; los resultados de esta fueron una disminución significativa ($p < 0,001$) en el puntaje HDRS 17 para el final de la fase. De ello, se planteó que una dosis flexible por vía oral podría ser efectiva en el tratamiento de DRT.

En torno a los desenlaces de seguridad, se observó que 12 estudios consideraron evaluar el estado clínico basal de los pacientes. Esto implicó medidas como la realización seriada

y sistematizada del examen físico, registro electrocardiográfico, análisis laboratoriales, entre otros. Nueve estudios utilizaron la escala Columbia para evaluar la severidad de la ideación suicida (C-SSRS) mientras que otros dos no incluyeron este factor dentro de su evaluación. En cuanto al seguimiento de otros potenciales síntomas psiquiátricos, 8 estudios utilizaron la Escala de Calificación Psiquiátrica Breve (BPRS) y tres estudios mencionaron la Escala para el trastorno de ansiedad generalizada (GAD-7). Del mismo modo, la presencia de síntomas disociativos fue determinada en todos los estudios, mas fueron diez los que utilizaron escalas para su valoración, siendo la Escala de Estados Disociativos Administrada por el Clínico (CADSS) la más utilizada. Finalmente, 7 estudios evaluaron los síntomas de abstinencia, donde se utilizó la escala PWC-20 (Physician Withdrawal Checklist).

Doce estudios reportaron las tasas de efectos adversos (EAs) en cada brazo, donde se mencionan las de los más frecuentes y aquellos que fueron severos, incluyendo la muerte. Once de estos especificaron la proporción de pacientes con al menos un efecto adverso en cada grupo, mientras que el estudio de Smith-Apeldoorn indicó la frecuencia de aparición de cada efecto adverso según el instrumento SAFTEE (Systematic Assessment for Treatment Emergent Effects). El estudio de Correia-Melo fue el único que no reportó en el artículo las frecuencias de eventos adversos en sus grupos de intervención, por lo que se excluyó dentro del análisis estadístico de los efectos adversos; sin embargo, se menciona que a nivel de ambos brazos los EAs más frecuentes resultaron ser la elevación de presión arterial y frecuencia cardíaca, náuseas y disociación. El estudio de Chen reportó la mayor proporción de efectos adversos dentro de su brazo experimental, correspondiendo al 95,2% de sus participantes (22).

En la **Tabla 5** se presentan las frecuencias absolutas y porcentuales de los EAs más comunes en los participantes que recibieron esketamina. La sensación de mareo fue catalogada como la más reportada en 6 estudios, apareciendo hasta en el 77% de los usuarios en el estudio de Chen. Otros dos estudios consideraron la disociación como el efecto adverso más frecuente. Se evaluó los cinco eventos adversos más frecuentes reportados por los 12 artículos que colocan sus frecuencias; de ellos, mareos y disociación se encontraron en el 100% de estudios. En 10 de los estudios se reportó náuseas y en 6 de ellos cefalea. Otros EAs comúnmente reportados fueron vértigo, disgeusia y elevación de la presión arterial.

Todos los estudios mencionaron las tasas de abandonos, así como el momento en que los participantes abandonaron el estudio y los motivos que condujeron a ello. Únicamente el estudio de Correia-Melo no presentó abandonos. Cuatro de los 13 estudios presentaron una proporción de abandonos por efectos adversos que superó el 50% de abandonos totales dentro del grupo experimental. La media aritmética del número total de abandonos dentro del grupo experimental fue de 119,77 participantes (error estándar: 56,73; CI 95%: -3,83 - 243,37) y la media aritmética del número de abandonos debido a efectos adversos dentro del grupo experimental fue de 24,64 participantes (error estándar: 6,83; CI 95%: 3,11 - 32,89). Debido a que la población analizada no siguió una distribución normal, las proporciones de abandonos no se evaluaron con pruebas de inferencia estadística. Las tasas de abandono de los estudios y en qué proporción fueron impulsadas por eventos adversos puede visualizarse en la **Tabla 2**.

.....

DISCUSIÓN

La calidad exploratoria de nuestra presente revisión tuvo la ventaja de permitirse incluir todos los ensayos clínicos disponibles hasta la fecha sin limitaciones en la homogeneidad de la evidencia, precisamente para explorar en los ítems que resultan en la variabilidad entre estudios. De los 13 ensayos clínicos incluidos, que investigaron la efectividad/eficacia y seguridad de la esketamina en casos de DRT, un número importante ha sido incluido por diversas revisiones sistemáticas o metaanálisis con la finalidad de generalizar estos desenlaces (27, 28). Sin embargo, es una constante la mención de limitaciones en la interpretación de resultados debido a la heterogeneidad de poblaciones y metodologías aplicadas en sus definiciones o intervenciones, donde no se llega a precisar una explicación rotunda acerca de qué factores influirían en ello.

En la revisión de revisiones sistemáticas y metaanálisis realizada por Rodolico, se expuso que había una baja certeza de evidencia en estas, que limitaba el llegar a conclusiones. Así mismo se mencionó que los metaanálisis realizados hasta el momento no se ceñían a criterios de alta calidad (29). Es así como nuestro trabajo buscó explorar, detallar y comparar las variables en que se presenta la heterogeneidad entre estudios, con el fin de que a futuro estas puedan ser subsanadas en pro de una evidencia de mayor calidad sobre la aplicación clínica de esketamina.

La revisión de los artículos obtenidos demostró la persistencia de resultados controversiales respecto a la eficacia de la esketamina como intervención en DRT. Así mismo, se pudo identificar características en el diseño y la metodología de los estudios que influyen en la interpretación y generalización de sus desenlaces, que resultan de importancia para hacer de la esketamina una alternativa terapéutica.

En las evaluaciones a corto plazo, tres estudios reportaron su superioridad frente a placebo; cuatro, lo contrario; en un estudio, su superioridad frente a quetiapina de liberación extendida y en otro, la no-inferioridad ante ketamina. En cuanto a los dos estudios no controlados realizados a largo plazo, ambos reportaron una mejoría sostenida de síntomas depresivos.

En cuanto a los instrumentos de estimación de tales resultados analizamos que hubo una predilección por las herramientas MADRS y CGI (principalmente su ítem CGI-S) para valorar la evolución de síntomas depresivos. Estos instrumentos, junto con la HDRS, presentan una buena interrelación en términos de interpretación de sintomatología depresiva a lo largo del tiempo (30). Del mismo modo, el uso de la PHQ-9, una escala reportada por el paciente también ha demostrado similitudes con la escala MADRS para valorar cambios de ítems específicos en la evolución de los síntomas depresivos en pacientes usuarios de esketamina (31).

Está descrito en la literatura cómo también hay múltiples puntos de corte en las escalas para definir la remisión en un trastorno depresivo, lo cual se vio reflejado en los estudios incluidos, en donde se tomaron un puntaje en MADRS de 7, 10 y 12. Ello, en los ensayos, repercute en cómo es estimada e interpretada la eficacia de las intervenciones (32). Se entiende que la importancia de definir la remisión es el predecir morbilidad a futuro y los efectos de la intervención, ya que aquellas personas que consiguen la remisión tienen menos probabilidades de sufrir una recaída que aquellas que no. Sobre qué punto de corte sería el adecuado para determinar una remisión, el estudio de Riedel evaluó con qué puntos de corte se alcanzaba la máxima sensibilidad y especificidad en las escalas para

remisión, usando como comparador un CGI-S de 1 y partiendo de la premisa de que remisión sería “un periodo de tiempo en que se presenta una mejoría de magnitud tal en que el individuo está asintomático”. En la escala de HDRS-21 se presentaba una sensibilidad de 92% y una especificidad de 78% estableciendo un puntaje ≤ 7 ; en la HDRS-17, sensibilidad de 90% y especificidad de 78% para un puntaje ≤ 6 y en la MADRS, sensibilidad de 94% y especificidad de 82% para un puntaje ≤ 7 . Pese a ello, los puntos de corte más comúnmente usados para remisión son un puntaje MADRS ≤ 10 y un HDRS17 ≤ 7 (33, 34). Resultaría de importancia homogeneizar entre los estudios los puntos de corte de las escalas empleadas en función de su mayor sensibilidad y especificidad, con el fin de que se dé una adecuada comparación entre resultados de diferentes estudios y así aumentar la validez de estos.

Nueve artículos publicaron resultados sobre la evaluación de funcionalidad socio-ocupacional y calidad de vida, lo cual brinda una aproximación a la efectividad de la esketamina, que no fue directamente evaluada en ningún estudio encontrado. Sin embargo, estos no logran reportar mejorías estadísticamente significativas que favorezcan la esketamina sobre el placebo en ambos desenlaces de eficacia. Los estudios que reportaron calidad de vida y funcionalidad socio-ocupacional, coincidieron en el uso de las herramientas EQ-5D-5L y la Escala de Discapacidad de Sheehan (SDS). Estos cuestionarios permiten valorar distintos dominios de la vida cotidiana y funcionalidad del individuo. Incluso presentan una apreciable sensibilidad y correlación frente a los cambios en la sintomatología depresiva (35). Volviendo a hacer alusión a lo mencionado por la revisión de Monroe acerca de qué auténtica recuperación del cuadro depresivo implica una mejoría sostenida de los síntomas donde se espera un bienestar mantenido en el tiempo (5). El estudio de Zimmerman coincide con este concepto al mencionar que

indicadores como el optimismo y autoconfianza de los pacientes son piezas clave en los instrumentos diseñados para la valoración de síntomas depresivos.

Análisis integral de las características de la evidencia

Diseño de los estudios

Once de los estudios tuvieron como enfoque principal determinar la eficacia en términos de respuesta y remisión de sintomatología depresiva a corto plazo. En nueve de ellos se administró la esketamina por períodos inferiores a 6 semanas; así mismo, el tiempo de observación tras la intervención fue menor a 6 meses en 10 de ellos. Si bien brindan información acerca de la velocidad de la respuesta antidepresiva en aquellos con intervención de corta duración, deja limitada la capacidad de valorar adecuadamente si se presenta una mejoría sostenida del cuadro depresivo y con una remisión que se mantenga en el tiempo (5). Es así como la información aportada por estos es limitada debido a los cortos periodos de aplicación, evaluación y seguimiento del efecto antidepresivo. Incluso en aquellos estudios diseñados a largo plazo, la evaluación del mantenimiento del efecto antidepresivo se dio mientras los participantes aún continuaban recibiendo la esketamina y no tras la discontinuación de esta. Tres estudios sí consideraron un periodo de seguimiento de al menos 24 semanas, lo cual es un marco amplio donde se puede valorar adecuadamente si el paciente llega a conseguir un periodo de estabilidad clínica y hablar de una recuperación del episodio actual (ver Figura 5). Los estudios de Wajs y Zaki tuvieron un diseño a largo plazo con enfoque principal en la seguridad, donde los participantes continuaron recibiendo esketamina por periodos mayores de 6 meses. Ambos estudios evaluaron además la eficacia, reportando que la mejoría de síntomas depresivos se sostiene en un largo plazo; sin embargo, por no

presentar un comparador como placebo y ser de tipo abierto, la información queda expuesta a sesgos que limitan su validez y no se puede concluir si la mejoría es estadísticamente significativa. Es así como se evidencia una necesidad de ampliar los tiempos de seguimiento en los estudios controlados para valorar una adecuada respuesta.

Características de la población

En aquellos estudios donde hubo más de un brazo de seguimiento, las poblaciones estuvieron adecuadamente distribuidas en tanto a sus características sociodemográficas y de sintomatología depresiva previa. Ocho de los estudios se centraron en el grupo poblacional entre 18 y 64 años. Solo el estudio de Ochs-Ross se centró exclusivamente en adultos mayores; otros tres pusieron como límite superior edades de 75 a 80 años. Está descrito que, en adultos mayores, hasta un 50% no responde al tratamiento inicial contra la depresión y es una población en quienes se prefiere la monoterapia debido a que suelen presentar comorbilidades médicas, polifarmacia y cambios propios de la edad en la farmacocinética (36). Incluso la evidencia con ketamina es limitada como para realizar extrapolaciones a esketamina en la población adulta mayor (37).

Todos los estudios, salvo el de Smith-Apeldoorn, especificaron la raza y/o etnicidad de sus participantes. Se observó que la población blanca ocupó la mayor proporción entre los participantes, siendo ocho artículos los que incluyeron más de un 70% de este grupo. Por otro lado, los estudios de Chen y Takahashi presentaron una distribución de población asiática de 88% y 100%, respectivamente; mientras que el estudio de Correia-Melo presentó una población mixta. La falta de representación de algunas poblaciones, como la latinoamericana y de países de medianos y bajos ingresos, dificultan la aplicación y el beneficio social de fármacos emergentes como la esketamina. Desde un

punto de vista sociocultural, son las minorías étnicas, sobre todo en situación de inmigrantes, las que presentan mayores severidades y recurrencias del trastorno depresivo mayor (38). Si bien dicha problemática partiría de inequidades en torno a la atención de la salud, el factor de la resistencia al tratamiento es algo que no ha sido propiamente estudiado en estas poblaciones.

La mención de comorbilidades médicas por los estudios únicamente se encontró dentro de los criterios de exclusión, donde se realizó hincapié en que no participarían quienes tuviesen una enfermedad no controlada en aras de la seguridad del individuo. Por ejemplo, no se permitieron pacientes con condiciones cardiovasculares inestables o no manejadas farmacológicamente; del mismo modo, pacientes con trastornos tiroideos solo podrían participar si presentase un cuadro clínico controlado. Pese a que dos tercios de la población con trastorno depresivo presenta además una condición médica concomitante, no hubo ningún ensayo clínico que incluyera o reportara explícitamente alguna condición de salud médica o su distribución dentro de la investigación, lo que compromete la relevancia del estudio al no poder extrapolar sus resultados a un escenario real (39).

De igual manera, los ensayos clínicos especificaron dentro de sus criterios de exclusión a una amplia serie de comorbilidades psiquiátricas, a predominio de aquellos dentro del espectro psicótico, trastornos de personalidad y trastornos por abuso de sustancias. Es importante tener en cuenta que un 60 a 70% de la población con trastorno depresivo presenta otra condición de la salud mental, donde sobresalen los trastornos ansiosos y por abuso de sustancias; estos tienden a ir de la mano con mayor carga de enfermedad y peores desenlaces clínicos (40, 41). Hubo seis estudios que compararon las puntuaciones

de la herramienta GAD-7 en el tiempo con respecto al basal, con la finalidad de detectar la presencia y severidad de síntomas de ansiedad generalizada en los usuarios de esketamina (42). Sin embargo, en ninguno de los estudios se establece un claro diagnóstico basal de trastorno de ansiedad generalizada como para considerar que se está incluyendo a este grupo poblacional. Algo similar se observa en el estudio de Smith-Apeldoorn, donde se mencionó la proporción de pacientes que presentó comorbilidad psiquiátrica dentro del eje I. No obstante, en dicho hallazgo no se especificó la distribución de cada trastorno específico; tomando también en cuenta que su estudio excluyó trastornos psicóticos, mas no trastornos ansiosos, del sueño o de la conducta alimentaria.

Actualmente existe evidencia de estudios piloto o retrospectivos relacionada al uso de esketamina en pacientes con trastornos de ansiedad generalizada, trastorno de estrés postraumático y trastornos por abuso de sustancias que han traído resultados prometedores, donde la mayor limitante es el número pequeño de participantes y la falta de una investigación prospectiva en estos grupos (43, 44).

Definición de depresión resistente al tratamiento

Nuestra revisión coincide con la evidencia mencionada sobre la falta de consenso en cuanto a la definición de la depresión resistente al tratamiento (DRT), lo cual perdura hasta los últimos estudios evaluados. Estudios publicados en el último año como son los de Reif (15), Smith-Apeldoorn (20) y Chen (22) continúan difiriendo en sus definiciones y, por ende, en las poblaciones que incluyen en sus artículos. Si bien un gran número de estudios coincidió en establecer un límite inferior de al menos dos esquemas terapéuticos

fallidos para considerar la definición, hubo diferencias al considerar otros factores dentro de la misma.

El estudio de Correia-Melo se basó en la definición de Fava, planteada en 1996, que plantea que la DRT existe cuando no se logra la remisión después de 1 o más tratamientos antidepresivos, a una adecuada dosis y duración (45). En dicha definición, se considera una dosis adecuada a aquella que haya superado en resultados al placebo en ensayos clínicos y una duración adecuada a un curso de por lo menos 6 semanas. En el estudio de Correia-Melo se optó por una aproximación más conservadora, considerando la DRT desde las 12 semanas; sin embargo, algo que limita dicho abordaje es la adherencia en el contexto de una población que no experimenta mejoría. Los estudios de Singh y de Daly toman parcialmente la definición de Fava, modificando el límite inferior por 2 antidepresivos; donde al menos una de las fallas terapéuticas tendría que haber ocurrido en el actual episodio. Como contraparte, hubo estudios que impusieron un límite superior al número de tratamientos previos. En el caso de los realizados por Reif, Fedgchin y Popova; no se incluyó en la definición a aquellos con historia de más de 6 esquemas antidepresivos fallidos (15, 24, 25). El estudio de Ochs-Ross, realizado exclusivamente en adultos mayores, establece los puntos de corte entre dos y nueve fallas terapéuticas para considerar DRT.

Otro punto importante es la definición usada por el estudio de Reif, que fue el único que hace mención acerca de que los antidepresivos empleados deben ser de clases distintas. Sumado a ello, consideró que los medicamentos hayan sido utilizados a la máxima dosis tolerada; lo cual es distinto a lo encontrado en los estudios de Chen y Popova, donde por el contrario consideran la mínima dosis terapéutica en su definición. Luego están otros

estudios como el de Correia-Melo, donde no especifica respecto a las dosis recibidas; y el de Fedgchin solo señala que debe tratarse de una dosis adecuada. Según el estudio naturalista realizado por Zanardi, ello representaría un problema, ya que en este se evaluó dos grupos, uno con una definición de DRT más permisiva (no-respuesta a al menos 2 antidepresivos administrados consecutivamente, en la mínima dosis terapéutica, por al menos 4 semanas) y una más estricta (no-respuesta a al menos 2 antidepresivos con diferentes mecanismos de acción, administrados consecutivamente, a la máxima dosis tolerada, por al menos 4 semanas); se demostró que en quienes se tomó la definición estricta presentaban menores tasas de remisión y una mejoría más lenta de los síntomas (46). Así mismo, mostraron menores tasas de comorbilidades psiquiátricas, concluyendo que se trataba de poblaciones distintas, con repercusiones en las respuestas a los abordajes.

Ocho estudios utilizaron la herramienta MGH-ATRQ, la cual permite homogeneizar la evaluación de esquemas previos a través del registro de cada tratamiento junto con su dosis y porcentaje de mejoría en el tiempo; su última versión, del 2023, considera este margen temporal a partir de las 8 semanas de tratamiento (47, 48). Este instrumento facilita comprender la historia del paciente bajo el contexto de la DRT; sin embargo, esta es solo una forma de aproximación a la definición. La revisión realizada por McIntyre pone en evidencia las diferencias entre los distintos modelos que buscan definir la DRT, algunos de manera categórica y otros en cambio siguiendo una aproximación más pragmática (49). Esta variedad de modelos se ve reflejada en una incapacidad de sistematizarse la definición de la DRT entre ensayos clínicos sobre la materia; la falta de ella afecta en la toma de decisiones clínicas y los resultados sobre la salud mental de pacientes con dicha condición (4).

Características de la intervención terapéutica

La esketamina presenta metabolismo hepático, principalmente vía CYP3A4 y CYP2B6; es por ello que el uso de vías de administración alternativas a la oral, como lo es la intranasal, son las mayormente implementadas. El estudio realizado por Perez-Ruixo, señaló que la esketamina por vía intranasal logra una absorción directa de un 54% tras su aplicación, mientras que el resto es deglutido; donde solo el 18,6% de dicha diferencia es la que se absorbe al torrente sanguíneo desde el tracto gastrointestinal (50). El estudio finalmente brinda información acerca de la biodisponibilidad total por esta vía, la cual en el caso de las dosis de 28 mg, 56 mg y 84 mg corresponde a 63%, 54% y 51%, respectivamente. Esta relación inversa entre la dosis y la biodisponibilidad podría tener una relación con los hallazgos en el estudio de Daly, donde las dosis de 56 mg y 84 mg no presentaron diferencias significativas en su eficacia (19).

Los mecanismos de absorción y metabolismo de la esketamina pueden explicar por qué el esquema de 90 mg de esketamina por vía oral planteado por el estudio de Smith-Apeldoorn no haya llegado a las mismas conclusiones en cuanto a la efectividad que fueron planteadas por estudios que optaron por otras vías. Diferente fue el caso en el estudio de Correia-Melo donde el uso alternativo de la vía endovenosa demostró una no-inferioridad a la ya conocida eficacia de la ketamina contra la DRT, que se podría deber a los pocos obstáculos farmacocinéticos para que la esketamina alcance niveles plasmáticos adecuados. Extrapolamos que la carencia de otros estudios dedicados a la esketamina intravenosa en la DRT puedan deberse a la mayor facilidad del uso intranasal tanto para los usuarios como para el personal de salud tratante.

Las propiedades farmacocinéticas de la esketamina pueden verse afectadas por polimorfismos en las enzimas metabolizadoras, así como otras condiciones propias de la edad, sexo, raza/etnia o historia clínica y farmacológica (51). A nivel de la población asiática, la investigación de Perez-Ruixo encontró diferencias en la absorción, metabolismo y tasas de eliminación de este grupo étnico comparado con el resto. Sin embargo, publicaciones más recientes han indicado que la raza/etnia en sí misma no generaría diferencias clínicamente significativas como para considerar la necesidad de un ajuste de dosis. Son más bien factores ligados al peso y la edad del individuo las que sí podrían generar un impacto clínico según la dosis administrada (52).

Con respecto a los tratamientos acompañantes, la mayoría estudió la esketamina como terapia de aumentación para antidepresivos del tipo inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) e inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN). En términos de eficacia, el uso controlado de cualquiera de ellos durante el estudio no debería ocasionar diferencias significativas (53). Por otro lado, la consideración del acompañamiento psicoterapéutico en los participantes fue un tema vagamente observado por los estudios recabados. El impacto del uso o sustitución de las distintas modalidades psicoterapéuticas en los pacientes con DRT es una materia que aún no ha sido estudiada a gran escala (54). Las limitaciones implicadas parten de que primero la aproximación psicoterapéutica empleada debe cubrir los aspectos propios de la situación y experiencia de cada paciente; ello puede llegar a ser un proceso complejo que resultará determinante en el curso del trastorno y posteriormente en la interpretación de resultados, incluso en un ambiente controlado. Pese a ello, no se debe dejar de destacar el rol que juega la psicoterapia en pacientes con depresión, siendo un pilar para afianzar

el compromiso con el tratamiento de su condición, consecuentemente favoreciendo a su evolución clínica (55).

En cuanto a la seguridad, se estudiaron los eventos adversos más comunes de los ensayos clínicos, entre los que destacaron la sensación de mareo y disociación, presentes entre los cinco EA más comunes en todos los estudios. Otros EA de importancia por la recurrencia de sus apariciones fueron náuseas, cefalea, vértigo disgeusia y elevación de la presión arterial. Para la valoración de los desenlaces de seguridad, hubo similitudes entre estudios en la manera de la recopilación de dicha data, la cual se basó en evaluaciones médicas integrales seriadas desde el basal y en momentos posteriores a la intervención. Hubo concordancia entre los efectos adversos más comunes, que a su vez está relacionada con lo que la literatura menciona con respecto a las propiedades farmacológicas de drogas de la misma clase que la esketamina. Esto puede llegar a ser un potencial factor de riesgo de sesgo ya que, en el caso de estudios con enmascaramiento, a la hora de documentarse los efectos adversos por los evaluadores, el conocimiento de los efectos de la toxicidad de la esketamina podría comprometer el ciego.

En los 10 estudios que emplearon la escala CADSS para evaluar los síntomas disociativos se reportó que el pico de estos se daba entre los 30 y 40 minutos de administrada la dosis, volviendo a los valores pre-dosis para la hora y media a dos horas de la administración. La única excepción fue el estudio de Singh, en donde el retorno al basal se dio a las cuatro horas; ello podría deberse a variaciones entre la dosis y la vía de administración aplicadas en este estudio, ya que todos los demás emplearon la vía intranasal. La escala CADSS se validó en el estudio de Bremmer en una población con trastorno de estrés postraumático y con comorbilidad de trastornos disociativos (56). En el mismo estudio es señalado que

tendría que ser reevaluada en el contexto de ensayos clínicos en que se realicen evaluaciones seriadas con la escala. Ya el estudio de van Schalkwyk señaló ciertas limitaciones al emplear dicha escala en participantes de ensayos con ketamina, dado que hay aspectos que estos experimentan que no se logran registrar con la escala, aparentando una menor experiencia psicoactiva de la que es realmente (57).

Analizando las tasas de abandono, en cuatro de los 13 ensayos clínicos, del total de participantes que abandonaron el estudio, al menos un 50% fue debido a eventos adversos. El seguimiento de abandonos fue conducido de forma semejante entre todos los estudios. La posibilidad de identificar el número de abandonos y motivo de abandonos en cada brazo de seguimiento y en los distintos periodos de la investigación puede permitir realizar mediciones cuantitativas en torno a la seguridad. La principal limitante encontrada en este punto fue que el número limitado de estudios recopilados y las marcadas diferencias entre el número de participantes de cada estudio impidió que se pudieran extrapolar conclusiones cuantitativas estadísticamente significativas como para realizar un análisis inferencial, aún si las poblaciones fueran homogéneas.

Análisis y riesgo de sesgo

También se encontró que 10 estudios emplearon un análisis modificado de intención a tratar, en que se incluyó a todos los participantes con al menos una dosis de la intervención. Esta característica es de relevancia para la solidez de los resultados presentados, mejorando el nivel de la evidencia. Además, al evaluar el riesgo de sesgo, a pesar de no corresponder a un análisis exploratorio, se encontró que ocho artículos alcanzaron un riesgo bajo y cinco un riesgo moderado, lo que otorga confiabilidad en los resultados.

Limitaciones

El tiempo de los estudios incluidos impide afirmar la eficacia esketamina a largo plazo y si esta es superior al placebo como terapia de aumento para depresión resistente a tratamiento. Los eventos adversos propios de la esketamina como son los síntomas disociativos comprometen el ciego de los estudios. La poca inclusión de poblaciones con comorbilidades médico-psiquiátricas impide la generalización de sus resultados. La falta de consenso en las definiciones de depresión resistente al tratamiento, así como en la remisión de un trastorno depresivo y el punto de corte para esta en las escalas impiden la homogeneización de poblaciones. Dada la heterogeneidad entre poblaciones a partir de las definiciones no es posible hacer metaanálisis.

.....

CONCLUSIONES

1. La evidencia actual acerca del uso de esketamina en la DRT a corto y largo plazo aún presenta controversia respecto a su eficacia, pero coinciden en el perfil de seguridad, con eventos adversos autolimitados y manejables en la mayoría de los pacientes.
2. La falta de consenso entre las definiciones de la DRT sigue siendo una limitación para poder estudiar poblaciones y generalizar sus resultados.
3. El dosaje y vía de administración de la esketamina influyen en la eficacia y seguridad obtenidas en los estudios donde las vías intranasal y endovenosa han mostrado mayor consistencia en cuanto a sus resultados de eficacia.
4. El establecimiento de desenlaces de eficacia no se vería afectado por las herramientas psicométricas utilizadas, sino por los puntos de corte utilizados dentro de las mismas.
5. Hay información escasa sobre el uso de esketamina en grupos minoritarios, lo cual impide generalizar resultados con equidad en el mundo real.
6. El rol de la psicoterapia no ha sido considerado por los estudios, a pesar de poder ser un factor que influiría en los desenlaces presentados por los pacientes con DRT.

.....

VII. RECOMENDACIONES

1. Es necesario consensuar la definición de la DRT, donde se pueda albergar todos los factores que afecten al diagnóstico y que a su vez sea consistente con los desenlaces encontrados en los pacientes con dicha condición.
2. Se requiere sistematizar las definiciones de remisión clínica, donde la interpretación de los puntos de corte de las herramientas psicométricas permita una adecuada interrelación entre estudios.
3. Incentivamos la realización de más estudios a gran escala que evalúen los efectos de la esketamina intranasal bajo un régimen individualizado a largo plazo, que incluya un diseño pragmático; que incluya y pueda distinguir su impacto en subpoblaciones como los adultos mayores, minorías étnicas y población que presente comorbilidades médicas o psiquiátricas de relevancia para el contexto de la DRT. Ello con la finalidad de que la evidencia sea aplicable en el contexto real, sobre todo en las poblaciones de riesgo.
4. Sugerimos prolongar el tiempo de seguimiento una vez finalizada la intervención, con la finalidad de evaluar el mantenimiento del efecto antidepresivo en el tiempo y la prevención de recaídas.
5. Se sugiere diseñar metodologías que puedan incluir las diferentes aproximaciones psicoterapéuticas en futuros estudios, para así homogeneizar el contexto terapéutico en el que se encuentran los participantes y tener conocimiento de cómo puede influir cada una de ellas en la evolución clínica del paciente.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lim GY, Tam WW, Lu Y, Ho CS, Zhang MW, Ho RC. Prevalence of Depression in the Community from 30 Countries between 1994 and 2014. *Scientific Reports*. 2018; 8:2861. doi: 10.1038/s41598-018-21243-x
2. Villareal-Zegarra D, Cabrera-Alva M, Carrillo-Larco RM, Bernabe-Ortiz A. Trends in the prevalence and treatment of depressive symptoms in Peru: a population-based study. *BMJ Open*. 2020; 10:e036777. doi: 10.1136/bmjopen-2020-036777
3. Villareal-Zegarra D, Reategui-Rivera CM, Otazu-Alfaro S, Yantas-Alcantara G, Soto-Becerra P, Melendez-Torres GJ. Estimated impact of the COVID-19 pandemic on the prevalence and treatment of depressive symptoms in Peru: an interrupted time series analysis in 2014–2021. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*. 2023; 58:1375-1385. doi: 10.1007/s00127-023-02446-8
4. Gaynes BN, Lux L, Garlehner G, Asher G, Forman-Hoffman V, Green J, et al. Defining treatment-resistant depression. 2020. Feb; 37(2): 134-145. doi: 10.1002/da.22968
5. Monroe SM, Harkness KL. Major Depression and Its Recurrences: Life Course Matters. *Annu Rev Clin Psychol*. 2022. 18:329-57. doi: 10.1146/annurev-clinpsy-072220-021440
6. Zhdanova M, Pilon D, Ghelerter I, Chow W, Joshi K, Lefebvre P, et al. The prevalence and national burden of treatment-resistant depression and major depressive disorder in the United States. *J Clin Psychiatry*. 2021. 82(2):20m13699. doi: 10.4088/JCP.20m13699
7. Voineskos D, Daskalakis ZJ, Blumberger DM. Management of Treatment-Resistant Depression: Challenges and Strategies. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2020. 16: 221-234. PMID: 32021216. doi: 10.2147/NDT.S198774
8. Gabriel FC, Stein AT, de Melo DO, Fontes-Mota, GCH, Dos Santos, IB, Rodrigues CS, et al. Recommendations for the pharmacological treatment of treatment-resistant depression: A systematic review protocol. 2022. *PLOS ONE* 17(4): e0267323. doi: 10.1371/journal.pone.0267323
9. Lenze EJ, Mulsant BH, Blumberger DM, Karp, JF, Newcomer JW, Anderson SJ, et al. Efficacy, safety, and tolerability of augmentation pharmacotherapy with aripiprazole for treatment-resistant depression in late life: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015. 386(10011): 2404-2412. doi:10.1016/S0140-6736(15)00308-6
10. Zhou X, Keitner GI, Qin B, Ravindran AV, Bauer M, Del Giovane C, et al. Atypical Antipsychotic Augmentation for Treatment-Resistant Depression: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2015; 18 (11):pyv060. doi:10.1093/ijnp/pyv060
11. Edwards SJ, Hamilton V, Nherera L, Trevor N. Lithium or an atypical antipsychotic drug in the management of treatment-resistant depression: a systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment*. 2013. 17(54): 1-190. doi: 10.3310/hta17540
12. Molero, P., Ramos-Quiroga, J.A., Martin-Santos, R. Antidepressant Efficacy and Tolerability of Ketamine and Esketamine: A Critical Review. *CNS Drugs*. 2018. 32: 411–420. doi:10.1007/s40263-018-0519-3

13. Ross EL, Soeteman DI. Cost-effectiveness of esketamine nasal spray for patients with treatment-resistant depression in the United States. *Psychiatr Serv.* 2020; 71(10): 998-997
14. Correia-Melo FS, Leal GC, Vieira F, Jesus-Nunes AP, Mello RP, Magnavita G, et al. Efficacy and safety of adjunctive therapy using esketamine or racemic ketamine for adult treatment-resistant depression: A randomized, double-blind, non-inferiority study. *Journal of Affective Disorders.* 2020. 264: 527-534
15. Reif A, Bitter I, Buyze J, Cebulla K, Frey DJ, Fu T, et al. Esketamine Nasal Spray versus Quetiapine for Treatment-Resistant Depression. *N Engl J Med.* 2023; 389: 1298-309
16. Ochs-Ross R, Daly EJ, Zhang Y, Lane R, Lim P, Morrison RL, et al. Efficacy and Safety of Esketamine Nasal Spray Plus an Oral Antidepressant in Elderly Patients With Treatment-Resistant Depression—TRANSFORM-3. *Am J of Geriatric Psychiatry.* 2020; 28(2):121-141
17. Singh J, Fedgchin M, Daly E, Xi L, Melman C, De Bruecker G, et al. Intravenous Esketamine in Adult Treatment-Resistant Depression: A Double-Blind, Double-Randomization, Placebo-Controlled Study. *Biological Psychiatry.* 2016; 80:424-431
18. Takahashi N, Yamada A, Shiraishi A, Shimizu H, Goto R, Tominaga Y. Efficacy and safety of fixed doses of intranasal Esketamine as an add-on therapy to Oral antidepressants in Japanese patients with treatment-resistant depression: a phase 2b randomized clinical study. *BMC Psychiatry.* 2021; 21:526.
19. Daly EJ, Singh JB, Fedgchine M, Cooper K, Lim P, Shelton RC, et al. Efficacy and Safety of Intranasal Esketamine Adjunctive to Oral Antidepressant Therapy in Treatment-Resistant Depression A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry.* 2018; 75 (2):139-148
20. Smith-Apeldoorn SY, Veraart JKE, Kamphuis J, Spijker J, van der Meij A, van Asselt ADI, et al. Oral esketamine in patients with treatment-resistant depression: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial with open-label extension. *Molecular Psychiatry.* 2024. PMID: 38523183. doi: 10.1038/s41380-024-02478-9
21. Zaki N, Chen L, Lane R, Doherty T, Drevets WC, Morrison RL, et al. Long-term safety and maintenance of response with esketamine nasal spray in participants with treatment-resistant depression: interim results of the SUSTAIN-3 study. *Neuropsychopharmacology.* 2023; 48:1225-1233
22. Chen X, Hou X, Bai D, Lane R, Zhang C, Canuso C, et al. Efficacy and Safety of Flexibly Dosed Esketamine Nasal Spray Plus a Newly Initiated Oral Antidepressant in Adult Patients with Treatment-Resistant Depression: A Randomized, Double-Blind, Multicenter, Active-Controlled Study Conducted in China and USA. *Neuropsychiatric Disease and Treatment.* 2023; 19: 693–707
23. Wajs E, Aluisio L, Holder R, Daly EJ, Lane R, Lim P, et al. Esketamine Nasal Spray Plus Oral Antidepressant in Patients With Treatment-Resistant Depression: Assessment of Long-Term Safety in a Phase 3, Open-Label Study (SUSTAIN-2). *J Clin Psychiatry.* 2020; 81(3):19m12891
24. Fedgchin M, Trivedi M, Daly EJ, Melkote R, Lane R, Lim P, et al. Efficacy and Safety of Fixed-Dose Esketamine Nasal Spray Combined With a New Oral Antidepressant in

- Treatment-Resistant Depression: Results of a Randomized, Double-Blind, Active-Controlled Study (TRANSFORM-1). *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2019; 22(10): 616–630
25. Popova V, Daly EJ, Trivedi M, Cooper K, Lane R, Lim P, et al. Efficacy and Safety of Flexibly Dosed Esketamine Nasal Spray Combined With a Newly Initiated Oral Antidepressant in Treatment-Resistant Depression: A Randomized Double-Blind Active-Controlled Study. *Am J Psychiatry*. 2019; 176(6):428-438
 26. Daly EJ, Trivedi MH, Janik A, Li H, Zhang Y, Li X, et al. Efficacy of Esketamine Nasal Spray Plus Oral Antidepressant Treatment for Relapse Prevention in Patients With Treatment-Resistant Depression A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*. 2019; 76(9): 893-903
 27. Wang YT, Wang XL, Lei L, Guo ZY, Kan FF, Hu D, et al. A systematic review and meta-analysis of the efficacy of ketamine and esketamine on suicidal ideation in treatment-resistant depression. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2024; 80: 287-296
 28. Wang L, Chen X, Gu Z, De Smedt H, Popova V, Fu DJ, et al. A Meta-Analysis of the Antidepressant Responses in Pivotal Trials on Esketamine Nasal Spray and Atypical Antipsychotics. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2023; 19: 2857-2870
 29. Rodolico A, Cutrufelli P, Di Francesco A, Aguglia A, Catania G, Concerto C, et al. Efficacy and safety of ketamine and esketamine for unipolar and bipolar depression: an overview of systematic reviews with meta-analysis. *Front Psychiatry*. 2024; 15: 1325399
 30. Jiang Q, Ahmed S. An analysis of correlations among four outcome scales employed in clinical trials of patients with major depressive disorder. *Ann Gen Psychiatry*. 2009; 8: 4.
 31. Floden L, Hudgens S, Jamieson C, Popova V, Drevets WC, Cooper K, et al. Evaluation of Individual Items of the Patient Health Questionnaire (PHQ-9) and Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS) in Adults with Treatment-Resistant Depression Treated with Esketamine Nasal Spray Combined with a New Oral Antidepressant. *CNS Drugs*. 2022;36(6):649-658.
 32. von Glischinski M, von Brachel R, Thiele C, Hirschfeld G. Not sad enough for a depression trial? A systematic review of depression measures and cut points in clinical trial registrations. *Journal of Affective Disorders*. 2021; 292:36–44.
 33. Zimmerman M, McGlinchey JB, Posternak MA, Friedman M, Attiullah N, Boerescu D. How Should Remission From Depression Be Defined? The Depressed Patient's Perspective. *American Journal of Psychiatry*. 2006; 163(1): 148–150. doi: 10.1176/appi.ajp.163.1.148
 34. Riedel M, Möller HJ, Obermeier M, Schennach-Wolff R, Bauer M, Adli M, et al. Response and remission criteria in major depression – A validation of current practice. *Journal of Psychiatric Research*. 2010; 44(15): 1063–1068. doi: 10.1016/j.jpsychires.2010.03.006
 35. Jamieson C, Popova V, Daly E, Cooper K, Drevets WC, Rozjabek HM, et al. Assessment of health-related quality of life and health status in patients with treatment-resistant depression treated with esketamine nasal spray plus an oral

- antidepressant. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2023;21:40. doi: 10.1186/s12955-023-02113-1
36. Newman, B.M. Treatment-Resistant Depression in the Elderly: Diagnostic and Treatment Approaches. *Curr Geri Rep*. 2016; 5: 241–247. doi: 10.1007/s13670-016-0186-5
 37. di Vincenzo JD, Siegel A, Lipsitz O, Ho R, Teopiz KM, Ng J, et al. The effectiveness, safety and tolerability of ketamine for depression in adolescents and older adults: A systematic review. *Journal of Psychiatric Research*. 2020; 137: 232–241. doi: 10.1016/j.jpsychires.2021.02.058
 38. González HM, Tarraf W, Whitfield KE, Vega WA. The epidemiology of major depression and ethnicity in the United States. *Journal of Psychiatric Research*. 2010; 44(15): 1043–1051. doi: 10.1016/j.jpsychires.2010.03.017
 39. Otte C. Incomplete remission in depression: role of psychiatric and somatic comorbidity. *Dialogues Clin Neurosci*. 2008;10(4): 453-460. doi:10.31887/DCNS.2008.10.4/cotte
 40. Thaipisuttikul P, Ittasakul P, Waleeprakhon P, Wisajun P, Jullagate S. Psychiatric comorbidities in patients with major depressive disorder. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2014; 10: 2097–2103. doi: 10.2147/NDT.S72026
 41. Fava M, Rush AJ, Alpert JE, Balasubramani GK, Wisniewsky SR, Carmin CN, et al. Difference in treatment outcome in outpatients with anxious versus nonanxious depression: a STAR*D report. *Am J Psychiatry*. 2008; 165(3):342-351. doi:10.1176/appi.ajp.2007.06111868
 42. Spitzer RL, Kroenke K, Williams JBW, Löwe B. A Brief Measure for Assessing Generalized Anxiety Disorder: The GAD-7. *Arch Intern Med*. 2006; 166(10):1092–1097. doi:10.1001/archinte.166.10.1092
 43. Chiappini S, d'Andrea G, De Filippis S, Di Nicola M, Andriola I, Bassetti R, et al. Esketamine in treatment-resistant depression patients comorbid with substance-use disorder: A viewpoint on its safety and effectiveness in a subsample of patients from the REAL-ESK study. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2023; 74:15-21. doi:10.1016/j.euroneuro.2023.04.011
 44. Rothärmel M, Benosman C, El-Hage W, Berjamine C, Ribayro, D, Guillin O, et al. Efficacy and Safety of Intranasal Esketamine in Patients With Treatment-Resistant Depression and Comorbid Chronic Post-traumatic Stress Disorder: Open-Label Single-Arm Pilot Study. *Frontiers in Psychiatry*. 2022; 13:865466. doi: 10.3389/fpsy.2022.865466
 45. Fava M, Davidson KG. Definition and Epidemiology of Treatment-Resistant Depression. *Psychiatric Clinics of North America*. 1996; 19(2): 179–200. doi: 10.1016/S0193-953X(05)70283-5
 46. Zanardi R, Carminati M, Attanasio F, Fazio V, Maccario M, Colombo C. How different definition criteria may predict clinical outcome in treatment resistant depression: Results from a prospective real-world study. *Psychiatry Research*. 2024; 334: 115818. doi: 10.1016/j.psychres.2024.115818

47. Chandler GM, Iosifescu DV, Pollack MH, Targum SD, Fava M. RESEARCH: Validation of the Massachusetts General Hospital Antidepressant Treatment History Questionnaire (ATRQ). *CNS Neurosci Ther.* 2010; 16(5): 322-325.
48. Massachusetts General Hospital Clinical Trials Network and Institute. Scales Available for Licensing [Internet]. Disponible en: <https://mgh-ctni.org/scales-available-for-licensing/#toggle-id-6>
49. McIntyre RS, Alsuwaidan M, Baune BT, Berk M, Demyttenaere K, Goldberg JF, et al. Treatment-resistant depression: definition, prevalence, detection, management, and investigational interventions. *World Psychiatry.* 2023; 22(3): 394–412.
50. Perez-Ruixo C, Rossenu S, Zannikos P, Nandy P, Singh J, Drevets WC, et al. Population Pharmacokinetics of Esketamine Nasal Spray and its Metabolite Noresketamine in Healthy Subjects and Patients with Treatment-Resistant Depression. *Clin Pharmacokinet.* 2021; 60: 501–516.
51. Langmia IM, Just KS, Yamoune S, Müller JP, Stingl JC. Pharmacogenetic and drug interaction aspects on ketamine safety in its use as antidepressant - implications for precision dosing in a global perspective. *British Journal of Clinical Pharmacology.* 2022; 88(12): 5149–5165.
52. Kurosawa K, Shibuya M, Shimizu H, Pérez-Ruixo C. Evaluation of Ethnicity Effect on Intranasal Esketamine Pharmacokinetics by Population Pharmacokinetic Modeling Using Data From a Japanese Phase 2b Study. *Clinical Pharmacology in Drug Development.* 2022; 12(4): 397–406. doi: 10.1002/cpdd.1214
53. Cipriani A, Koesters M, Furukawa TA, Nose M, Purgato M, Omori IM, et al. Duloxetine versus other anti-depressive agents for depression. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; 10:CD006533. PMID: 23076926.
54. Ijaz S, Davies P, Williams CJ, Kessler D, Lewis G, Wiles N. Psychological therapies for treatment-resistant depression in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;5(5):CD010558. PMID: 29761488. doi:10.1002/14651858.CD010558.pub2
55. Markowitz JC, Wright JH, Peeters F, Thase ME, Kocsis JH, Sudak DM. The Neglected Role of Psychotherapy for Treatment-Resistant Depression. *American Psychiatric Association.* 2022; 179(2):75-169. doi: 10.1176/appi.ajp.2021.21050535
56. Bremner JD, Krystal JH, Putnam FW, Southwick SM, Marmar C, Charney DS, et al. Measurement of Dissociative States with the Clinician-Administered Dissociative States Scale (CADSS). *J Trauma Stress.* 1998; 11: 125–136.
57. van Schalkwyk GI, Wilkinson ST, Davidson L, Silverman WK, Sanacora G. Acute psychoactive effects of intravenous ketamine during treatment of mood disorders: Analysis of the Clinician Administered Dissociative State Scale. *Journal of Affective Disorders.* 2018; 227: 11–16. doi: 10.1016/j.jad.2017.09.023

.....

TABLAS, GRÁFICOS Y FIGURAS

Tabla 1: Características generales del estudio

Tabla 1: Características generales del estudio							
Autores y fecha de publicación	Revista de publicación	País	Objetivo principal	Diseño	Población	Definiciones empleadas para DRT (Respuesta / Remisión / Recaída)	Tipo de análisis
Correia-Melo, et al. 2020	Journal of Affective Disorders	Brasil	Evaluar la eficacia y seguridad de la esketamina en comparación con la ketamina en pacientes con DRT	Ensayo clínico aleatorizado fase 2, doble-ciego Intervención: esketamina EV dosis única 0,25mg/kg Control: ketamina EV dosis única 0,5mg/kg Tiempo de seguimiento: 7 días en total	Adultos de 18 a 80 años N = 63 (25 varones, 38 mujeres)	Falla terapéutica para responder a al menos un esquema de tratamiento antidepresivo a una dosis apropiada durante al menos 12 semanas (A / D / --)	ITT
Reif A, et al. 2019	New England Journal of Medicine	Países Bajos	Evaluar la eficacia de la esketamina IN a dosis flexible en comparación con el uso de quetiapina XR, ambas en combinación con ISRS o IRSN, para lograr la remisión en pacientes con DRT moderada/severa	Ensayo clínico aleatorizado fase 3b, abierto, ciego único Intervención: esketamina IN a dosis flexible + antidepresivo oral Control: quetiapina XR + antidepresivo oral Tiempo de seguimiento: fase inicial de tratamiento durante 8 semanas y mantenimiento durante 24 semanas. Con 2 semanas de seguimiento	Adultos menores de 75 años con puntuación en IDS-C30 \geq 34 N = 676 (229 varones, 447 mujeres)	Falta de respuesta a al menos 2 y no más de 6 tratamientos antidepresivos consecutivos, de al menos dos clases distintas en adecuada dosis y durante al menos 6 semanas, para el actual episodio. (A / E / H)	ITT
Chen X, et al. 2023	Neuropsychiatric Disease and Treatment	EE.UU., China	Evaluar la eficacia y seguridad de esketamina IN a dosis flexible + AD nuevo durante 4 semanas en pacientes adultos con DRT	Ensayo clínico aleatorizado, fase 3, doble ciego Intervención: esketamina IN a dosis flexible + nuevo antidepresivo oral Control: nuevo antidepresivo oral + placebo Seguimiento: tratamiento doble-ciego durante 4 semanas. Con 8 semanas de seguimiento.	Adultos entre 18 y 64 años con MADRS de 28 o más N = 250 (137 varones, 113 mujeres)	Falta de mejoría clínica significativa después de al menos 2 tratamientos antidepresivos distintos a una adecuada dosis y duración de al menos 6 semanas para el actual episodio, uno de ellos evaluado prospectivamente. (mITT

Singh, et al. 2016	Biological Psychiatry	Bélgica, Polonia, Alemania	Evaluación de la eficacia, seguridad y dosis-respuesta a la esketamina endovenosa en pacientes con DRT	Ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, doble ciego Intervención: esketamina EV a dosis fija de 20 mg/kg o 40 mg/kg 2 veces por semana Tiempo de seguimiento: tratamiento doble-ciego entre días 1 y 7. Con 4 semanas de seguimiento. Fase opcional de tratamiento open-label de hasta 2 semanas.	Adultos entre 18 y 64 años con IDS-C30 de 34 o más N = 30 (12 varones, 18 mujeres)	A / F / --) Respuesta inadecuada a 2 o más tratamientos antidepresivos con al menos 1 inadecuada respuesta en el actual episodio. (A / -- / --)	mITT
Daly, et al. 2018	JAMA Psychiatry	EEUU, Bélgica, Japón	Evaluación de la eficacia, seguridad y dosis-respuesta a la esketamina intranasal en pacientes con DRT	Ensayo clínico aleatorizado, fase 2, multicéntrico, doble ciego controlado con placebo Intervención: esketamina IN a dosis fija en tres brazos experimentales (Esk28, Esk56, Esk84), hasta 2 veces por semana en fase doble ciego Tiempo de seguimiento: tratamiento doble ciego entre días 1 y 15. Fase opcional de tratamiento open-label entre los días 15 a 74. Con 8 semanas de seguimiento	Adultos entre 20 y 64 años con IDS-C30 de 34 o más N = 67 (29 varones, 38 mujeres)	Respuesta inadecuada a 2 o más tratamientos antidepresivos con al menos 1 inadecuada respuesta en el actual episodio. (A / E / --)	mITT
Smith-Apelboom, et al. 2024	Molecular Psychiatry	Países Bajos	Investigar la eficacia, seguridad y tolerabilidad de al esketamina oral genérica en pacientes con depresión resistente al tratamiento	Ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, doble ciego con extensión abierta Intervención: esketamina VO a dosis fija de 30 mg 3 veces/día Tiempo de seguimiento: tratamiento doble ciego durante 6 semanas. Con 4 semanas de seguimiento. Fase opcional de tratamiento open-label durante 6 semanas.	Adultos entre 18 y 80 años con puntaje de 18 o más en HDRS-17 N = 111 (47 varones, 64 mujeres)	Historia de respuesta insuficiente a 3 o más clases diferentes de antidepresivos, dadas por al menos cuatro semanas a dosaje adecuado. (B / -- / --)	mITT
Takahashi, et al. 2021	BMC Psychiatry	Japón	Evaluación de la eficacia, seguridad y tolerabilidad de la esketamina intranasal en pacientes japoneses	Ensayo clínico aleatorizado, fase 2b, doble ciego con extensión abierta Intervención: esketamina IN dosis fija de 28, 56 u 84 mg 2 veces/semana	Adultos entre 20 y 64 años con puntaje MADRS de 28 o más en el episodio actual. N = 202 (106 varones, 96	Falta de respuesta a al menos dos pero menos de 6 antidepresivos en el actual episodio, uno de ellos evaluado prospectivamente. (mITT

			con DRT	Tiempo de seguimiento: tratamiento doble-ciego con inducción durante 4 semanas y mantenimiento de hasta 24 semanas. Con 4 semanas de seguimiento.	mujeres)	A / F / I)	
Fedgchin, et al. 2019	International Journal of Psychopharmacology	Más de 3 países	Comparar la eficacia y seguridad de dosis fija de esketamina nasal + antidepresivo de nuevo inicio	Ensayo clínico aleatorizado, fase 3, multicéntrico, doble ciego Intervención: esketamina IN en dosis fija de 56 u 84 mg + nuevo antidepresivo oral Tiempo de seguimiento: tratamiento doble ciego durante 4 semanas, Con hasta 24 semanas de seguimiento.	Adultos entre 18 y 64 años con IDS-C30 de 34 o más N = 342 (101 varones, 241 mujeres)	Falta de respuesta a un esquema adecuado (dosis, duración y adherencia) de al menos 2 pero no más de 6 antidepresivos durante episodio depresivo actual siendo uno de ellos evaluado prospectivamente en un plazo mínimo de 6 semanas. (A / F / --)	mITT
Popova, et al. 2019	AJP in Advance	Más de 3 países	Comparar la eficacia y seguridad de dosis flexible de esketamina nasal + antidepresivo de nuevo inicio	Ensayo clínico aleatorizado, fase 3, multicéntrico, doble ciego Intervención: esketamina IN en dosis flexible de 56 u 84 mg + nuevo antidepresivo oral Tiempo de seguimiento: tratamiento doble ciego durante 4 semanas, Con hasta 24 semanas de seguimiento.	Adultos entre 18 y 64 años con IDS-C30 de 34 o más N = 223 (85 varones, 138 mujeres)	Falta de respuesta a un esquema adecuado (dosis, duración y adherencia) de al menos 2 pero no más de 6 antidepresivos durante episodio depresivo actual siendo uno de ellos evaluado prospectivamente en un plazo mínimo de 6 semanas. (A / F / --)	mITT
Ochs-Ross, et al. 2020	Am J Geriatr Psychiatry	Más de 3 países	Comparar la eficacia y seguridad de la esketamina intranasal a dosis flexible + un antidepresivo nuevo en adultos mayores de 65 años con DRT	Ensayo clínico aleatorizado con control activo, fase 3, doble-ciego, multicéntrico Intervención: esketamina a dosis flexible+ nuevo antidepresivo oral Tiempo de seguimiento: tratamiento doble ciego durante 4 semanas, Con 2 semanas de seguimiento.	Adultos mayores de 65 años con IDS-C30 mayor o igual a 31 N = 138 (52 varones, 85 mujeres)	Falta de respuesta a un esquema adecuado (dosis, duración y adherencia) de al menos 2 pero no más de 9 antidepresivos durante episodio depresivo actual. (A / F / --)	mITT
Daly, et al. 2019	JAMA Psychiatry	Más de 3 países	Reportar si la administración de esketamina intranasal a dosis intermitentes	Ensayo clínico aleatorizado multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo. Intervención: esketamina intranasal +	Pacientes de 18 a 64 años, reclutados directamente o participantes de los ensayos	Falta de respuesta a al menos 2 pero no más de 6 antidepresivos durante episodio depresivo actual	PP

			puede mantener el efecto antidepresivo a largo plazo en comparación con solo antidepresivos orales	antidepresivo oral Tiempo de seguimiento: tratamiento de inducción open-label durante 4 semanas u optimización de 12 semanas abiertos con enmascaramiento variable según criterio de entrada. Seguimiento de fase de mantenimiento de duración variable. Con 2 semanas de seguimiento.	clínicos TRANSFORM-1 o TRANSFORM-2 que consiguieron respuesta terapéutica N = 297 (100 varones, 197 mujeres)	siendo uno de ellos evaluado prospectivamente en un plazo mínimo de 4 semanas. (A / F / H)	
Wajs, et al. 2023	J Clin Psychiatry	Más de 3 países	Evaluar la seguridad y eficacia a largo plazo de la esketamina intranasal + AD nuevo en pacientes con DRT	Ensayo clínico no aleatorizado, fase 3, multicéntrico, open label Intervención: esketamina intranasal en dosis flexible entre 28, 56 u 84 mg 2 veces/semana + antidepresivo oral Tiempo de seguimiento: tratamiento de inducción durante 4 semanas, u optimización de hasta 48 semanas según criterio de entrada. Con hasta 4 semanas de seguimiento.	Adultos mayores de 18 años con puntaje MADRS de 22 o más o transferidos del estudio TRANSFORM-3 (respondedores) N = 802 (300 varones, 502 mujeres)	Falta de respuesta a al menos dos antidepresivos durante episodio depresivo actual. (A / F / --)	mITT
Zaki, et al. 2023	American College of Psychopharmacology	Más de 3 países	Evaluar la seguridad y eficacia a largo plazo de la esketamina intranasal con administración individualizada + AD nuevo en pacientes con DRT.	Ensayo clínico no aleatorizado, fase 3, multicéntrico, open-label Intervención: esketamina IN dosis flexible entre 28, 56 u 84 mg 2 veces/semana + antidepresivo oral Tiempo de intervención: tratamiento de inducción durante 4 semanas con fase de mantenimiento variable, hasta 78 semanas. No se especifica tiempo de seguimiento post-intervención.	Adultos mayores de 18 años que hubiesen participado de los estudios TRANSFORM, SUSTAIN o ESKETINTRD3006 N = 1148 (384 varones, 764 mujeres)	Falta de respuesta a al menos dos antidepresivos durante episodio depresivo actual. (C / G / --)	mITT

Leyenda:

- A. Respuesta: "Reducción de al menos 50% del puntaje MADRS con respecto al basal"
- B. Respuesta: "Reducción de al menos 50% del puntaje HDRS-17 con respecto al basal"
- C. Respuesta: "Reducción de al menos 50% en el puntaje MADRS o PHQ-9"
- D. Remisión: "Puntaje MADRS de 7 o menos"
- E. Remisión: "Puntaje MADRS de 10 o menos"
- F. Remisión: "Puntaje MADRS de 12 o menos"
- G. Remisión: "Puntaje MADRS de 12 o menos o PHQ9 menor de 5"
- H. Recaída: "Puntaje MADRS de 22 o más en dos evaluaciones distanciadas en 5-15 días, hospitalización por agravamiento de depresión o prevención/intento de suicidio o cualquier otro indicador de empeoramiento considerado por investigador."
- I. Recaída: "Puntaje MADRS de 22 o más en 2 evaluaciones consecutivas, hospitalización por empeoramiento de síntomas depresivos o algún otro evento relevante determinado por juicio clínico."

Abreviaciones: DRT, depresión resistente al tratamiento; AD, antidepresivo; IN, intranasal; EV, endovenoso; ITT, intención a tratar (por sus siglas en inglés); mITT intención a tratar modificado (por sus siglas en inglés); PP, por protocolo

Tabla 2. Resultados de los estudios

Identificador	Muestra (n)	Desenlace primario de eficacia	Resultado de desenlace primario	Efectos adversos en pacientes que reciben esketamina	Abandonos en pacientes que reciben esketamina	Limitaciones declaradas	Riesgo de sesgo
UMIN000032355	63	Diferencia entre las tasas de remisión de síntomas depresivos según MADRS a las 24h y 72h post-intervención	Esketamina es no inferior a la ketamina para la depresión resistente al tratamiento pasadas las 24h post-intervención.	No se reportan las tasas de efectos adversos menores, severos o muerte.	Se reportaron 0 pérdidas en el seguimiento	Desconocimiento de la equivalencia adecuada entre las dosis de esketamina y ketamina racémica. Margen de no inferioridad arbitrario. No se estandarizó el tratamiento antidepressivo concomitante.	Bajo
NCT04338321	676	Porcentaje de pacientes en remisión según MADRS para la semana 8	La esketamina es superior a la quetiapina de liberación extendida cuando ambos se usan en combinación con IRSN o IRSN.	Se reportaron efectos adversos en 307 (91,9%) participantes que recibieron esketamina. Los más frecuentes fueron mareos, náuseas, disociación, cefalea y vértigo.	78 abandonos en el grupo experimental, donde 14 se debieron a efectos adversos	- Índole abierta de ensayo clínico. - MADRS se realizó por un evaluador independiente al estudio. - Falta de consenso y heterogeneidad con respecto al régimen antidepressivo previo empleado limita la generalizabilidad.	Bajo
NCT03434041 (ESKETINTRD3006)	250	Cambio en la severidad de síntomas depresivos según MADRS desde el basal hasta el día 28	El esquema de esketamina IN + un nuevo AD oral no demostró superioridad estadística para la mejoría de síntomas depresivos en comparación con el control.	Se reportan eventos adversos en 120 (95,2%) participantes que recibieron esketamina. Los más frecuentes fueron mareos, disociación, náuseas, aumento de presión arterial e hipoestesia.	18 abandonos en el grupo experimental, donde 7 se debieron a efectos adversos	-Dificultad de mantener el ciego debido a los efectos disociativos de la esketamina -Por ser de dosis flexible, no es posible realizar asociaciones de dosis-respuesta entre participantes.	Bajo
NCT01640080 (ESKETIVTRD2001)	30	Cambio en la severidad de síntomas depresivos	La mejoría de síntomas depresivos a las 24 h post-intervención es	Se reportan eventos adversos en 21 (70,0%) participantes del	Hubo un abandono en el grupo que recibió esketamina 40mg/kg,	-Los efectos adversos no se evaluaron en su totalidad como estaba previsto, específicamente	Bajo

		según MADRS entre el basal y el día 2 de la fase doble-ciega	significativamente superior en ambos grupos de esketamina en comparación con placebo.	grupo esketamina 40mg/Kg y en 6 (50,0%) del grupo esketamina 20mg/kg. Los más frecuentes fueron cefalea, disociación, náuseas, boca seca y mareos	debido a efectos adversos	para valorar el pico de síntomas disociativos. -Pequeño tamaño muestral limita la generalización de resultados.	
NCT01998958	67	Cambio en la severidad de síntomas depresivos según MADRS entre el basal y el día 8 de cada periodo de la fase doble-ciega	Esketamina IN en dosis de 28, 56 y 84 mg es eficaz en el tratamiento de DRT, con mejoría de síntomas hasta 2 meses después de finalizado el tratamiento	Se reportan efectos adversos en el 88% de participantes del brazo Esk84; en el 80% de participantes de Esk56; y en el 58% de participantes de Esk28. Los más frecuentes fueron mareos, cefalea, disociación, náuseas y disgeusia.	8 abandonos en el grupo experimental, donde 3 se debieron a efectos adversos	-Pequeño tamaño muestral y exclusión de ciertas poblaciones no permite generalización de resultados. -Difícil mantener el ciego con esketamina.	Moderado
NTR6161	111	Cambio en la severidad de síntomas depresivos según HDRS durante el curso de la intervención (desde el basal hasta la semana 6)	La esketamina oral de 30 mg, administrada 3 veces al día no posee propiedades antidepressivas.	Se documentan las frecuencias de efectos adversos a partir del instrumento SAFTEE, mas no se reportan las tasas por grupo. Los más frecuentes fueron mareos, disociación, dolor muscular, urgencia urinaria, mala coordinación, apatía e insomnio	14 abandonos en el grupo experimental, donde 8 se debieron a efectos adversos	La fase open-label no tuvo ni ciego ni control, por lo que puede haber una sobre estimación del efecto	Bajo
NCT02918318	202	Cambio en el puntaje MADRS desde el basal hasta el día 28 de la fase doble ciego.	No se logró demostrar la eficacia de esketamina como tratamiento adyuvante en DRT.	Se reportaron efectos adversos en 111 (91,0%) de pacientes que recibieron esketamina. Los más frecuentes fueron aumento de la presión arterial, disociación, mareos, somnolencia y náuseas.	19 abandonos en la fase de inducción doble-ciega, donde 10 se debieron a efectos adversos	-La evaluación fue vía telefónica, lo que pudo disminuir la sensibilidad ante sutilezas en respuesta clínica. -La expectativa de los participantes puede sobre-estimar la mejoría real de síntomas	Moderado
NCT02417064 (ESKETINTRD3001)	342	Cambio en el puntaje MADRS desde el basal hasta	No se encontró una diferencia estadísticamente	Se reportaron efectos adversos en 93 (80,87%) de participantes del grupo esketamina 56mg y	31 abandonos durante la fase doble ciega. 6 pertenecieron al grupo de esketamina 56mg donde	- Generalizabilidad limitable debido a la exclusión de comorbilidades psiquiátricas y	Bajo

		el día 28 de la fase doble ciego.	significativa entre esketamina a 84 mg y placebo.	en 92 (79,31%) de participantes del grupo esketamina 84mg. Los más frecuentes fueron náuseas, disociación, mareos, vértigo y cefalea.	1 se debió a efectos adversos. 19 pertenecieron al grupo de esketamina donde 7 se debieron a efectos adversos.	médicas importantes, así como diferencias en sexo y etnia - Los efectos adversos podrían haber afectado el encubrimiento de la intervención - El estudio no objetiva evidencia de efectividad y seguridad a largo plazo	
NCT02418585 (ESKETINTRD3002)	223	Cambio en el puntaje MADRS desde el basal hasta el día 28 de la fase doble ciego.	Hay resultados consistentes y clínicamente relevantes en cuanto a la mejoría de síntomas depresivos en pacientes que recibieron esketamina intranasal + antidepressivo nuevo, en comparación con el placebo	Se reportaron efectos adversos en 52 (47,71%) participantes del grupo experimental. Los más frecuentes fueron disociación, náuseas, vértigo, disgeusia y mareos.	18 abandonos en el grupo experimental, donde 9 se debieron a efectos adversos.	- La generalizabilidad se ve limitada debido a la exclusión de comorbilidades psiquiátricas y médicas, así como una baja proporción de población no-blanca - No se evalúa el efecto del mantenimiento de la dosis a largo plazo - Posibilidad de limitaciones en el encubrimiento de pacientes debido a efectos adversos	Bajo
NCT02422186 (ESKETINTRD3005)	138	Cambio en el puntaje MADRS desde el basal hasta el día 28 de la fase doble ciego.	La combinación de esketamina con un nuevo AD no consiguió significancia estadística para el desenlace principal	Se reportaron efectos adversos en 51 (70,8%) participantes del grupo experimental. Los más frecuentes fueron mareos, náuseas, aumento de la presión arterial, fatiga, cefalea y disociación.	10 abandonos en el grupo experimental, donde 4 se debieron a efectos adversos	- Potencial pérdida del encubrimiento debido a efectos adversos - Duración corta del estudio pudo influir en que lo resultado no fueran clínicamente significativos - Duración corta del estudio impide obtener conclusiones de un tratamiento mantenido a largo plazo	Bajo
NCT02493868 (ESKETINTRD3003)	297	Tiempo hasta la recaída, según MADRS, en pacientes que alcanzaron remisión estable en la fase de mantenimiento del estudio	Después de 16 semanas de intervención, el tratamiento continuo con esketamina + AD es significativamente superior para la prevención de las recaídas en pacientes con DRT, comparado con el placebo	Durante la fase de inducción, se reportaron efectos adversos en 306 (70,02%) participantes. Durante la fase de mantenimiento se reportan efectos adversos en 114 (75%) de participantes del brazo experimental. Los más	Durante la fase de mantenimiento, 7 pacientes abandonaron el estudio debido a efectos adversos. De ellos 4 (2,6%) pertenecieron al brazo experimenta	Posible afección de ciego por efectos adversos de esketamina	Moderado

				frecuentes fueron disgeusia, vértigo, disociación, somnolencia y mareos.			
NCT02497287 (ESKETINTRD3004)	802	Cambios en el puntaje MADRS desde el basal y final de tanto la fase de inducción como la de optimización	Mejoría de síntomas depresivos hacia el final de la fase de inducción y sostenida hacia el año de tratamiento.	Se reportaron efectos adversos en 723 (90,1%) participantes. Los más frecuentes fueron mareos, disociación, náuseas, cefalea y somnolencia.	Durante al fase de inducción hubo 198 abandonos, donde 53 se debieron a efectos adversos. Durante la fase de mantenimiento, hubo 453 abandonos de los cuales 331 de ellos fueron terminados por la investigación; asimismo, 23 (3,8%) pacientes abandonaron el estudio debido a efectos adversos.	- El diseño de open-label en sí mismo así como la ausencia de control -Exclusión de pacientes con comorbilidades médicas y psiquiátricas de importancia.	Moderado
NCT02782104	1148	Seguimiento de cambio en el puntaje de MADRS desde el basal con intervalos de 8 semanas	No se identificó un nuevo indicio de seguridad y la mejoría de la depresión impresionada mantenerse a largo plazo en dosis intermitentes de esketamina en pacientes con DRT	Se reportaron efectos adversos en 346 (75,5%) participantes durante la fase de inducción y en 1052 (94,8%) participantes durante la fase de mantenimiento. Los más frecuentes fueron disociación, mareos, náuseas, vértigo y disgeusia.	Durante la fase de inducción hubo un total de 38 abandonos, donde 7 se debieron a efectos adversos. Durante la fase de mantenimiento, hubo 342 abandonos donde 59 se debieron a efectos adversos.	- Generalización de resultados limitada por el sesgo de que los pacientes eligieran continuar o no en este estudio desde su estudio original -Exclusión de pacientes con comorbilidades médicas y psiquiátricas importantes - Falta de heterogeneidad racial - Disminución del número de muestra a lo largo del estudio	Moderado

Tabla 3. Análisis estadístico primario

Variable	Frecuencia	Porcentaje	Media	SE (CI 95%)
Características del diseño del estudio	n = 13	n = 100%	-	-
Tipo de enmascaramiento				
Abierto	2	15,38%	-	-
Ciego simple	1	7,69%	-	-
Doble ciego	9	69,23%	-	-
Triple ciego	1	7,69%	-	-
Fase del ensayo				
II	5	38,46%	-	-
III	8	61,54%	-	-
Incluye control	11	84,62%	-	-
Solo placebo	1	7,69%	-	-
Placebo con AD antiguo	2	15,38%	-	-
Placebo con AD nuevo	6	46,15%	-	-
Activo	2	15,38%	-	-
Tiempo de seguimiento				
Menos de 1 mes	1	7,69%	-	-
1 a 6 meses	5	38,46%	-	-
Más de 6 meses	7	53,85%	-	-
Características de la población				
Rango de edad permitido				
Solo menores de 65 años	7	53,85%	-	-
Incluye adultos mayores	5	38,46%	-	-
Solo adultos mayores	1	7,69%	-	-
Mención de sexo	13	100%	-	-
Mención de país de procedencia	10	76,92%	-	-
Mención de raza	12	92,31%	-	-
Considera comorbilidades médicas	10	76,92%	-	-
Considera comorbilidades psiquiátricas	13	100%	-	-
Menciona esquemas AD previos	12	92,31%	-	-
Restricción de terapias previas				
Solo no-farmacológicas	10	76,92%	-	-
No específica	3	23,08%	-	-
Severidad de síntomas previo al estudio				
Moderada	4	30,77%	-	-
Severa	7	53,85%	-	-
No específica	2	15,38%	-	-
Número de esquemas AD para cumplir definición de DRT				
Uno	1	7,69%	-	-
Dos	11	84,62%	-	-
Tres a más	1	7,69%	-	-

Características de la intervención				
Ajuste de dosis				
Dosis fija	6	46,15%	-	-
Dosis flexible	6	46,15%	-	-
Otro esquema	1	7,69%	-	-
Vía de administración				
Intranasal	10	76,92%	-	-
Endovenosa	2	15,38%	-	-
Oral	1	7,69%	-	-
Intervalo entre dosis				
Dosis única	1	7,69%	-	-
Dosis diaria	1	7,69%	-	-
Dosis bisemanal	7	53,85%	-	-
Variable	4	30,77%	-	-
Tiempo de intervención				
Dosis única	1	7,69%	-	-
1 a 4 semanas	6	46,15%	-	-
1 a 6 meses	4	30,77%	-	-
Más de 6 meses	2	15,38%	-	-
Incluye antidepresivos orales				
Sí y los define	8	61,54%	-	-
Sí y no los define	4	30,77%	-	-
No específica	1	7,69%	-	-
Incluye psicoterapia				
Sí y no la define	1	7,69%	-	-
No se especifica	12	92,31%	-	-
Desenlaces estudiados y metodología				
Mención de análisis estadístico empleado	13	100%	-	-
Intención a tratar convencional (ITT)	2	15,38%	-	-
Intención a tratar modificado (mITT)	10	76,92%	-	-
Según protocolo (PP)	1	7,69%	-	-
Incluye definición de respuesta	12	92,31%	-	-
Incluye definición de remisión	10	76,92%	-	-
Incluye definición de recidiva	3	23,08%	-	-
Evalúa estado clínico basal	12	92,31%	-	-
Evalúa síntomas disociativos	13	100%	-	-
Valoración de riesgo de suicidio	9	69,23%	-	-
Valoración de estado cognitivo	4	30,77%	-	-
Valoración de calidad de vida	4	30,77%	-	-
Valoración de discapacidad ocupacional	7	53,85%	-	-
Valoración de síntomas de abstinencia	7	53,85%	-	-
Mención de tasas de efectos adversos	12	92,31%	-	-
Especifica efectos adversos más frecuentes	12	92,31%	-	-
Mención de tasas de abandono	13	100%	-	-
Especifica motivo de abandono	13	100%	-	-

Especifica momento de abandono	13	100%	-	-
Proporción de abandono por efectos adversos				
Menos de la mitad	9	66,23%	-	-
Más de la mitad	4	30,77%	-	-
Abandonos en grupo experimental (n)	-	-	119,77	56,73 (-3,83 - 243,37)
Por efectos adversos (n)	-	-	24,64	6,83 (3,11 - 32,89)
Declaración de efectos adversos severos o muerte	13	100%	-	-
Riesgo de sesgo	8	61,54%	-	-
Bajo	5	38,46%	-	-
Moderado				

Tabla 4. Herramientas psicométricas utilizadas

Herramienta psicométrica	Frecuencia	Porcentaje
Herramientas para valorar eficacia		
Síntomas depresivos		
Montgomery-Asberg Rating Scale (MADRS)	12	92,31%
Hamilton Disease Rating Scale (HDRS)	1	7,69%
Clinical Global Impression (CGI)	13	100%
Item Severity (CGI-S)	13	100%
Item Intervention (CGI-I)	3	23,08%
Item Change (CGI-C)	1	7,69%
Quick Inventory of Depressive Symptomatology (QIDS)	3	23,08%
Patient Health Questionnaire (PHQ-9)	6	46,15%
Calidad de vida		
EuroQol 5-level EQ-5D (EQ-5D-5L)	4	30,77%
Discapacidad ocupacional		
Sheehan Disability Scale (SDS)	7	53,85%
Función cognitiva		
Hopkins Verbal Learning Test–Revised	4	30,77%
Cogstate Brief Battery	3	23,08%
Patient Global Impression (PGI)	1	7,69%
Herramientas para valorar seguridad		
Columbia Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS)	9	69,23%
Clinician-Administered Dissociative States Scale (CADSS)	10	76,92%
Dissociative Symptoms Scale	1	7,69%
Modified Observer's Alertness/Sedation scale (MOAA/S)	6	46,15%
Questionnaire for Psychotic Experiences (QPE)	1	7,69%
Iowa Sleep Disorder Itinerary (ISDI)	1	7,69%
Physician Withdrawal Checklist (PWC-20)	7	53,85%
Otros cuestionarios		
Generalized Anxiety Disease Questionnaire (GAD-7)	4	30,77%
Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS)	8	61,54%
Clinical Global Assessment of Discharge Readiness (CGADR)	7	53,85%

Tabla 5. Efectos adversos más frecuentes

Efecto adverso	Frecuencia	Porcentaje
Efecto adverso más reportado en cada estudio	12	
Mareos	6	50%
Disociación	2	16,67%
Cefalea	1	8,33%
Aumento de PA	1	8,33%
Disgeusia	1	8,33%
Náuseas	1	8,33%
Efecto adverso en los cinco más frecuentes		
Mareos	12	100%
Disociación	12	100%
Náuseas	10	83,33%
Cefalea	6	50%
Vértigo	5	41,67%
Disgeusia	4	33,33%
Aumento de PA	3	25%
Boca seca	1	8,33%
Dolor muscular	1	8,33%
Hipoestesia	1	8,33%

Figura 1. Diagrama PRISMA de los artículos seleccionados

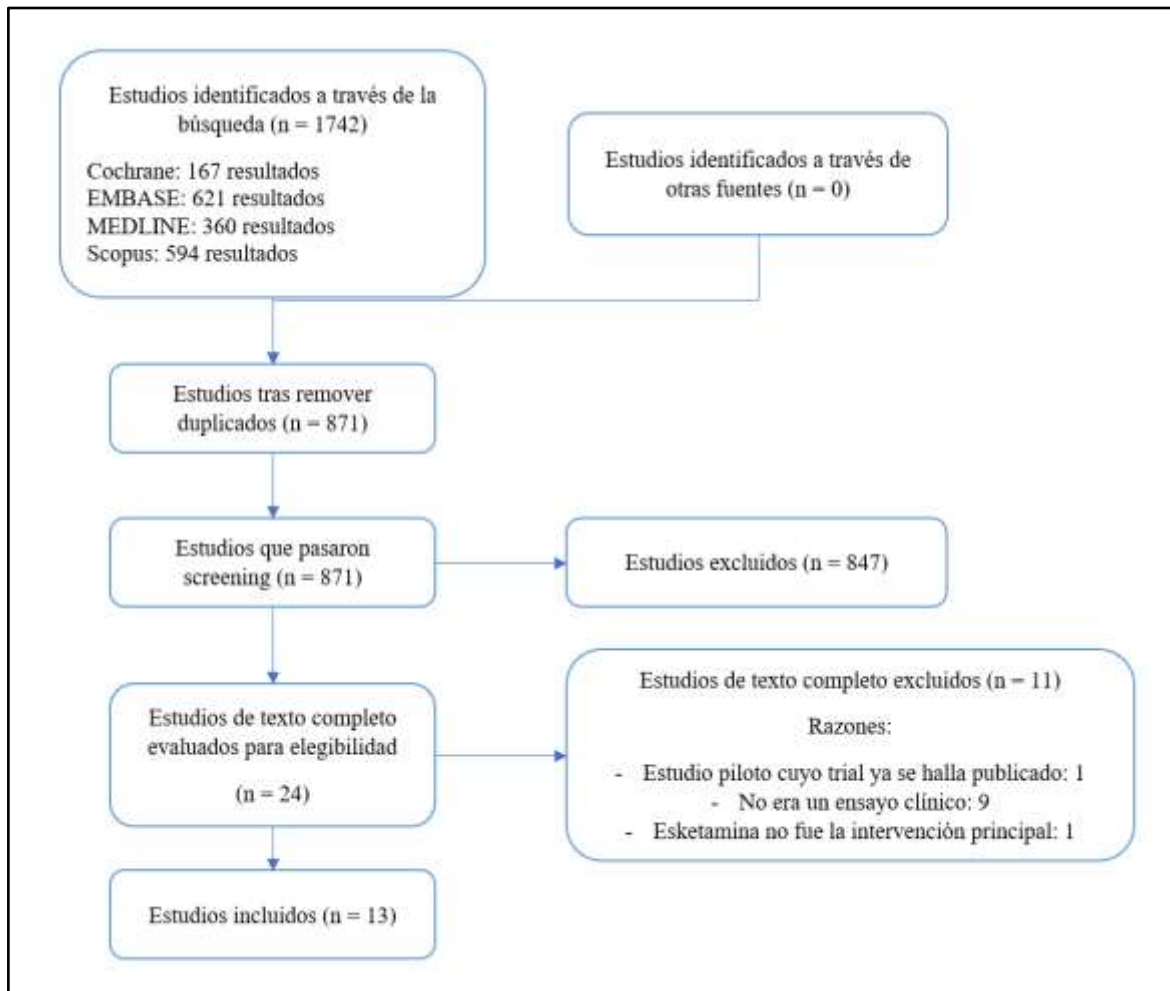


Figura 2: Tipo de control utilizado por los estudios

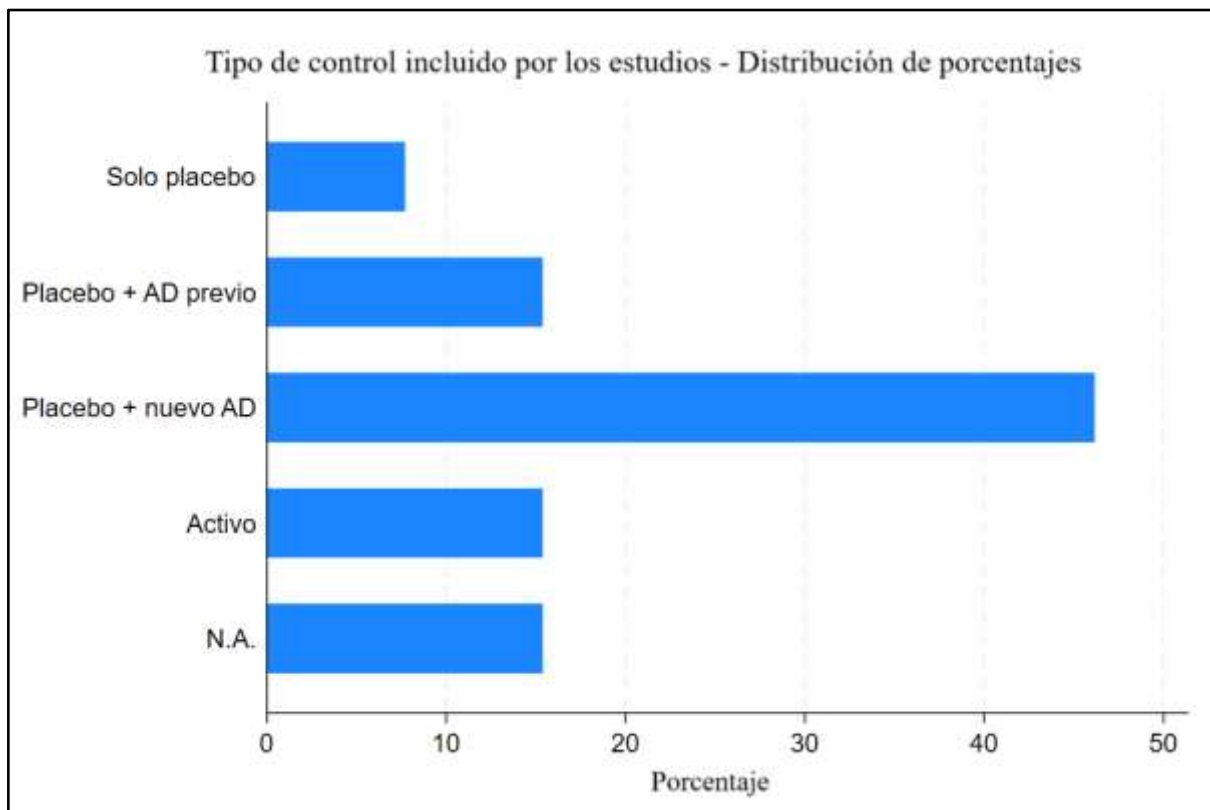


Figura 3: Distribución de participantes según nacionalidad

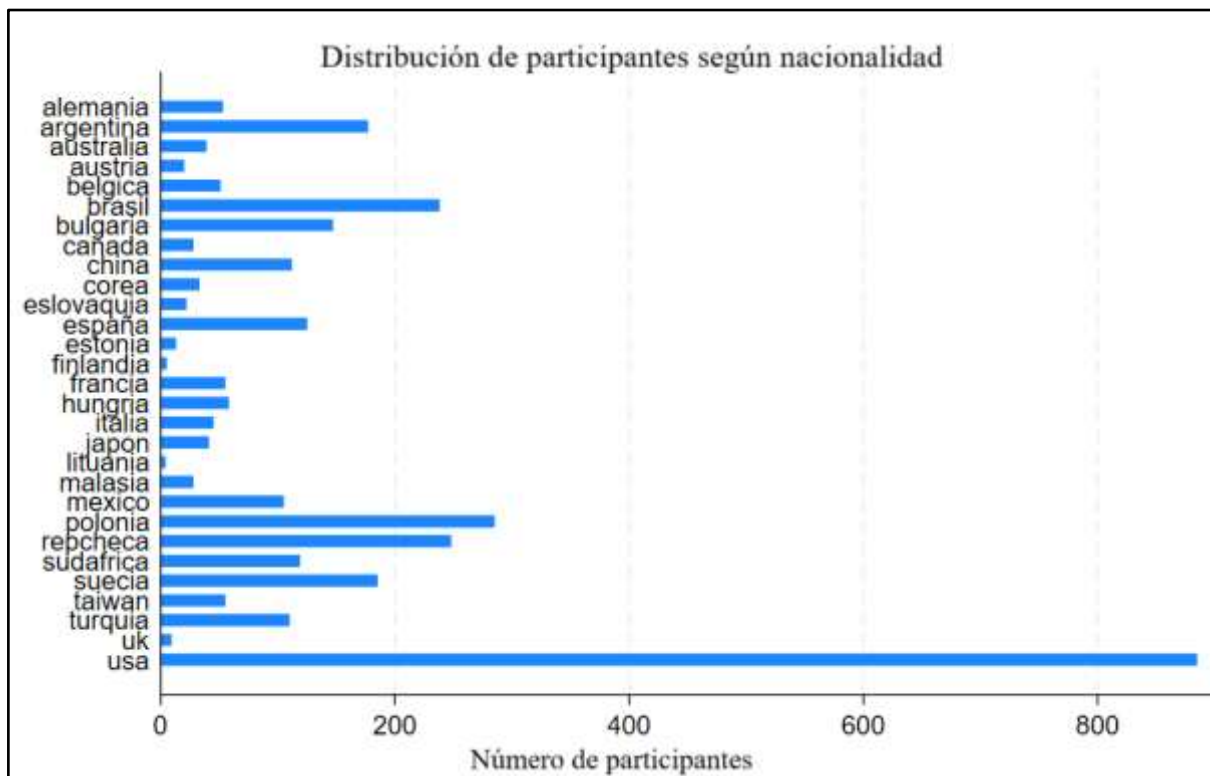
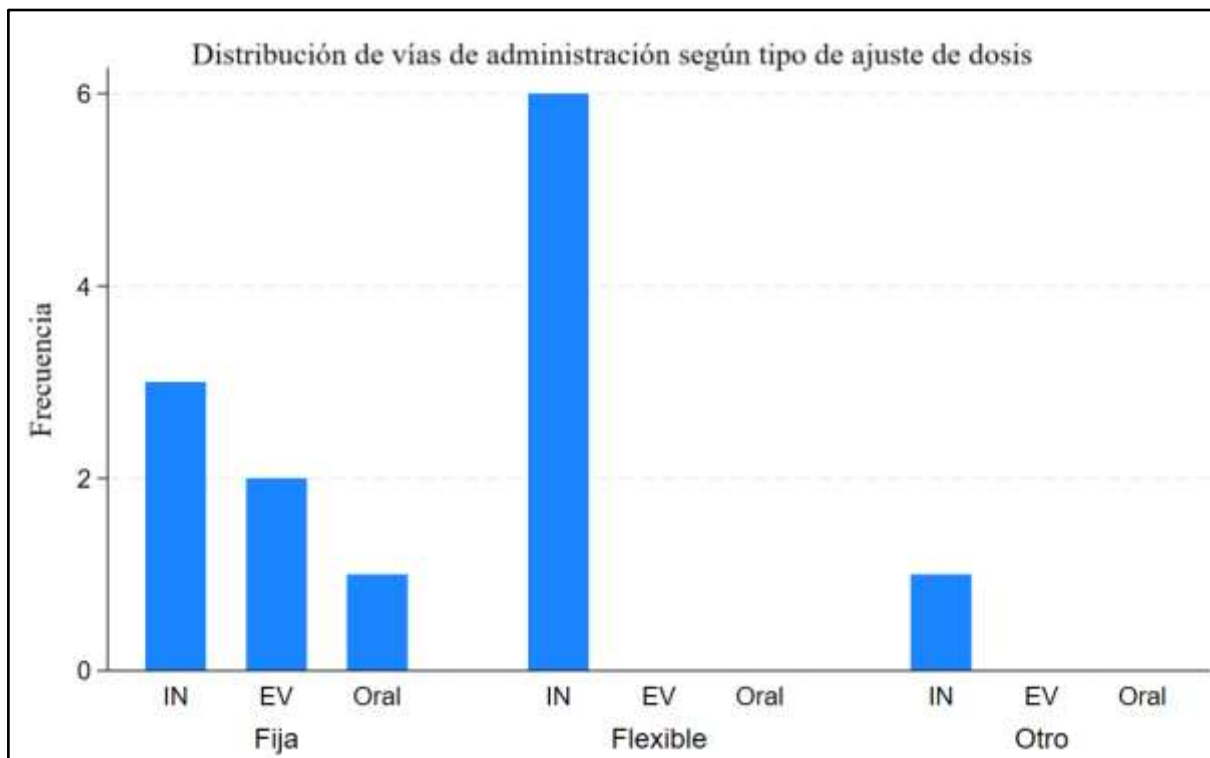


Figura 4: Distribución de vías de administración según tipo de ajuste de dosis

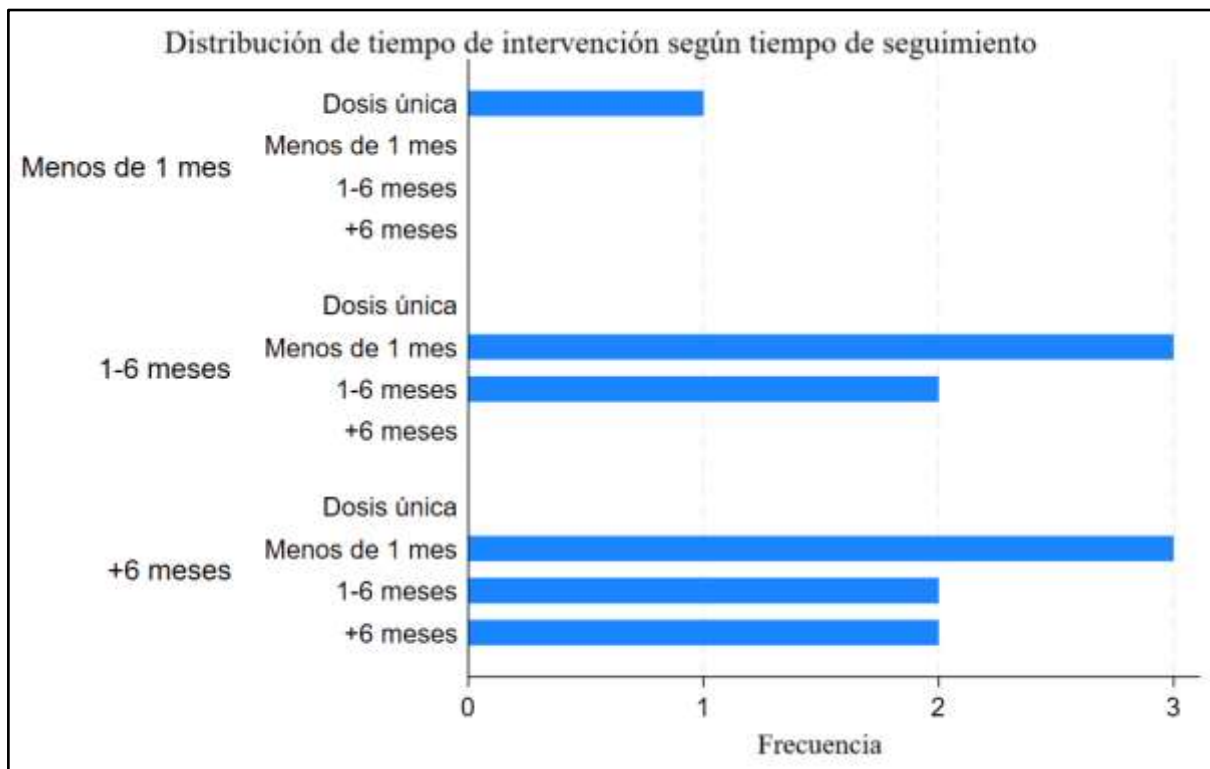


Leyenda

IN: vía intranasal

EV: vía endovenosa

Figura 5: Distribución de tiempo de intervención según tiempo de seguimiento



.....

ANEXOS

Anexo 1. Estrategia de búsqueda

Se realizó la búsqueda sistemática en las bases de datos MEDLINE-Pubmed, EMBASE, Scopus y Cochrane. Se accedió a MEDLINE y a EMBASE mediante la plataforma de búsqueda OVID. La búsqueda fue concluida el 05 de mayo 2024.

- MEDLINE-Pubmed (360 resultados)
 1. (esketamine or spravato).mp.
 2. Depressive Disorder, Treatment-Resistant/ (*término MeSH*)
 3. ((resistant or refractory) adj4 depress*).mp.
 4. 2 or 3
 5. 1 and 4
 6. (bipolar adj3 depress*).mp.
 7. review.m_titl.
 8. 6 or 7
 9. 5 not 8
- EMBASE (621 resultados)
 1. esketamine/ (*término de encabezamiento*)
 2. treatment resistant depression/ (*término de encabezamiento*)
 3. (esketamine or spravato).mp.
 4. TRD .mp.
 5. ((resistant or refractory) adj3 depress*).mp.
 6. 1 or 3
 7. 2 or 4 or 5
 8. 6 and 7
 9. (bipolar adj3 depress*).mp.
 10. review.m_titl.
 11. 9 or 10
 12. 8 not 11
- Scopus (594 resultados)

((((INDEXTERMS ("esketamine")) OR ((TITLE-ABS-KEY (esketamine) OR TITLE-ABS-KEY (spravato))) AND ((INDEXTERMS ("treatment resistant depression")) OR (TITLE-ABS-KEY (treatment AND resistant AND depression) OR TITLE-ABS-KEY (trd) OR TITLE-ABS-KEY (resistant W/4 depress*) OR TITLE-ABS-KEY (refractory W/4 depress*))))) AND NOT (TITLE-ABS-KEY (bipolar W/3 depress*))) AND NOT (TITLE (review))
- Cochrane (167 resultados)
 1. MeSH descriptor: [Depressive Disorder, Treatment-Resistant] explode all trees
 2. (esketamine):ti,ab,kw OR (spravato):ti,ab,kw
 3. (review):ti
 4. (resistant NEAR depress*):ti,ab,kw OR (refractory NEAR depress*):ti,ab,kw OR (TRD):ti,ab,kw
 5. (bipolar NEAR depress*):ti,ab,kw
 6. (bipolar depress*):ti,ab,kw
 7. #5 OR #6
 8. (resistant depress*):ti,ab,kw OR (refractory depress*):ti,ab,kw OR (TRD):ti,ab,kw
 9. #1 OR #4 OR #8
 10. #2 AND #9
 11. #10 NOT #3
 12. #11 NOT #7

Anexo 2. Checklist de PRISMA-Sc (para scoping review)

Section	Item	PRISMA-ScR Checklist Item
Title	1	Identify the report as a scoping review.
Abstract		
Structured summary	2	Provide a structured summary that includes (as applicable) background, objectives, eligibility criteria, sources of evidence, charting methods, results, and conclusions that relate to the review questions and objectives.
Introduction		
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of what is already known. Explain why the review questions/objectives lend themselves to a scoping review approach.
Objectives	4	Provide an explicit statement of the questions and objectives being addressed with reference to their key elements (e.g., population or participants, concepts, and context) or other relevant key elements used to conceptualize the review questions and/or objectives.
Methods		
Protocol and registration	5	Indicate whether a review protocol exists; state if and where it can be accessed (e.g., a Web address); and if available, provide registration information, including the registration number.
Eligibility criteria	6	Specify characteristics of the sources of evidence used as eligibility criteria (e.g., years considered, language, and publication status), and provide a rationale.
Information sources*	7	Describe all information sources in the search (e.g., databases with dates of coverage and contact with authors to identify additional sources), as well as the date the most recent search was executed.
Search	8	Present the full electronic search strategy for at least 1 database, including any limits used, such that it could be repeated.
Selection of sources of evidence†	9	State the process for selecting sources of evidence (i.e., screening and eligibility) included in the scoping review.
Data charting process‡	10	Describe the methods of charting data from the included sources of evidence (e.g., calibrated forms or forms that have been tested by the team before their use, and whether data charting was done independently or in duplicate) and any processes for obtaining and confirming data from investigators.
Data items	11	List and define all variables for which data were sought and any assumptions and simplifications made.
Critical appraisal of individual sources of evidence§	12	If done, provide a rationale for conducting a critical appraisal of included sources of evidence; describe the methods used and how this information was used in any data synthesis (if appropriate).
Summary measures	13	Not applicable for scoping reviews.
Synthesis of results	14	Describe the methods of handling and summarizing the data that were charted.
Risk of bias across studies	15	Not applicable for scoping reviews.
Additional analyses	16	Not applicable for scoping reviews.
Results		
Selection of sources of evidence	17	Give numbers of sources of evidence screened, assessed for eligibility, and included in the review, with reasons for exclusions at each stage, ideally using a flow diagram.
Characteristics of sources of evidence	18	For each source of evidence, present characteristics for which data were charted and provide the citations.
Critical appraisal within sources of evidence	19	If done, present data on critical appraisal of included sources of evidence (see item 12).
Results of individual sources of evidence	20	For each included source of evidence, present the relevant data that were charted that relate to the review questions and objectives.
Synthesis of results	21	Summarize and/or present the charting results as they relate to the review questions and objectives.
Risk of bias across studies	22	Not applicable for scoping reviews.
Additional analyses	23	Not applicable for scoping reviews.
Discussion		
Summary of evidence	24	Summarize the main results (including an overview of concepts, themes, and types of evidence available), link to the review questions and objectives, and consider the relevance to key groups.
Limitations	25	Discuss the limitations of the scoping review process.
Conclusions	26	Provide a general interpretation of the results with respect to the review questions and objectives, as well as potential implications and/or next steps.
Funding	27	Describe sources of funding for the included sources of evidence, as well as sources of funding for the scoping review. Describe the role of the funders of the scoping review.