

**EFFECTIVIDAD DE LA KETAMINA EN DEPRESIÓN BIPOLAR:
REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA**

**Juan Esteban Rosales Guerrero
Angela Patricia Soto Caicedo**

**UNIVERSIDAD COLEGIO MAYOR DE NUESTRA SEÑORA DEL ROSARIO
ESCUELA DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESPECIALIZACIÓN EN PSIQUIATRÍA
BOGOTÁ, DC. - 2013**

**EFFECTIVIDAD DE LA KETAMINA EN DEPRESIÓN BIPOLAR:
REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA**

Juan Esteban Rosales Guerrero

Angela Patricia Soto Caicedo

Lina Sofía Morón Duarte

Epidemióloga, Asesora Metodológica

Alexie Vallejo Silva

Médico Psiquiatra, Asesor Temático

Proyecto de Investigación

Trabajo de grado para optar al título de

Especialista en Psiquiatría

UNIVERSIDAD COLEGIO MAYOR DE NUESTRA SEÑORA DEL ROSARIO

ESCUELA DE CIENCIAS DE LA SALUD

ESPECIALIZACIÓN EN PSIQUIATRÍA

BOGOTÁ, DC. – 2013

Nota de salvedad de responsabilidad institucional

“La Universidad del Rosario no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”.

AGRADECIMIENTOS

Queremos agradecer en primer lugar a nuestros padres: Mariela, Claudia, Eduardo y José; quienes nos han brindado apoyo incondicional a lo largo de nuestro proceso de crecimiento y formación, primero como personas y con ello como profesionales. Gracias a su acompañamiento y amor hemos podido sortear las dificultades, así como disfrutar todas las oportunidades que se nos han presentado hasta el momento.

A nuestros hermanos y familiares, gracias por estar presentes en los momentos importantes y de crecimiento, su contribución a cada paso que damos es inmensa y cada uno de ustedes ha aportado a nuestro desarrollo personal y afectivo.

A los doctores Lina Sofía Morón y Alexie Vallejo, gracias por su comprensión y disposición para poner sus valiosos conocimientos al servicio de nuestra formación, con su compañía encontramos una nueva perspectiva y sobre todo motivación para sacar este proyecto adelante.

A nuestros compañeros y amigos de residencia, con quienes hemos compartido desde hace varios años, con quienes hemos tenido acuerdos y desacuerdos; gracias porque cada experiencia vivida a su lado ha dejado una enseñanza en nosotros.

A la Universidad del Rosario y su gran grupo de docentes de la especialidad de psiquiatría: Doctores Rafael Hurtado, Ricardo Yamín, Arturo Valencia, Olga Albornoz, Rodrigo Córdoba, Eduardo Rendón, Martha Saavedra, Edith Niño, Rossana Calderón, Carlos Molina, Marco Fierro, Estefanía García, Camilo Serrano, Carlos Ramírez, Mauricio Aponte y demás docentes del programa; gracias Maestros, porque de ustedes hemos aprendido mucho más que psiquiatría, hemos aprendido de la vida.

A nuestros amigos y quienes se nos escapan, gracias porque en nosotros hay una parte de cada uno de ustedes y su aporte en nuestras vidas nos hace crecer cada día.

DEDICATORIA

A esa persona que he elegido para que me acompañe en la vida, quien cada día brinda contención, soporte, sabiduría, crítica, protección, animo y muchas otras cosas... gracias a ti por la mejor experiencia de la vida: El Amor

CONTENIDO

	Pág.
1. Introducción.....	14
2. Planteamiento del problema.....	15
3. Pregunta de investigación.....	16
4. Justificación.....	17
5. Marco teórico.....	19
5.1. Diagnóstico de la depresión bipolar.....	19
5.2. ¿Qué diferencia la depresión bipolar de la unipolar?.....	23
5.3. Instrumentos psicométricos para evaluación de la depresión.....	24
5.4. Carga de la depresión bipolar.....	25
5.5. Tratamiento actual de la depresión bipolar.....	27
5.5.1. Antidepresivos.....	27
5.5.2. Moduladores del Afecto.....	29
5.5.3. Antipsicóticos atípicos.....	29
5.5.4. Terapia Electroconvulsiva.....	30
5.5.5. Guías de Manejo.....	31
5.6. Ketamina en Depresión.....	33
6. Objetivos.....	36
6.1. Objetivo General.....	36
6.2. Objetivos Específicos.....	36
7. Metodología.....	37
7.1. Tipo y diseño general del estudio.....	37
7.1.1. Tipo de estudio.....	37
7.1.2. Tipo de estudios incluidos.....	37
7.1.3. Tipo de participantes.....	37
7.2. Formulación de hipótesis.....	37
7.2.1. Hipótesis nula.....	37
7.2.2. Hipótesis alterna.....	37
7.3. Fase 1: Búsqueda de artículos.....	37

7.3.1.	Términos de búsqueda.....	37
7.3.2.	Sintaxis de búsqueda.....	37
7.3.3.	Período de Publicación e idioma.....	38
7.3.4.	Fuentes de información.....	38
7.3.5.	Otras herramientas para la búsqueda.....	39
7.3.6.	Búsqueda de literatura gris.....	39
7.4.	Fase 2: Recolección de información y selección de artículos.....	39
7.4.1.	Búsqueda y selección de estudios.....	39
7.4.2.	Tipo de intervención.....	39
7.4.3.	Tipo de comparación.....	39
7.4.4.	Tipo de enmascaramiento.....	40
7.4.5.	Tipo de medidas de resultado.....	40
7.5.	Fase 3: Evaluación de la calidad de los estudios.....	40
7.6.	Fase 4: Lectura crítica y análisis de resultados.....	41
7.7.	Fase 5: Elaboración del informe final.....	42
7.8.	Control de sesgos.....	42
7.9.	Consideraciones éticas.....	42
7.10.	Conflictos de interés.....	43
8.	Cronograma.....	44
9.	Presupuesto.....	45
10.	Resultados.....	46
10.1.	Características generales de los pacientes incluidos.....	46
10.2.	Comparación de las intervenciones.....	49
10.3.	Efecto antidepressivo.....	49
10.4.	Impacto en suicidabilidad.....	50
10.5.	Perfil de efectos adversos.....	52
11.	Discusión.....	53
12.	Conclusiones.....	56
13.	Recomendaciones.....	57
14.	Referencias bibliográficas.....	58
15.	Anexos.....	67

LISTA DE TABLAS

		Pág.
Tabla 1	Características clínicas de la Depresión Bipolar.....	19
Tabla 2	Criterios diagnósticos DSM-IV-TR de Episodio Depresivo Mayor...	21
Tabla 3	Criterios diagnósticos DSM-IV-TR de F31.x Trastorno Bipolar I, Episodio más reciente Depresivo [296.5x].....	22
Tabla 4	Criterios diagnósticos DSM-IV-TR de F31.8 Trastorno Bipolar II [296.89] (Episodios Depresivos Mayores recidivantes con Episodios Hipomaníacos).....	22
Tabla 5	Resumen de las guías para el manejo agudo de la Depresión Bipolar..	32
Tabla 6	Sintaxis de Búsqueda Términos MeSH.....	38
Tabla 7	Sintaxis de Búsqueda Términos Emtree.....	38
Tabla 8	Sintaxis de Búsqueda Términos Decs.....	38
Tabla 9	Criterios de selección de artículos.....	40
Tabla 10	Niveles de evidencia según la AHRQ.....	42
Tabla 11	Características demográficas y clínicas de los pacientes incluidos.....	48
Tabla 12	Resultados de los estudios incluidos.....	51

LISTA DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1 Receptores probablemente implicados en la acción antidepresiva en TAB de ISRS, Olanzapina y Quetiapina	30
Figura 2 Proceso de selección de artículos.....	47
Figura 3 Puntajes promedio en el MADRS durante el período de observación...	50

LISTA DE ANEXOS

	Pág.
Anexo 1 Formato para la extracción sistemática de los datos.....	67
Anexo 2 Escala de Jadad para evaluar la calidad de los estudios.....	68
Anexo 3 Resultados de la búsqueda.....	69
Anexo 4 Artículos preseleccionados para revisión final.....	82

LISTA DE ABREVIATURAS

(En orden alfabético)

AD.....	Antidepresivo
AHRQ.....	Agencia para la investigación y la calidad de la salud; del inglés <i>Agency for Healthcare Research and Quality</i>
AMPA.....	Receptor Ácido alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolepropiónico; del inglés <i>α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic Acid Receptor</i>
ATC.....	Antidepresivo Tricíclico
BPRS.....	Escala Psiquiátrica Breve, del inglés <i>Brief Psychiatric Rating Scale</i>
DALY.....	Años de vida ajustados con discapacidad; del inglés <i>Disability-adjusted life year</i>
DE.....	Desviación Estándar
DECS.....	Descriptores en Ciencias de la Salud
DSM-IV-TR.....	Manual Diagnóstico y Estadístico, 4ª Ed. Texto Revisado; del inglés <i>Diagnostic and Statistic Manual, 4th Edition. Text Revisited.</i>
ECA.....	Ensayo Clínico Aleatorizado
EPOC.....	Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica
EV.....	Endovenoso
FDA.....	Administración Estadounidense de Medicamentos y Alimentos, del inglés <i>Food and Drug Administration</i>
HAM, HAM-D, HAMD-17	Escala de Hamilton para Depresión
HDRS.....	Ídem. Del inglés <i>Hamilton Depression Rating Scale.</i>
HARS.....	Escala de Hamilton para Ansiedad, del inglés <i>Hamilton Anxiety Rating Scale</i>
IC95%.....	Intervalo de Confianza 95%
IMAO.....	Inhibidor de la Mono-amino Oxidasa
INVIMA.....	Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos
ISBD.....	Sociedad Internacional de Trastornos Bipolares; del inglés <i>International Society for Bipolar Disorders.</i>
ISRS.....	Inhibidor Selectivo de la Recaptación de Serotonina

<i>MADRS</i>	Escala de Montgomery y Asberg para Depresión, del inglés <i>Montgomery-Asberg Depression Rating Scale</i>
<i>MeSH</i>	Descriptores en Ciencias de la Salud, del inglés <i>Medical Subject Headings</i>
<i>NMDA</i>	Receptor para N-Metil-D-Aspartato; del inglés <i>n-Methyl-d-aspartate</i>
<i>TAB, TAB-I, TAB-II</i>	Trastorno Afectivo Bipolar, Tipo I y Tipo II
<i>TDM</i>	Trastorno Depresivo Mayor
<i>TEC</i>	Terapia Electro Convulsiva
<i>VAS</i>	Escala Visual Análoga, del inglés <i>Visual Analogue Scale</i>
<i>YMRS</i>	Escala de Young para síntomas maníacos, del inglés <i>Young Mania Rating Scale</i>

RESUMEN

Introducción. Aunque el hallazgo clínico más distintivo del Trastorno Afectivo Bipolar es el ánimo patológicamente elevado, este no suele ser el estado de ánimo prevalente de la enfermedad. La fase depresiva del trastorno o depresión bipolar es más crónica, conlleva a un mayor deterioro de la funcionalidad y representa un reto terapéutico habitual. En la actualidad, el manejo farmacológico de la depresión bipolar suele consistir en combinaciones de al menos dos medicamentos distintos, incluyendo estabilizadores del afecto (litio y anticonvulsivantes), antipsicóticos atípicos y antidepresivos. El objetivo central de este trabajo es evaluar la efectividad de la Ketamina en la depresión bipolar. **Métodos.** Revisión sistemática de la literatura de artículos que proporcionen información sobre la eficacia de la Ketamina en la fase depresiva del Trastorno Bipolar. **Resultados.** De los 147 artículos arrojados por la búsqueda, dos cumplieron los criterios de selección (n=33). En comparación con placebo, ketamina tiene un efecto antidepresivo rápido y duradero, incluso en pacientes que han recibido más de 3 medicamentos previamente. No se reportaron efectos adversos severos durante los estudios. **Discusión.** La evidencia actual apunta a que la ketamina es útil para el manejo de la depresión bipolar, incluso cuando es resistente al tratamiento, es segura y puede tener cierto efecto antisuicida. Es necesario ampliar la evidencia existente.

Palabras Clave. Depresión Bipolar, Ketamina, Trastorno Afectivo Bipolar

ABSTRACT

Introduction. Although most distinctive clinical feature of bipolar disorder is pathologically elevated mood, this is often not the prevailing mood of the disease. The depressive phase of bipolar disorder or bipolar depression is more chronic, leads to further deterioration and represents an usual therapeutic challenge. At present, the pharmacological management of bipolar depression usually involves combinations of at least two different drugs, including mood stabilizers (lithium and anticonvulsants), atypical antipsychotics and antidepressants. The aim of this study is to evaluate the efficacy of ketamine in bipolar depression. **Methods.** Systematic review of papers that provide information about efficacy of ketamine in depressive phase of bipolar disorder. **Results.** Of the 147 preselected papers, two satisfied the selection criteria (n=33). Compared with placebo, ketamine has a rapid long-lasting antidepressant effect, even in patients who have received more than 3 medications previously. No severe adverse effects were reported. **Discussion.** Current evidence suggests that ketamine a) is useful in the treatment of bipolar depression, even if it is treatment-resistant, b) is safe and c) may have some antisuicidal effect. It is needed to extend the available evidence.

Keywords. Bipolar Depression, Ketamine, Bipolar Disorder

1. Introducción

El trastorno afectivo bipolar tiene una prevalencia de vida de que se aproxima al 1.3% en Colombia (1). A pesar del avance en las nuevas formas de tratamiento, el enfoque terapéutico de la fase depresiva del Trastorno Afectivo Bipolar (TAB) se ha orientado hacia el manejo de los síntomas maniformes, relegando la sintomatología depresiva a un segundo plano. Estos síntomas depresivos se han asociado con una gran alteración psicosocial, condicionando dificultades para el paciente y su entorno familiar, generando una discapacidad incluso mayor que la de los episodios maniformes.

Con el descubrimiento de los inhibidores de la monoaminoxidasa y los antidepresivos tricíclicos se ha revolucionado el tratamiento de los trastornos depresivos. En los últimos años han aparecido nuevos medicamentos con perfiles de seguridad más amplios, lo que ha permitido ampliar el cubrimiento a diferentes pacientes. Sin embargo, su uso se ha limitado en pacientes con depresión bipolar por el riesgo de generar inestabilidad de la enfermedad y causar episodios maníacos o hipomaníacos. De igual manera, los efectos deseados de estos medicamentos tardan en aparecer, conllevando pobre adherencia, deterioro clínico y, en el peor de los casos, suicidio. En la búsqueda de medicamentos que ejerzan una acción más rápida y eficaz, se ha postulado que los agentes que bloquean los receptores de N-metil-D-Aspartato (NMDA), a través de su acción antagonista de glutamato pueden ejercer un papel crucial en el tratamiento de la depresión.

De estos agentes es de especial interés la ketamina, por ser un medicamento ya conocido en el ámbito clínico y de fácil adquisición. En la última década se ha empezando a usar en el manejo de trastornos depresivos severos o resistentes al tratamiento, debido a que pueden reducir los síntomas en un lapso de 72 horas posterior a la infusión, con un relativo sostenimiento de los efectos por varios días (2). Partiendo de esto, se ha propuesto la ejecución de una revisión sistemática de la literatura cuyo fin es revisar los efectos de esta estrategia terapéutica a la luz de la evidencia disponible en depresión bipolar.

2. Planteamiento del Problema

La depresión es la forma de presentación más común del Trastorno Afectivo Bipolar (3). Su diagnóstico, por lo general tardío, es un verdadero reto clínico y, a pesar de un manejo adecuado y un seguimiento juicioso, la mayoría de los pacientes bipolares pasan hasta cuatro meses al año en esta fase de la enfermedad (4) y presentan síntomas subsindrómicos crónicos. La evidencia apunta a que es precisamente tal depresión, tanto clínica como subclínica, la que deteriora con mayor intensidad la funcionalidad del paciente en comparación con el polo maníaco o, incluso, la depresión mayor.

A pesar de la alta carga asociada de la depresión bipolar, las opciones farmacológicas para su manejo agudo continúan siendo limitadas. Se ha usado litio, lamotrigina, valproato, carbamazepina, antidepresivos, quetiapina, olanzapina y sus combinaciones, todas estas opciones con una evidencia no tan robusta. Teniendo en cuenta que la mayoría de los medicamentos aprobados para depresión actúan sólo sobre los sistemas monoaminérgicos cerebrales, el descubrimiento de los efectos antidepresivos de la ketamina mediados por los receptores glutamatérgicos abrió una interesante línea de investigación, más aún cuando hay evidencia que apoya una teoría glutamatérgica en el origen del TAB.

Sólo hasta hace poco más de una década se reportaron por vez primera los efectos antidepresivos de la Ketamina (5) luego de que un ensayo clínico aleatorizado (ECA) demostrara que una dosis subanestésica intravenosa única podría disminuir los síntomas depresivos en cuestión de horas. Sin embargo, las dificultades que atañen a la depresión bipolar como categoría diagnóstica y los pocos abordajes terapéuticos existentes en la actualidad no han permitido lograr un consenso que recomiende el uso de Ketamina en esta enfermedad. En este orden de ideas, a la luz de la evidencia actual ¿Es eficaz la ketamina en pacientes con depresión bipolar?

3. Pregunta de Investigación

Para la construcción de la pregunta de investigación, se empleó la estrategia “PICO”, así:

P	<i>Paciente o problema</i>	Población general de ambos géneros, sin distinción de raza, entre 18 y 65 años de edad, con diagnóstico de Depresión Bipolar.
I	<i>Intervención</i>	Tratamiento con Ketamina.
C	<i>Control o Comparación</i>	Placebo
O	<i>Resultado (Outcomes)</i>	Respuesta al tratamiento o Remisión clínica objetivada con escalas avaladas para Depresión, impacto en suicidabilidad y perfil de eventos adversos.

En este orden de ideas, el presente proyecto se desarrolla a partir de la pregunta:

¿ES EFICAZ LA KETAMINA EN PACIENTES CON DEPRESIÓN BIPOLAR?

4. Justificación

El Trastorno Afectivo Bipolar es una condición crónica y común que afecta entre el 0.5% (Trastorno Afectivo Bipolar Tipo II) y el 0.8% (Trastorno Afectivo Bipolar Tipo I) de la población adulta mundial y es la sexta causa mundial de años de vida ajustados por discapacidad, DALYs en personas en edad productiva. Tradicionalmente la enfermedad bipolar era vista como una sucesión de episodios depresivos y maníacos (o hipomaníacos), intercalados con períodos de eutimia, cuyo deterioro funcional era consecuencia de los síntomas maniformes. Hoy en día, por el contrario, se entiende que la mayoría de los pacientes presentan de manera persistente síntomas subsindrómicos a lo largo de la enfermedad, los cuales empeoran el curso y el pronóstico de la misma. La persistencia de tales síntomas es producto, sin duda, de un abordaje terapéutico aún ineficiente para esta fase de la enfermedad.

En comparación con la depresión unipolar, la fase depresiva del Trastorno Afectivo Bipolar conlleva una mayor carga al tener una edad de inicio más temprana, episodios más frecuentes y un mayor tiempo de enfermedad y, en comparación con los otros episodios del Trastorno Bipolar, la depresión se asocia con un mayor grado de disfuncionalidad (6).

Las comorbilidades psiquiátricas en pacientes con depresión bipolar son también comunes e incluyen trastornos de ansiedad, abuso de sustancias, trastornos alimentarios y Síndrome de Déficit de Atención e Hiperactividad. Además, los pacientes bipolares tienen tasas más altas y debuts más tempranos de enfermedades crónicas como migraña, hipertensión arterial, enfermedad ácido-péptica, diabetes, hepatitis C, lumbalgia y enfermedad pulmonar obstructiva crónica; lo cual se asocia con empeoramiento del curso de la enfermedad, reducción en las tasas de empleo, aumento de los años vividos con discapacidad y mayor uso de los servicios médicos. Asimismo, el riesgo suicida a lo largo de la vida en depresión bipolar es el más alto de todas las enfermedades (tanto mentales como orgánicas). (7)

En consecuencia, la carga económica de la enfermedad es elevada, causado en mayor parte por cuenta de los costes indirectos. Vieta alerta que es probable que en la realidad la carga de la depresión bipolar sea peor, ya que aún constituye una entidad nosológica poco conocida y por tanto, su frecuencia está subestimada. (8) Esto motiva el desarrollo de nuevos enfoques terapéuticos que limiten las complicaciones propias de la enfermedad, por lo que se hace necesario conocer la evidencia actual para medicamentos promisorios como la ketamina en cuanto a eficacia y rapidez de acción.

5. Marco Teórico

5.1. Diagnóstico de la Depresión Bipolar

La depresión es la forma de presentación más común del Trastorno Afectivo Bipolar (TAB), (3) un verdadero reto diagnóstico en cuanto presenta tantas semejanzas con la depresión unipolar, la distimia o los trastornos de personalidad. (8) De hecho, hasta el 40% de los pacientes bipolares son inadecuadamente diagnosticados como unipolares, con el subsecuente riesgo de empeoramiento (9) y refractariedad (10) por el uso de antidepresivos sin estabilizadores del ánimo. En este sentido, el diagnóstico de TAB suele realizarse tardíamente: los pacientes esperan, en promedio, diez años para recibir el tratamiento adecuado (11) y en promedio una de cada dos personas con TAB no ha sido aún diagnosticada (12).

No tanto los episodios depresivos como los maníacos son fundamentales para definir un TAB-I. Sin embargo, se requiere de por lo menos un episodio depresivo con historia de hipomanías para el diagnóstico del TAB-II, el cual pasa con frecuencia desapercibido pues la mayoría de los pacientes no consulta durante la fase hipomaníaca. El diagnóstico es más complejo en personas con temperamento hipertímico o ciclotímico en el contexto de, por ejemplo, una personalidad limítrofe. La depresión bipolar es, per se, compleja en su presentación clínica en la medida que está asociada con un amplio rango de síntomas afectivos, cognitivos y físicos (Tabla 1).

Tabla 1

Características clínicas de la depresión bipolar

<i>Afectivas</i>	<i>Cognitivas</i>	<i>Físicas</i>
Tristeza	Pobre autoestima	Alteraciones en el sueño
Apatía	Poca concentración	Cambios en el apetito
Anhedonia	Indecisión	Hipobulia
Irritabilidad	Ideación suicida	Disminución de la energía
Ansiedad	Culpa y autorreproche	Cambios en el peso

Post RM. The impact of Bipolar Depression. J Clin Psychiatry 2005; 66 (suppl 5): 5-10

Todas estas peculiaridades hacen que la naturaleza bipolar de una depresión sea difícil de establecer, en especial cuando el clínico está frente a un primer episodio, obligando a realizar un diagnóstico longitudinal de la enfermedad. Se necesita, entonces, experticia clínica, conocimiento de la fenomenología y entrenamiento en la evaluación de la personalidad. Los criterios diagnósticos DSM-IV-TR para episodio depresivo mayor aparecen en la Tabla 2.

En cuanto a la edad de aparición, la evidencia sugiere que aunque los síntomas depresivos subsindrómicos aparecen en etapas tempranas (alrededor de los 13 años), la enfermedad se manifiesta clínicamente unos años más tarde. Bellivier et al. definen tres subgrupos con cursos y desenlaces diferentes de acuerdo con la edad aparición del TAB: Inicio temprano, entre 16 y 19 años, inicio intermedio, entre 19 y 30 años (correspondiente a la mayoría de los casos) e inicio tardío, entre 30 y 49 años. (13)

Ahora bien, la concepción actual del espectro bipolar, según algunos expertos, resulta insuficiente como constructo diagnóstico. La distinción entre hipomanía, manía y normalidad actualmente se basa más que nada en la gravedad y duración de los síntomas y un ejemplo claro de las dificultades de este modelo es el de la hipomanía: el DSM-IV-TR exige que sea un mínimo de cuatro días para establecer el diagnóstico, aunque algunos autores apoyan que debería ser de tan sólo 48 horas, con lo cual pacientes con depresión unipolar (según es definida en la actualidad) pasarían a tener TAB-II (14). En efecto, la evidencia sugiere que entre el 25 y el 50% de los individuos con depresión mayor recurrente (especialmente aquellos con síntomas atípicos, inicio temprano o refractariedad al tratamiento) pueden cumplir criterios ampliados de TAB. (15) Los criterios diagnósticos DSM-IV-TR para TAB-I y II figuran en la Tabla 3 y 4, respectivamente.

A pesar de un manejo adecuado y un seguimiento juicioso, la mayoría de los pacientes bipolares pasan hasta un tercio del año con síntomas depresivos (4). Esta naturaleza predominantemente depresiva en el TAB es ampliamente aceptada en la actualidad tras varios años de seguimiento a varias cohortes alrededor del mundo. (16, 17)

Tabla 2

Criterios diagnósticos DSM-IV-TR de episodio depresivo mayor

<p>A Presencia de cinco (o más) de los siguientes síntomas durante un período de dos semanas, que representan un cambio respecto a la actividad previa; uno de los síntomas debe ser (1) estado de ánimo depresivo o (2) pérdida de interés o de la capacidad para el placer. Nota: No incluir los síntomas que son claramente debidos a enfermedad médica o las ideas delirantes o alucinaciones no congruentes con el estado de ánimo.</p> <ol style="list-style-type: none">1) Estado de ánimo depresivo la mayor parte del día, casi cada día según lo indica el propio sujeto (p. ej., se siente triste o vacío) o la observación realizada por otros (p. ej., llanto). Nota: en los niños y adolescentes el estado de ánimo puede ser irritable2) Disminución acusada del interés o de la capacidad para el placer en todas o casi todas las actividades, la mayor parte del día, casi cada día (según refiere el propio sujeto u observan los demás)3) Pérdida importante de peso sin hacer régimen o aumento de peso (p. ej., un cambio de más del 5% del peso corporal en 1 mes) o pérdida o aumento del apetito casi cada día. Nota: en niños hay que valorar el fracaso en lograr los aumentos de peso esperables4) Insomnio o hipersomnia casi cada día5) Agitación o enlentecimiento psicomotores casi cada día (observable por los demás, no meras sensaciones de inquietud o de estar enlentecido)6) Fatiga o pérdida de energía casi cada día7) Sentimientos de inutilidad o de culpa excesivos o inapropiados (que pueden ser delirantes) casi cada día (no los simples autorreproches o culpabilidad por el hecho de estar enfermo)8) Disminución de la capacidad para pensar o concentrarse o indecisión, casi cada día (ya sea una atribución subjetiva o una observación ajena)9) Pensamientos recurrentes de muerte (no sólo temor a la muerte), ideación suicida recurrente sin un plan específico o una tentativa de suicidio o un plan específico para suicidarse.
<p>B Los síntomas no cumplen los criterios para un episodio mixto.</p>
<p>C Los síntomas provocan malestar clínicamente significativo o deterioro social, laboral o de otras importantes de la actividad del individuo.</p>
<p>D Los síntomas no son debidos a los efectos fisiológicos directos de una sustancia (p. ej., una droga, un medicamento) o una enfermedad médica (p. ej., hipotiroidismo).</p>
<p>E Los síntomas no se explican mejor por la presencia de un duelo (p. ej., después de la pérdida de un ser querido), los síntomas persisten durante más de dos meses o se caracterizan por una acusada incapacidad funcional, preocupaciones mórbidas de inutilidad, ideación suicida, síntomas psicóticos o enlentecimiento psicomotor.</p>

López-Ibor JJ, Valdés M (Eds.) DSM-IV-TR Breviario Criterios Diagnósticos. Masson, 2004.

Tabla 3: Criterios diagnósticos DSM-IV-TR de TAB-I, episodio más reciente depresivo

A	Actualmente (o el más reciente) en un episodio depresivo mayor
B	Previamente se ha presentado al menos un episodio maníaco o un episodio mixto.
C	Los episodios afectivos en los Criterios A y B no se explican mejor por la presencia de un trastorno esquizoafectivo y no están superpuestos a una esquizofrenia, un trastorno esquizofreniforme, un trastorno delirante o un trastorno psicótico no especificado.
	Si se cumplen todos los criterios de un episodio depresivo mayor, especificar su estado clínico actual y/o los síntomas: Leve, moderado, grave sin síntomas psicóticos/grave con síntomas psicóticos; crónico; con síntomas catatónicos; con síntomas melancólicos; con síntomas atípicos; de inicio en el período postparto
	Si no se cumplen todos los criterios de un episodio depresivo mayor, especificar el estado clínico actual del trastorno bipolar I o los síntomas del episodio depresivo mayor más reciente: En remisión parcial, en remisión total; crónico; con síntomas catatónicos; con síntomas melancólicos; con síntomas atípicos; de inicio en el postparto
	Especificar: Especificaciones de curso longitudinal (con y sin recuperación interepisódica); con patrón estacional (sólo es aplicable al patrón de los episodios depresivos mayores); con ciclos rápidos

López-Ibor JJ, Valdés M (Eds.) DSM-IV-TR Breviario Criterios Diagnósticos. Masson, 2004.

Tabla 4: Criterios diagnósticos DSM-IV-TR de TAB-II

A	Presencia (o historia) de uno o más episodios depresivos mayores.
B	Presencia (o historia) de al menos un episodio hipomaníaco.
C	No ha habido ningún episodio maníaco ni un episodio mixto.
D	Los síntomas afectivos en los Criterios A y B no se explican mejor por la presencia de un trastorno esquizoafectivo y no están superpuestos a una esquizofrenia, un trastorno esquizofreniforme, un trastorno delirante o un trastorno psicótico no especificado.
E	Los síntomas provocan malestar clínicamente significativo o deterioro social/laboral o de otras áreas importantes de la actividad del individuo.
	Especificar el episodio actual o más reciente: Hipomaníaco: si el episodio actual (o más reciente) es un episodio hipomaníaco. Depresivo: si el episodio actual (o más reciente) es un episodio depresivo mayor.
	Si se cumplen todos los criterios de un episodio depresivo mayor, especificar su estado clínico actual y /o los síntomas: Leve, moderado, grave sin síntomas psicóticos/grave con síntomas psicóticos; crónico; con síntomas catatónicos; con síntomas melancólicos; con síntomas atípicos; de inicio en el período postparto
	Si no se cumplen todos los criterios del episodio hipomaníaco o depresivo mayor, especificar el estado clínico actual del trastorno bipolar II y /o los síntomas del episodio depresivo mayor más reciente (sólo si es el tipo más reciente de episodio afectivo): En remisión parcial; en remisión total; crónico; con síntomas catatónicos; con síntomas melancólicos; con síntomas atípicos; de inicio en el postparto
	Especificar: Especificaciones de curso longitudinal (con y sin recuperación interepisódica); con patrón estacional (sólo es aplicable al patrón de los episodios depresivos mayores); con ciclos rápidos

López-Ibor JJ, Valdés M (Eds.) DSM-IV-TR Breviario Criterios Diagnósticos. Masson, 2004.

5.2. *¿Qué diferencia la depresión bipolar de la unipolar?*

Con respecto a la sintomatología, la fase depresiva del TAB comparada con la depresión unipolar se acompaña con frecuencia de un predominio de la apatía sobre la tristeza, de la inhibición psicomotriz sobre la ansiedad y de la hipersomnía sobre el insomnio (18). En efecto Forty et al. (19) han comparado 593 bipolares con 443 depresivos y han encontrado que los primeros suelen presentar más síntomas psicóticos, variabilidad afectiva diurna e hipersomnía durante su fase depresiva, así como un mayor número de episodios depresivos de corta duración.

En contraste con sólo la mitad de los pacientes unipolares, aproximadamente un 90% de los episodios depresivos bipolares se manifiesta con síntomas atípicos, como hipersomnía, hiperorexia, hiperfagia, incremento de peso, reactividad del estado de ánimo e hipersensibilidad al rechazo interpersonal (20). Benazzi ha señalado que particularmente la fase depresiva del TAB-II presenta más síntomas atípicos que la depresión unipolar (21).

Otros autores han asociado la depresión bipolar con mayor labilidad emocional (22) y con síntomas mixtos (23), dados por irritabilidad, disforia persistente, agitación psicomotora, inquietud, sensación de fatiga, taquipsiquia, cogniciones negativas, ideación autoagresiva, aumento del deseo sexual y ansiedad. (24)

Los pacientes bipolares durante su fase depresiva tienen una mayor probabilidad de desarrollar síntomas psicóticos que los pacientes con Trastorno Depresivo Mayor (TDM) (25). Los delirios suelen presentarse de manera más frecuente en los pacientes bipolares Tipo I que en los Tipo II, por lo general con un contenido congruente con el estado de ánimo. (11)

Por otra parte, en pacientes con depresión bipolar parece haber una mayor incidencia de episodios postparto (26), de un patrón estacional (27), comorbilidad con abuso de sustancias y de inducción de sintomatología maniforme al recibir antidepresivos (28). La depresión bipolar suele tener historia familiar de TAB, (29) inicio más brusco y temprano y

episodios más breves y recurrentes. Aunque también pueden aparecer cierta inquietud psicomotriz o agitación (30), parece que el enlentecimiento psicomotor es mayor y más persistente en la depresión bipolar que en la monopolar (31).

5.3. Instrumentos psicométricos para evaluación de la depresión

El uso sistemático de escalas de evaluación de los síntomas depresivos en pacientes bipolares puede ser útil para confirmar el diagnóstico, cuantificar la gravedad del episodio, monitorizar la respuesta al tratamiento y, toda vez que los síntomas depresivos son los que tienen un mayor impacto negativo en la vida de los pacientes con TAB, tener una idea del curso y pronóstico de la enfermedad. En efecto, la evaluación de la fase depresiva ha sido la que mayor atención ha recibido, por lo que la experiencia en el uso de escalas es superior para esta fase de la enfermedad.

Varias escalas han sido empleadas tanto en la práctica clínica como en la investigación experimental, siendo las más usadas la Escala de evaluación de depresión de Montgomery-Asberg, el Inventario de Depresión de Beck y la Escala de Melancolía Bech-Rafaelsen. Sin embargo, la escala de evaluación de depresión de Hamilton (HRSD o HAM-D) se considera el patrón de oro por su fiabilidad y validez. (32)

Se administra siguiendo una entrevista semiestructurada que tarda unos 30 minutos y evalúa los síntomas psicológicos y somáticos del paciente en la última semana. Originalmente la HAM-D constaba de 17 ítems; la aplicación de los últimos cuatro ítems del HAMD-21 depende del clínico ya que la severidad de los síntomas está validada para las primeras 17 preguntas (33). Muller et al. (34) sugirieron el uso de los siguientes puntos de corte: De 0 a 7, sin depresión o recuperado; de 8 a 15, depresión leve; de 16 a 27, depresión moderada y más de 27, depresión grave. Generalmente se utiliza el punto de corte 18 como criterio de inclusión en los ensayos clínicos de antidepresivos (pacientes con suficientes síntomas depresivos como para requerir tratamiento).

Extrapolando los criterios usualmente empleados en depresión unipolar, en TAB se entiende como *Respuesta al Tratamiento* una disminución mayor o igual al 50% de la puntuación inicial de la escala, *Respuesta Parcial* como una disminución entre el 25 y el 49% y *No Respuesta* como una reducción de menos del 25% (35). Se acepta el punto de corte 7 como indicador de *Remisión Clínica* (36), pero dada la presencia de síntomas subclínicos durante todas las fases de la enfermedad bipolar, algunos autores afirman que tal concepto debería definirse con puntuaciones aún más bajas en las escalas que reflejen una *Remisión Completa* de la sintomatología.

La Escala de Montgomery y Asberg para depresión (MADRS), por su parte, es una escala de 10 ítems diseñada a finales de los años 70 para evaluar los efectos de los antidepresivos tricíclicos. (37) Desde su publicación original, no ha sido actualizada o modificada y está enfocada sólo en los aspectos psicológicos de la depresión, lo que no permite explorar los síntomas neurovegetativos de la enfermedad.

Al igual que el HAM-D, esta escala es administrada por el clínico, con la diferencia de ser unidimensional, lo cual le otorga una alta Consistencia Interna (0.95). (38) De acuerdo con la publicación original, un puntaje mayor de 30 o 35 indica depresión severa mientras que un puntaje menor a 10 indica remisión de la sintomatología. (39)

5.4. Carga de la depresión bipolar

El TAB es una condición crónica y común que afecta aproximadamente al 0.8% (TAB-I) y al 0.5% (TAB-II) de la población adulta mundial. (40) En Colombia (41) la prevalencia de vida para TAB-I es del 1.3% y para TAB-II del 0.3%. La Organización Mundial de la Salud estimó que para 1990 el TAB era la sexta causa mundial de DALYs en personas entre 15 y 44 años. (42)

Tradicionalmente la enfermedad bipolar era vista como una sucesión de episodios depresivos y maníacos (o hipomaníacos), intercalados con períodos de eutimia. Hoy en día, por el contrario, se entiende que la mayoría de los pacientes presentan de manera

persistente síntomas subsindrómicos a lo largo de la enfermedad, los cuales empeoran su curso y pronóstico. Según Altshuler et al. (43) y de Arce et al. (44), tales pacientes con patrón depresivo subclínico persistente muestran un deterioro funcional entre 3 y 6 veces más marcado que aquellos sin síntomas subsindrómicos; la persistencia de tales síntomas es producto, sin duda, de un abordaje terapéutico aún ineficiente para esta fase de la enfermedad.

En comparación con la depresión unipolar, la fase depresiva del TAB conlleva una mayor carga al tener una edad de inicio más temprana, episodios más frecuentes y un mayor tiempo de enfermedad (30) y, en comparación con los otros episodios del Trastorno Bipolar, la depresión se asocia con un mayor grado de disfuncionalidad (9). En este sentido, tras un seguimiento prospectivo de 15 años a pacientes con trastornos del ánimo, Golrberg y Harrow encontraron que los síntomas depresivos (tanto sindrómicos como subsindrómicos) estaban más asociados con un peor desenlace global, una mayor discapacidad laboral y una mayor disfuncionalidad en los pacientes bipolares que en los unipolares. (45)

En un trabajo llevado a cabo por Frye et al. (46) (n=1167) se evidenció que los antidepresivos resultaron ser los medicamentos psicotrópicos más usados en pacientes bipolares un año antes de ser diagnosticados y que estos pacientes tenían, en general, una mayor tasa de consultas a hospitales psiquiátricos y servicios de urgencias.

Las comorbilidades psiquiátricas en pacientes con depresión bipolar son comunes e incluyen trastornos de ansiedad (Trastorno por Estrés Postraumático, Trastorno Obsesivo-Compulsivo, Trastorno por Crisis de Pánico, fobia social), trastornos por abuso de sustancias, trastornos alimentarios y Síndrome de Déficit de Atención e Hiperactividad. (47) Además, los pacientes bipolares tienen tasas más altas (48) y debuts más tempranos (49) de enfermedades crónicas como migraña, hipertensión arterial, enfermedad ácido-péptica, diabetes, hepatitis C, lumbalgia y EPOC, lo cual se asocia con empeoramiento del curso de la enfermedad, reducción en las tasas de empleo y mayor uso de los servicios médicos.

Asimismo, el riesgo suicida a lo largo de la vida en depresión bipolar es el más alto de todas las enfermedades (tanto mentales como orgánicas). (10) En 2011, los pacientes con TAB que acudieron por suicidabilidad a una clínica privada de Bucaramanga (50), presentaron mayor riesgo suicida que pacientes similares con TDM u otros diagnósticos, además de tener una edad menor, farmacodependencia, alta impulsividad y pobre red de apoyo familiar.

En consecuencia, la carga económica de la enfermedad es elevada. En los Estados Unidos, por ejemplo, el costo del TAB a lo largo de la vida de los pacientes nacidos a partir de 1998 se estima en 24 billones de dólares, en un rango que va desde los US \$11.720 por persona para aquellos con un único episodio maníaco hasta los US \$624.785 dólares por persona para pacientes crónicos que no responden al tratamiento. (51) En Australia el TAB conlleva a un exceso de 380 millones de dólares del presupuesto anual para salud. (52) Los costos anuales atribuibles al TAB en el Reino Unido, por su parte, se estimaron para 2000 en 2 billones de libras esterlinas, con un impresionante 86% correspondiente a costos indirectos. (53)

5.5. Tratamiento actual de la depresión bipolar

A pesar de la alta carga asociada con la depresión bipolar, las opciones farmacológicas para su manejo agudo continúan siendo limitadas. Se ha usado litio, lamotrigina, valproato, carbamazepina, antidepresivos (aprobados para el tratamiento de TDM) y sus combinaciones (54); desde el 2003 también se emplean quetiapina en monoterapia (55) o en combinación (56) y olanzapina en combinación con fluoxetina. (57)

5.5.1. Antidepresivos

Aunque en general se acepta el uso de antidepresivos (AD) para, al menos, los casos severos de depresión bipolar, la evidencia disponible para su uso no es aún tan robusta como en la depresión unipolar. (58) En general, los ensayos clínicos sólo incluyen pacientes con depresión unipolar y los pocos estudios con AD que incluyen pacientes bipolares, no hacen un análisis por subgrupos al respecto.

Parte de la evidencia para el uso de antidepresivos en depresión bipolar proviene de un análisis retrospectivo (n=2032) en el que no se encontró diferencia significativa en la respuesta a AD (en su mayoría tricíclicos) entre bipolares y unipolares, ni cambios en la respuesta final tras el uso concomitante de estabilizadores del ánimo (especialmente litio). (59) Los trabajos iniciales mostraron eficacia principalmente para la imipramina y fluoxetina (60), pero los más recientes han descrito que la paroxetina (61) y el bupropión (62) tienen una eficacia similar o superior que la imipramina o la desipramina.

En efecto, en un meta-análisis Cochrane que evaluó 12 ensayos clínicos (n=1088), los autores concluyeron que los AD son efectivos en el tratamiento a corto plazo para depresión bipolar, pero no se podía recomendar su uso de mantenimiento por la escasa evidencia en comparación con la depresión unipolar y los efectos adversos que su uso podría traer en TAB. (63)

Entre los efectos adversos que traería su uso en depresión bipolar es de destacar el viraje a manía, de lo cual se han descrito tasas por encima del 70% al usar AD en monoterapia (Tricíclicos – ATC e inhibidores de la Monoamino Oxidasa – IMAO) (64, 65). Los Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina – ISRS, tienen tasas de viraje menores que los ATC e IMAO (66) y según algunos autores, tal riesgo puede ser disminuido (mas no eliminado) con el uso concomitante de estabilizadores del ánimo (67).

Aunque aún no hay consenso aún en cuanto a si el viraje es realmente inducido por los medicamentos o está relacionado con el curso natural de la enfermedad, en caso de usar AD los expertos recomiendan mantener como segunda línea los duales y tricíclicos por su alto riesgo de viraje, particularmente en mujeres, pacientes con TAB-I e historia de manía inducida por antidepresivos. (68)

Otro punto controversial en el uso de antidepresivos en TAB es la duración del tratamiento. Algunas guías de tratamiento recomiendan que se suspendan entre 2 y 6 meses luego de la remisión de los síntomas depresivos (69). Como tal suspensión podría aumentar el riesgo de recaída a depresión (70) o viraje a manía (71), la discusión continúa abierta.

En sus guías más recientes para el empleo de AD en TAB, la Sociedad Internacional para los Trastornos Bipolares (ISBD) (72) sugiere que el tratamiento coadyuvante con antidepresivos podría usarse en caso de respuesta previa y debería evitarse en casos de episodio depresivo bipolar de tipo I que presenten 2 síntomas maníacos nucleares asociados, agitación psicomotora o ciclación rápida. También recomienda que se contemple la terapia de mantenimiento con antidepresivos adyuvantes en caso de recaída depresiva tras interrupción del tratamiento antidepresivo y sugiere evitar monoterapia con antidepresivos.

5.5.2. Moduladores del afecto

Aunque los estudios iniciales con litio mostraron efectividad antidepresiva superior al placebo y aún mayor en bipolares que en unipolares (5, 73), la respuesta a este medicamento para depresión bipolar aguda es, en la clínica, modesta. El efecto antisuicida, aunque bien establecido (74), tarda entre 6 y 8 semanas en aparecer (75), por lo que es probable que el uso de litio en depresión bipolar no sea siempre suficiente en pacientes con síntomas moderados a severos. Sus efectos adversos y su estrecho margen terapéutico también podrían disminuir la adherencia al tratamiento y hay alguna evidencia de que la suspensión abrupta de litio puede inducir recaídas y que el tratamiento a largo plazo puede empeorar los síntomas depresivos (76).

Igualmente, en un principio se recomendó el uso de Lamotrigina como primera línea en depresión bipolar, pero los estudios posteriores han demostrado que en realidad tiene mayor efectividad en la terapia de mantenimiento (6) que en el manejo agudo. Para ácido valpróico la evidencia es aún limitada y para carbamazepina, aunque limitada también, la evidencia sugiere que tiene un peor perfil de efectos adversos. (77)

5.5.3. Antipsicóticos Atípicos

Hace menos de 10 años dos antipsicóticos fueron aprobados para el tratamiento agudo de manía: la olanzapina y la quetiapina. Estos medicamentos también muestran actividad antidepresiva potente sin desestabilizar el ánimo, lo que los hace potenciales moduladores

del afecto. En la figura 1 Yatham et al. (78) exponen los receptores probablemente implicados en la acción de los antipsicóticos atípicos y los ISRS en depresión bipolar.

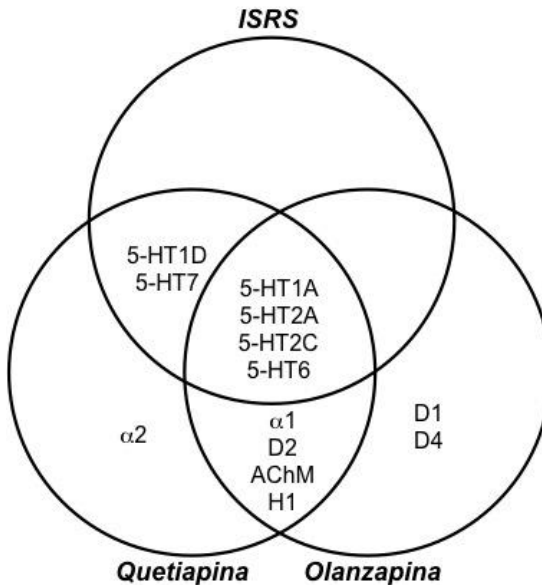


Figura 1: Receptores probablemente implicados en la acción antidepresiva en TAB de ISRS, olanzapina y quetiapina (Tomado de: Yatham LN, Goldtein JM, Vieta E, et al. Atypical antypsichotics in Bipolar Depression: Potential mechanisms of action. J Clin Psychiatry 2005; 66 (Suppl 5): 40-48)

5-HT: Receptor de serotonina, α: Receptor adrenérgico, D: Receptor de Dopamina, AChM: Receptor Muscarínico, H: Receptor de Histamina

En este sentido, entre todos los antipsicóticos, la monoterapia con quetiapina está recomendada por todas las guías como manejo de primera línea. Aunque la monoterapia con olanzapina también está sugerida, su combinación con antidepresivos (especialmente fluoxetina) es la estrategia más recomendada. Los otros antipsicóticos no están recomendados como manejo de primera línea a menos de que exista sintomatología psicótica.

5.5.4. Terapia Electroconvulsiva

Es un tratamiento no farmacológico efectivo para depresión bipolar que puede alcanzar iguales o mejores tasas de respuesta que las opciones farmacológicas (79) y cuyo uso se recomienda para pacientes con depresión severa o psicótica con alto riesgo suicida (80),

refractarios al tratamiento (81), embarazadas (82) y pacientes que no toleren la medicación (83). Está definida como un tratamiento de segunda línea en todas las guías de manejo. (84)

5.5.5. Guías de manejo

En la actualidad hay discrepancias entre lo que recomiendan las agencias reguladoras, los datos de los ensayos clínicos y lo que ocurre en la práctica clínica diaria: el manejo en esta patología es más cercano a lo que dicta la experticia clínica y la experiencia previa. Las guías actuales para el manejo agudo de la Depresión Bipolar están resumidas en la Tabla 5.

Aunque los antidepresivos son los medicamentos más prescritos, la evidencia sólo apoya el uso de fluoxetina en combinación con olanzapina. Algunas guías recomiendan el uso de ISRS o Bupropión en combinación con eutimizantes como agentes de primera línea. Entre los moduladores del afecto, el uso de litio o lamotrigina está ampliamente recomendado como elección de primera línea, pero ambos tienen poca efectividad en episodios agudos. Entre los antipsicóticos atípicos, quetiapina (y en menor medida olanzapina) se recomiendan en monoterapia o como coadyuvantes en la mayoría de las guías. Armodafinil, pramipexol, ketamina y lurasidona son propuestas más recientes que aún están en estudio. Para el tratamiento a largo plazo del TAB las guías no recomiendan el uso de antidepresivos como terapia de mantenimiento. Litio, lamotrigina, valproato, olanzapina, quetiapina y aripiprazol son las opciones de mantenimiento recomendadas de primera línea, además de un enfoque psicoterapéutico eficiente en todas las fases de la enfermedad. (11)

Para efectos prácticos, en la clínica estaremos en frente de dos posibles escenarios (85): Ante un paciente con depresión *de novo* y que, por ende, no ha tomado eutimizante alguno, caso en que está indicado el manejo con quetiapina u olanzapina (carbamazepina y lamotrigina pueden ser alternativas útiles) asociados a un antidepresivo por un corto período de tiempo. En el otro escenario, si un paciente está siendo tratado con un modulador del afecto adecuadamente (buena adherencia a una dosis apropiada), la asociación con lamotrigina puede ser una buena opción; no hay evidencia suficiente aún para un beneficio adicional de los AD en este caso.

Tabla 5
Resumen de las guías para el manejo agudo de la depresión bipolar

GUÍAS	WFSBP	CANMAT + ISBD	BAP	ICG	NICE	Catalanas
PRIMERA LÍNEA	QTP; +QTP; OLZ; COF; LMT + Li	<u>TAB-I</u> : Li; LMT; QTP; Li + VPA; Li/VPA/OLZ + ISRS; Li/VPA + BPP <u>TAB-II</u> : QTP	<u>Severo</u> : TEC <u>Moderado</u> : QTP; LMT; Li; VPA; AD (no ATC) + Li/DVP; +AA (sólo en TAB-I) <u>Menos severo</u> : QTP; LMT <u>Sin manía</u> : AD	<u>TAB-I</u> : Li; LMT; QTP <u>TAB-II</u> : Sin drogas	AM + ISRS; Li/AC + QTP; +LMT <u>Si hay psicosis</u> : +AA (QTP, OLZ, RSP)	QTP LMT
SEGUNDA LÍNEA	Li; CBZ; LMT; Li/VPA + Ads; AAs; TEC	QTP + ISRS; DVP; LUR; Li/VPA + LMT; Li/VPA + LUR; +MDF <u>TAB-I</u> : Li; LMT; VPA <u>TAB-II</u> : Li/VPA + AD; AA + AD; Li + VPA	+ATC; TEC	<u>TAB-I</u> : OLZ; COF; +LMT; QTP <u>Otros (3ª Línea)</u> : AD Monot.	+LMT; +QTP; +OLZ; +Li; Cambiar AD a MTZ o VLF	FLU; Li; OLZ
NO RECOMENDADO	AD Monot	GBP; ARP; ZIP; +ZIP; +LEV		ARP	VPA; CBZ; LMT; GBP; AD Monot.	IMI

± Añadir, AA Antipsicótico Atípico, AC Anticonvulsivante, AD Antidepresivo, AD Monot Antidepresivo en Monoterapia, AM Antimaníaco, ARP Aripiprazol, ATC Antidepresivos Tricíclicos, BAP British Assoc. For Psychopharmacology, BPP Bupropión, CANMAT + ISBD Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments and International Soc. for Bipolar Disorders, CBZ Carbamazepina, COF Combinación Olanzapina-Fluoxetina, DVP Divalproato, FLU Fluoxetina, GBP Gabapentina, ICG International Consensus Group on the Evidence-based Pharmacologic Treatment of Bipolar I and II Depression, IMI Imipramina, ISRS Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina, LEV Levetiracetam, Li Litio, LMT Lamotrigina, LUR Lurasidona, MDF Modafinil, MTZ Mirtazapina, NICE National Institute for Health and Clinical Excellence, OLZ Olanzapina, PMP Pramipexol, QTP Quetiapina, RSP Risperidona, SER Sertralina, TAB Trastorno Afectivo Bipolar, TEC Terapia Electro-convulsiva, VLV Venlafaxina, VPA Valproato, WFSBP World Federation of Societies of Biological Psychiatry, ZIP Ziprasidona

Vieta E, Valentí M. Pharmacological Management of Bipolar Depression: Acute Treatment, Maintenance, and Prophylaxis. J Clin Psychiatry 2013; 27: 515-529

5.6. *Ketamina en depresión*

Teniendo en cuenta que la mayoría de los medicamentos aprobados para depresión actúan sólo sobre los sistemas monoaminérgicos cerebrales, el descubrimiento de los efectos antidepresivos de la ketamina mediados por los receptores glutamatérgicos abrió una interesante línea de investigación de nuevos abordajes terapéuticos en bipolaridad.

El glutamato es el neurotransmisor excitatorio más abundante en el cerebro. Actúa en un modelo tripartita que incluye tanto neuronas pre y post-sinápticas como células gliales (86) de manera que se previene la excitotoxicidad secundaria a la sobre-exposición a altos niveles de glutamato. Este aminoácido actúa tanto en receptores acoplados a proteína G como en receptores ligados a canales iónicos, estos últimos de tres tipos: NMDA, AMPA y Kainato. (87)

La ketamina es el antagonista NMDA más potente que existe y ejerce sus funciones acoplándose al sitio de unión a la fenciclidina (PCP) y a un segundo sitio del receptor que disminuye la apertura del canal de calcio. (88) Además, tiene algunos efectos estimulantes sobre los receptores opioides, dopaminérgicos, noradrenérgicos, serotoninérgicos y muscarínicos. (89) En la neurona presináptica, la Ketamina per se promueve la liberación de glutamato.

Dado que el bloqueo de los receptores NMDA obliga a que el glutamato actúe preferiblemente sobre los receptores AMPA, se ha sugerido que una relación AMPA/NMDA elevada en las vías corticales sería el responsable de su efecto antidepresivo. (90) En mamíferos, el tráfico de los receptores AMPA entre los compartimientos intracelulares parece estar relacionado con la plasticidad sináptica (91), por lo que estos efectos junto a los cambios a largo plazo de los antidepresivos habituales (ISRS, por ejemplo) podrían traer modificaciones sinápticas en las vías alteradas en depresión. (92)

En la actualidad hay evidencia, especialmente de tipo experimental, que apoya una teoría

glutamatérgica en el origen del TAB. En general se han evidenciado alteraciones en los niveles de glutamato en plasma, suero y Líquido cefalorraquídeo de estos individuos (93). Niveles elevados de glutamato (con subsecuente excitotoxicidad) han sido descritos tanto en estudios post-mórtem (94) como imagenológicos (95).

Otros estudios han demostrado que entre los medicamentos empleados en la actualidad algunos tienen efectos sobre el sistema glutamatérgico cerebral. El tratamiento crónico con litio, por ejemplo, aumenta la recaptación de glutamato, disminuyendo el riesgo de excitotoxicidad (96), la lamotrigina limita la liberación de glutamato vía canales de sodio voltaje-dependientes pre-sinápticos (97) y promueve un *up-regulation* de receptores AMPA post-sináptico (98) y los antidepresivos duales e ISRS conllevan a un *downregulation* en los receptores NMDA y activan la expresión de canales AMPA (99).

La ketamina, sintetizada a mediados de los sesenta como un anestésico disociativo más seguro que la fenciclidina en cuanto a los síntomas psicóticos (100), tiene conocidas propiedades amnésicas, anestésicas y analgésicas. Está aprobada por la FDA como coadyuvante en anestesia general y sedación quirúrgica (101) y por el INVIMA como inductor de la anestesia y anestésico para procedimientos diagnósticos o quirúrgicos de corta duración (102). La dosis endovenosa usualmente empleada es de 1 a 3 mg/kg y tiene una semivida de entre 2 y 3 horas (103).

Los efectos adversos de este medicamento están generalmente relacionados con la dosis y la vía de administración, llegando a presentarse hasta en el 40% de los pacientes que reciben ketamina en infusión subcutánea continua. A dosis subanestésicas, las reacciones adversas más frecuentes son los efectos psicotomiméticos (euforia, disfasia, embotamiento afectivo, enlentecimiento psicomotor, sueños vívidos, pesadillas, hipoprosexia, amnesia, juicio desviado, alteraciones sensorio-perceptivas y de la imagen corporal), el delirium, las alteraciones visuales y auditivas (vértigo, diplopía, visión borrosa, nistagmus, hipoacusia), los fenómenos disautonómicos (hipertensión, taquicardia, sialorrea, náusea, emesis) y los efectos locales de la inyección (105).

Aunque los efectos conductuales de la administración de ketamina en dosis subanestésicas son reconocidos hace ya varios años (106), hace poco más de una década se reportaron por vez primera sus efectos antidepresivos (7) luego de que un ensayo clínico aleatorizado demostrara que una dosis subanestésica intravenosa única podría disminuir los síntomas depresivos en cuestión de horas. En comparación, la combinación Olanzapina/Fluoxetina inicia su efecto antidepresivo tras siete días de tratamiento (107).

Al tener un mecanismo de acción diferente a los tratamientos actuales, tomó especial interés su estudio en pacientes resistentes al tratamiento. Efectivamente, el segundo ECA se realizó en esta población (incluso algunos pacientes resistentes a TEC) (8), encontrando también una respuesta rápida, aunque transitoria, para ketamina endovenosa (EV).

Estos datos dan lugar a un interrogante principal, en nuestra línea de trabajo: A la luz de la evidencia actual ¿Es efectiva la ketamina para el manejo de pacientes con depresión bipolar? Y a partir de allí se pueden formular otras preguntas para las cuales aún no hay evidencia suficiente (108) como, por ejemplo ¿Cuánto tiempo se mantiene la respuesta a ketamina? ¿Se puede predecir qué pacientes responderán a ketamina? ¿Es efectiva en pacientes suicidas? ¿Sería la mejor opción en anestesia para TEC?

6. Objetivos

6.1. *Objetivo general*

Determinar la eficacia de la ketamina en el manejo de los síntomas depresivos de pacientes con Trastorno Afectivo Bipolar en comparación con placebo a través de una revisión sistemática de la literatura.

6.2. *Objetivos específicos*

- Caracterizar la población con Depresión Bipolar susceptible de recibir manejo con ketamina.
- Comparar la eficacia de la ketamina con respecto al placebo para el manejo de la Depresión Bipolar, teniendo en cuenta disminución de síntomas medido por medio de escalas avaladas.
- Describir los diferentes esquemas de tratamiento con ketamina y compararlos en relación a la eficacia en la disminución de los síntomas depresivos.
- Describir efectos adversos que se pueden presentar en pacientes depresión bipolar que reciben tratamiento con Ketamina
- Comparar la rapidez del efecto antidepresivo de Ketamina en comparación con placebo.
- Conocer la duración del efecto antidepresivo de Ketamina en pacientes con depresión bipolar.

7. Metodología

7.1. Tipo y diseño general del estudio

7.1.1. *Tipo de estudio*: Revisión sistemática de la literatura.

7.1.2. *Tipo de estudios incluidos*: Ensayos clínicos aleatorizados

7.1.3. *Tipos de participantes*: Se incluyeron estudios con pacientes entre 18 y 65 años, con diagnóstico de Trastorno Afectivo Bipolar, que reciban tratamiento con Ketamina para los síntomas afectivos durante su fase depresiva.

7.2. Formulación de hipótesis

7.2.1. *Hipótesis nula*: La ketamina no es efectiva durante la fase depresiva del Trastorno Afectivo Bipolar.

7.2.2. *Hipótesis alterna*: La ketamina es efectiva durante la fase depresiva del Trastorno Afectivo Bipolar.

7.3. Fase 1: Búsqueda de artículos

7.3.1. Términos de búsqueda

Los descriptores MeSH (*Medical Subject Headings*) y EMTREE que se emplearon en la búsqueda fueron “*Bipolar Disorder*” y “*Ketamine*”. Los términos DECS (Descriptores en Ciencias de la Salud) usados fueron: “*Bipolar disorder*”, “*Trastorno Bipolar*”, “*Trastorno Bipolar*”, “*Ketamina*”, “*Ketamine*”. Asimismo se utilizaron los términos de texto libres (palabras clave) sinónimos: “*Bipolar Depression*”, “*Depression, Bipolar*”, “*Depresión Bipolar*” y “*Depressão Bipolar*”.

7.3.2. Sintaxis de búsqueda

Se combinaron los descriptores MeSH, DECS y EMTREE usando el operador booleano “AND” como se observa en las Tablas 6 y 7. Se emplearon como límites de búsqueda *Clinical Trial*, *Systematic Review* y *Meta-Analysis*, excepto en SpringerLink.

Tabla 6

Sintaxis de búsqueda, términos MeSH

	MeSH	Operador Booleano	MeSH
1	Bipolar Disorder	AND	Ketamine
2	Depression, Bipolar	AND	Ketamine

Tabla 7

Sintaxis de búsqueda, términos Emtree

	EMTREE	Operador Booleano	EMTREE
1	Bipolar Disorder	AND	Ketamine
2	Depression, Bipolar	AND	Ketamine

Tabla 8

Sintaxis de búsqueda, términos DECS

	DECS	Operador Booleano	DECS
1	Bipolar Disorder	AND	Ketamine
2	Trastorno Bipolar	AND	Ketamina
3	Trastorno Bipolar	AND	Ketamina
4	Depression, Bipolar	AND	Ketamine
5	Depresión Bipolar	AND	Ketamina
6	Depressão Bipolar	AND	Ketamina

7.3.3. Período de publicación e idioma

El intervalo de tiempo utilizado para la búsqueda fue el comprendido entre 2000 y 2013. No se restringieron los resultados por idioma.

7.3.4. Fuentes de información

Las bases de datos primarias utilizadas fueron: *PubMed*, *EMBASE*, *SpringerLink*, *PsycINFO*, *PsycNET*, *EBSCOhost*, *Cochrane Library*, *Cochrane Depression, Anxiety and Neurosis Group* y *Lilacs*. Las Bases de datos de ensayos clínicos *The Cochrane Central*

Register of Controlled Trials y *ClinicalTrials.gov* y las bases de datos de revisiones sistemáticas: *Database of Abstracts and Reviews of Effectiveness* (DARE), *Base de datos Cochrane de Revisiones Sistemáticas* (CDSR) y *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD).

7.3.5. Otras herramientas para la búsqueda

Se realizó una búsqueda en bola de nieve a partir de las referencias bibliográficas de los artículos más relevantes.

7.3.6. Búsqueda de literatura gris

Se realizó búsqueda de literatura gris con el fin de disminuir el sesgo de publicación, las bases de datos utilizadas para este fin fueron: *OpenGrey*, *PsycEXTRA*, *National Technical Information Service* y *CINAHL*.

7.4. Fase 2: Recolección de información y selección de artículos

7.4.1. Búsqueda y selección de estudios

Se realizó una búsqueda por parte de tres revisores independientes para identificar los artículos candidatos a evaluación. En primer lugar se revisaron los títulos y resúmenes arrojados por la búsqueda en cada base de datos. Los artículos cuyos títulos o resúmenes no fueron relevantes no ingresaron al estudio y fueron excluidos en esta parte del proceso. Los artículos que pasaron esta fase, fueron leídos en su totalidad de manera independiente por los mismos tres revisores con el fin de definir su inclusión definitiva en la revisión de acuerdo con los criterios de selección expuestos en la Tabla 8. Hubo acuerdo entre los revisores para definir la inclusión de los estudios.

7.4.2. Tipo de intervención

Tratamiento con Ketamina, en combinación con otros fármacos, a cualquier dosis y durante cualquier período.

7.4.3. Tipo de comparación: Ketamina versus placebo

Tabla 9

Criterios de selección de artículos

CRITERIOS DE INCLUSIÓN
Ensayo clínico aleatorizado (ECA)
ECA que incluya pacientes diagnosticados con Fase Depresiva de Trastorno Afectivo Bipolar al cumplir los criterios diagnósticos DSM-IV-TR, DSM5 o CIE-10.
ECA que evalúe la eficacia de Ketamina para el control de los síntomas depresivos del Trastorno Afectivo Bipolar.
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN
ECA con un diseño metodológico deficiente, definido este último como un puntaje en la escala Jadad menor a 3.

7.4.4. Tipo de enmascaramiento

En este aspecto se incluyeron:

- ECA simple ciego, en el que la intervención se oculta o a los participantes o a los investigadores o a los patrocinadores.
- ECA doble ciego, en el que dos de las categorías anteriores desconocen la asignación de la intervención
- ECA triple ciego, en el que se mantiene blindada la asignación a las tres categorías hasta una determinada etapa del estudio.

7.4.5. Tipo de medidas de resultado

Mejoría de los síntomas depresivos medidos con una disminución del HAM-D o el MADRS de al menos el 50% con respecto a la sintomatología al ingreso del estudio.

7.5 Fase 3. Evaluación de la calidad de los estudios

Cada estudio candidato para la revisión final fue leído por los investigadores para verificar su calidad según los Criterios de Jadad (Anexo No. 2). Se aceptaron para su ingreso aquellos estudios que puntuaran al menos 3 de un puntaje total de 5.

7.6. Fase 4: Lectura crítica y análisis de resultados

Se realizó una lectura crítica a los artículos que cumplieron a cabalidad los criterios de inclusión. Se diseñó un instrumento ad hoc para la extracción sistemática de los datos de los estudios seleccionados que facilitó su análisis (Anexo 1), el cual incluyó:

- *Título;*
- *Primer autor,* correspondiente al apellido del mismo;
- *País y año de publicación;*
- *Número de referencia,* para facilitar una eventual revisión posterior del artículo completo;
- *Métodos,* donde se debe especificar el enmascaramiento, el tipo de intervención, el tipo de Comparación, el tipo de Medida de Resultados y el tiempo de seguimiento;
- *Participantes,* donde se debe aclarar sus características, los criterios empleados para su diagnóstico y el tamaño total de la muestra;
- *Medidas de resultados;*
- *Intervenciones,* donde debe anotarse el número de sujetos asignados a cada grupo y las dosis empleadas;
- *Resultados;*
- *Conclusiones;*
- *Puntaje total de la escala de Jadad,* la cual está adjunta como parte de este instrumento; y
- *Anotaciones,* correspondientes a otros aspectos que a parecer del revisor sean de importancia y no hayan sido previamente explicitados.

Según la clasificación de la *US Agency for Healthcare Research and Quality* (Tabla 9), por los criterios de selección definidos la totalidad de los artículos incluidos en esta revisión tuvo un nivel de evidencia 1b.

Tabla 10: Niveles de evidencia según la AHRQ

Ia	Evidencia obtenida de un meta-análisis de ensayos clínicos aleatorizados y controlados
----	--

Ib	Evidencia obtenida de por lo menos un ensayo clínico aleatorizado y controlado
IIa	Evidencia obtenida de al menos un estudio bien diseñado, controlado, pero sin aleatorización
IIb	Evidencia científica obtenida de al menos un estudio bien diseñado cuasi experimental
III	Evidencia obtenida de estudios bien diseñados, descriptivos no experimentales como estudios comparativos, de correlación o de casos y controles
IV	Evidencia obtenida de informes de comités de expertos, opiniones o experiencias clínicas de autoridades en la materia

Blanco JH, Maya JM. Fundamentos de Salud Pública: Epidemiología básica y principios de investigación. CIB 2ª Ed. Medellín, 2012.

7.7. Fase 5: Elaboración del informe final

Luego de la obtención de los datos y tras el análisis de los mismos, se procedió a la realización del informe final escrito. Tal informe fue resumido y estructurado como artículo para su posterior publicación en eventos y/o revistas científicas del área.

7.8. Control de sesgos

En este estudio, estuvo dado por el cumplimiento de los criterios de selección, la realización del proceso por parte de tres revisores independientes y la inclusión de herramientas de búsqueda que incluyeran literatura gris y datos aún no publicados

7.9. Consideraciones éticas

Este proyecto cumplió con los requisitos y normas establecidas en el Comité de Ética en Investigación de la Universidad del Rosario, la Declaración de Helsinki en su revisión de 2000 y las Normas Éticas Internacionales para Investigaciones Biomédicas de la Organización Mundial de la Salud de 1996. Dado que este estudio tiene un carácter meramente documental, corresponde a una investigación sin riesgo según lo define el artículo 11 de la Resolución No. 008430, emanada del Ministerio de Salud el 4 de Octubre de 1993,

“Son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquellos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas,

fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: revisión de historias clínicas, entrevistas, cuestionarios y otros en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta.”

7.10. Conflictos de interés

Ninguno que declarar por parte de los investigadores.

8. Cronograma

		2013					
		M	J	J	A	S	O
F0	Elaboración de la pregunta de investigación						
	Revisión del estado del arte						
F1	Búsqueda de artículos						
F2	Recolección de información y selección de artículos						
F3	Evaluación de la calidad de los estudios						
F4	Lectura crítica y análisis de resultados						
F5	Elaboración del informe final						

9. Presupuesto

<i>Concepto</i>	<i>Valor Unitario</i>	<i>Cantidad</i>	<i>Valor Total</i>
Cartucho para impresora	\$70.000	2	\$140.000
Resma de papel tamaño carta	\$8.000	2	\$16.000
Encuadernación	\$4.000	2	\$8.000
CD	\$2.000	1	\$2.000
		<i>TOTAL</i>	\$166.000

10. Resultados

La búsqueda inicial arrojó 224 artículos, de los cuales quedaron 147 tras excluir las referencias repetidas en las bases de datos (Anexo 3). En SpringerLink, a diferencia de las otras bases de datos no es posible discriminar la posibilidad de resultados en el proceso de Búsqueda Avanzada, por lo que arrojó múltiples resultados irrelevantes para los objetivos de la revisión.

Posteriormente se realizó una revisión de títulos, pre-seleccionando 59 artículos tras excluir 2 estudios en población pediátrica, 21 estudios preclínicos y 69 artículos con títulos no relevantes. Tras revisar sus resúmenes, fueron excluidos 54 artículos más, discriminados entre 5 artículos con pacientes monopares, 5 reportes de caso, 3 cuyo objetivo incluía la eficacia de Ketamina en Terapia Electroconvulsiva, una revisión sistemática y 40 revisiones de literatura. Los cinco artículos restantes fueron objeto de una revisión completa (Anexo 4), tras lo cual se seleccionaron finalmente 2 artículos para la revisión sistemática.

No hubo discrepancia tras la lectura crítica y selección de artículos por parte de los investigadores. En la literatura gris no se encontraron referencias y en las bases de datos de ensayos clínicos los estudios sobre Ketamina en Depresión Bipolar se encontraban todos en fases preclínicas. El proceso de selección está diagramado en la Figura 2.

10.1. Características generales de los pacientes incluidos

Fueron incluidos dos trabajos para la revisión final: “*A Randomized Add-on Trial of an N-methyl-D-aspartate Antagonist in Treatment-Resistant Bipolar Depression*”, publicado por Diazgranados et al. en 2010 (109) y “*Replication of Ketamine’s Antidepressant Efficacy in Bipolar Depression: A Randomized Controlled Add-On Trial*”, publicado en 2012 por Zárate et al. (110) El primero contó con 18 pacientes en total, el 66.6% de los cuales (12) correspondía a mujeres, mientras que en el segundo estudio la muestra estaba conformada por 15 pacientes, de los cuales 8 eran mujeres (53.3%). En la Tabla 10 están descritas las características demográficas y clínicas de los pacientes incluidos en la Revisión.

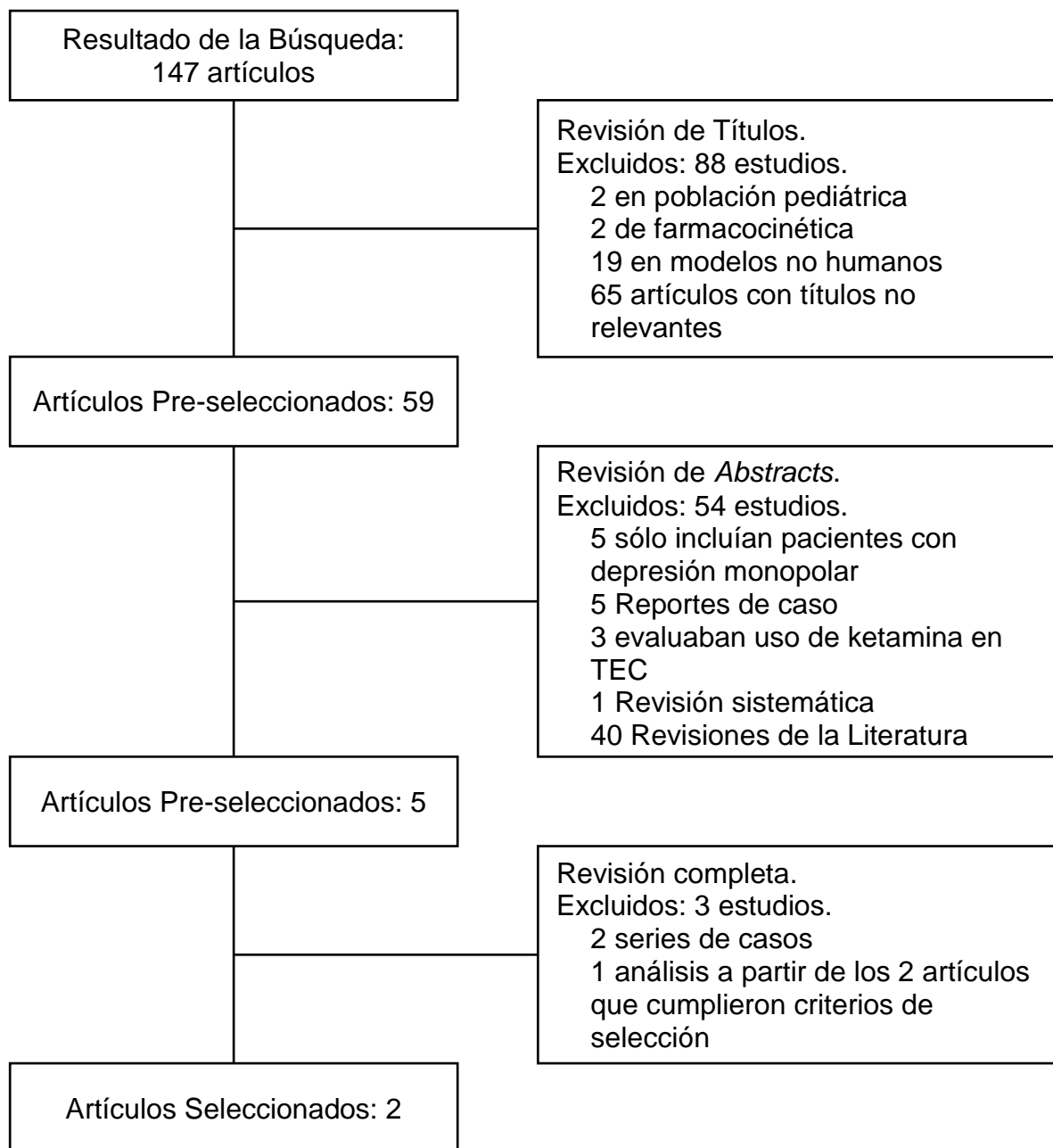


Figura 2: Proceso de selección de artículos

Los pacientes del estudio de Diazgranados et al. tenían una edad promedio de 47.9 años (Desviación Estándar, DE=13.1), llevaban 27.6 años con la enfermedad (DE=11.2) y 15.1 meses con el episodio depresivo actual (DE=13.3). En promedio ya habían recibido 3 moduladores del afecto (DE=1.8) antes de ingresar al estudio. La mayoría (94%) de estos pacientes estaban cesantes, tenían historia familiar de trastornos afectivos (94%) y abuso o dependencia de alcohol (56%). El 44% de los pacientes tenían TAB-I y el 56% restante, TAB-II.

Tabla 11

Características demográficas y clínicas de los pacientes incluidos

	<i>Diazgranados et al.</i>	<i>Zárate et al.</i>	<i>Total</i>
<i>CARACTERÍSTICA</i>	<i>PROMEDIO</i>	<i>PROMEDIO</i>	<i>PROMEDIO</i>
Edad (años)	47.9	46.7	47.3
Duración de la enfermedad (años)	27.6	30.6	29.1
Duración del episodio depresivo (meses)	15.1	20.9	18
Número de psicotrópicos previos	3.0	3.7	3.3
<i>CARACTERÍSTICA</i>	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>
Sexo (femenino)	12 (66.6)	8 (53.3)	20 (60.6)
Desempleo	17 (94.4)	12 (80)	29 (87.8)
Historia familiar			
Trastornos del ánimo	17 (94.4)	13 (86.6)	30 (90.9)
Abuso/Dependencia alcohol	10 (55.5)	11 (73.3)	21 (63.6)
Historia personal			
Intento suicida	9 (50)	6 (40)	15 (45.4)
Abuso sexual	7 (38.8)	2 (13.3)	9 (27.2)
Abuso/Dependencia alcohol	8 (44.4)	9 (60)	17 (51.5)
Abuso/Dependencia SPA	9 (50)	6 (40)	15 (45.4)
Trastorno ansiedad	6 (33.3)	11 (73.3)	17 (51.5)
Subtipo de TAB			
TAB-I	8 (44.4)	9 (60)	17 (51.5)
TAB-II	10 (55.5)	6 (40)	16 (48.4)
Modulador del ánimo durante el estudio			
Litio	10 (55.5)	11 (73.3)	21 (63.6)
Valproato	8 (44.4)	4 (26.6)	12 (36.3)

En el estudio de Zárate et al., por su parte, los pacientes ingresaron con 46.7 años en promedio (DE=10.4), con 30.6 años de enfermedad (DE=11.2) y un episodio depresivo de 20.9 meses de duración (DE=27.6) para el cual habían recibido más de 3 moduladores del afecto (3.7, DE=1.5). El 87% de los pacientes tenía historia familiar de trastornos del afecto

y el 73% de abuso de alcohol. Nueve de los 15 pacientes tenían TAB-I, los 6 restantes tenían TAB-II.

10.2. Comparación de las intervenciones

Dado que el estudio de Zárate et al. es una replicación del trabajo previamente publicado por Diazgranados et al., ambos comparten el mismo diseño: un ensayo clínico aleatorizado (ECA) doble ciego que comparó Placebo (solución salina isotónica) con Ketamina IV a una dosis de 0,5 mg/kg administrada en 40 minutos combinada con Litio o Ácido Valpróico. A todos los participantes se les administró Ketamina y Placebo (excepto a quienes abandonaron el estudio) en orden distinto, en dos infusiones separadas 2 semanas entre sí.

Los autores evaluaron el efecto antidepresivo con las escalas MADRS y HAMD-17, junto a la escala autoadministrada BDI y la Escala Visual Análoga (VAS); los efectos adversos fueron evaluados por medio de la HARS (*Hamilton Anxiety Rating Scale* para síntomas ansiosos), el BPRS (*Brief Psychiatric Rating Scale*), la Clinician Administered Dissociative Scale (para síntomas disociativos) y la YMRS (*Young Mania Rating Scale* para síntomas maniformes). Los pacientes fueron evaluados a los 40, 80, 110 y 230 minutos, 1, 2, 3, 7, 10 y 14 días postinfusión.

10.3. Efecto antidepresivo

En ambos estudios se hizo un análisis según intención de tratar; los resultados finales están resumidos en la Tabla 11. Según los resultados de Diazgranados et al., a los 40 minutos de la administración de ketamina, 9 de los 16 pacientes había respondido y 2 (13%) había presentado remisión de los síntomas. Al primer día post-infusión, el 44% (7 de 16) había respondido y el 31% (5 de 16) había presentado remisión. En algún momento del estudio, el 71% de los sujetos respondió a Ketamina y el 6% a Placebo. La mejoría de los síntomas se mantuvo significativa hasta el tercer día post-infusión.

El estudio de Zárate mostró, en general, hallazgos similares a los previamente reportados.

El mayor tamaño del efecto se evidenció a los 40 minutos ya que el 64% de los pacientes que recibió Ketamina respondió a este punto, mientras que el 50% respondió a los 230 minutos y el 43% al día 1 post-infusión. La remisión sintomática se logró a los 40 minutos en el 7%, a los 230 minutos en el 36% y a las 24 horas post-infusión en el 29%. Mientras que ninguno de los pacientes mejoró con placebo, en algún punto del estudio el 79% de los sujetos respondió a Ketamina, evidenciándose una mejoría en todos los ítems del MADRS excepto insomnio y apetito. Al igual que en el estudio de Diazgranados et al., el tipo de modulador del afecto usado concomitantemente no modificó la respuesta. En la Figura 3 se observa el promedio de puntajes del MADRS en cada punto de evaluación para ambos estudios.

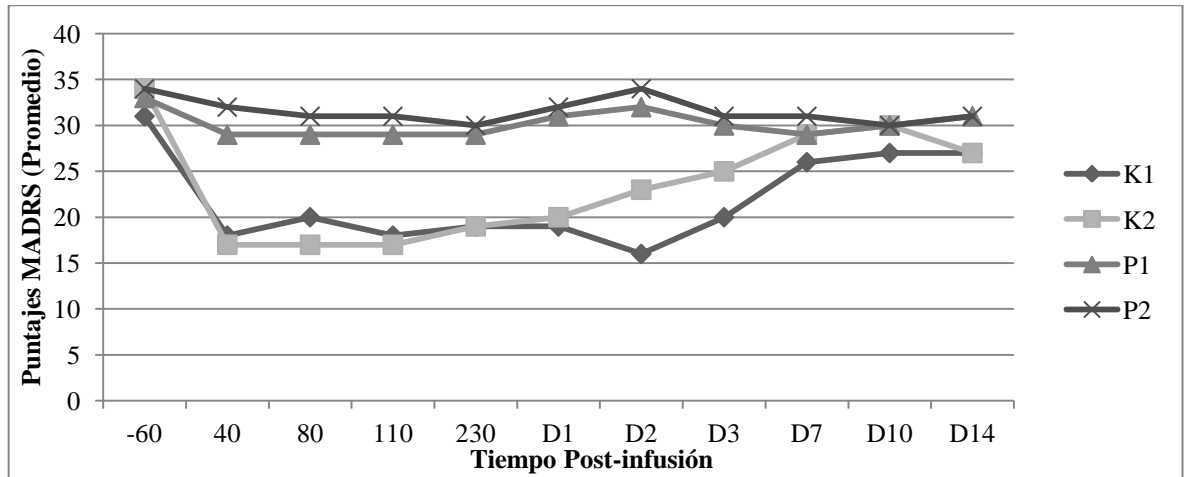


Figura 3: Puntajes promedio en el MADRS durante el período de observación

K1: Grupo tratado con Ketamina, Diazgranados et al., K2: Grupo tratado con Ketamina, Zárata et al., P1: Grupo tratado con Placebo, Diazgranados et al., P2: Grupo tratado con Placebo, Zárata et al., MADRS: Montgomery-Asberg Depression Rating Scale.

10.4. Impacto en suicidabilidad

Diazgranados et al. afirman que el ítem de ideación suicida no cambió significativamente en su estudio; de hecho, debieron excluir a un paciente con historia de intentos suicidas por empeoramiento de tal ideación tras la administración de Ketamina. Por el contrario, Zárata et al. informan que en sus pacientes encontraron una disminución importante en la ideación suicida que inició a los 40 minutos y se mantuvo hasta por 3 días.

Tabla 12
Resultados de los estudios incluidos

Referencia	<i>Díazgranados et al.</i>	<i>Zárate et al.</i>
N	18 pacientes	15 pacientes
Paciente tipo	Mujer de 47.9 años desempleada, con 27.6 años de TAB, 15.1 meses de síntomas depresivos y 3 medicamentos psicotrópicos previos.	Mujer de 46.7 años desempleada, con 30.6 años de TAB, 20.9 meses de síntomas depresivos y 3.7 medicamentos psicotrópicos previos.
Dosis de ketamina	0.5 mg/kg diluido en SSN hasta alcanzar 50 cc, administrado por bomba de infusión en 40 minutos.	0.5 mg/kg diluido en SSN hasta alcanzar 50 cc, administrado por bomba de infusión en 40 minutos.
Dosis de Placebo	SSN 0.9% 50 cc	SSN 0.9% 50 cc
Efectos adversos	No se presentaron efectos adversos severos durante el estudio. Ketamina o Placebo (>10%): Mareos, enlentecimiento psicomotor, compromiso cognitivo, ansiedad, náusea, vértigo, visión borrosa y cefalea. Ketamina (<10%): síntomas disociativos autolimitados, boca seca, taquicardia e hipertensión.	No se presentaron efectos adversos severos durante el estudio. Ketamina o Placebo (> 10%): Mareos, enlentecimiento psicomotor, compromiso cognitivo, ansiedad, náuseas, vértigo, visión borrosa y cefalea. Ketamina o Placebo (<10%) de quienes recibieron ketamina o placebo: cefalea, vértigo, sedación, despertar temprano, insomnio de conciliación. Ketamina (<10%): boca seca, vértigo, insomnio de conciliación, flatulencias. Placebo (<10%): Irritabilidad, mialgias y artralgias.
Mejoría a los 40 minutos	56% de los pacientes (d=0.52; IC95% 0.28-0.76)	64% de los pacientes (d=0.89, IC95% 0.61–1.16)
Mejoría al primer día	44% de los pacientes (d=0.67; IC95% 0.42-0.91)	43% de los pacientes (d=0.70, IC95% 0.42–0.98)
Mejoría en cualquier momento	71% de los pacientes	79% de los pacientes
Mayor tamaño del efecto	2° día (d=0.80; IC95% 0.55-1.04)	40 min (d=0.89, IC95% 0.61–1.16)
Duración del efecto	3 días (p < 0.001)	3 días (p < 0.001)
Efecto antisuicida	No.	Sí (p < 0.01) con un inicio y duración concomitante a los síntomas depresivos

10.5. Perfil de efectos adversos

Ni Diazgranados et al. ni Zárate et al. reportaron efectos adversos severos durante el estudio. Por encima del 10% de los pacientes presentó mareos, vértigo, náuseas, aletargamiento, deterioro cognitivo, temor, ansiedad, visión borrosa y cefalea durante la infusión. Menos del 10% de los pacientes manifestó síntomas disociativos (especialmente durante la infusión y autolimitados), despersonalización o desrealización, boca seca, taquicardia e hipertensión (estas últimas de pocos minutos de duración y autolimitadas). Aunque no hubo elevaciones significativas en los síntomas maniformes en ninguno de los dos estudios, en el ECA de Diazgranados et al. estos sí descendieron progresivamente desde los puntajes obtenidos en el minuto 80 hasta los del segundo día postinfusión en la YMRS.

11. Discusión

La depresión bipolar es una condición compleja; sin embargo, el impulso que recientemente se ha dado a su comprensión, ha permitido la realización de múltiples estudios para comprender su etiología y su manejo. En este sentido, la evaluación de la efectividad de la ketamina en depresión bipolar ha dado lugar a la publicación de dos artículos en los últimos cinco años con resultados prometedores.

Aunque la búsqueda inicial arrojó un amplio número de referencias, tras la lectura concienzuda se hizo evidente que muchos correspondían a simples coincidencias en los términos de búsqueda, pero no tenían relación alguna con los objetivos del estudio. Incluso algunos de los que tenían alguna relación con el objetivo central del estudio, tenían diseños metodológicos que impedían su inclusión, particularmente series de casos y comunicaciones anecdóticas sin ninguna estandarización. Los estudios de Diazgranados et al. y Zárata et al., incluidos en la actual revisión, aportaron una muestra total de 33 pacientes, siendo la mayoría mujeres con una edad promedio de 47.3 años, 29 de los cuales habían padecido TAB. La relación de pacientes TAB-I vs. TAB-II era cercana a 1:1.

En promedio, los pacientes habían pasado los últimos 18 meses con un episodio depresivo, para el cual habían recibido al menos tres medicamentos incluidos un modulador del ánimo, un antipsicótico y un antidepresivo. Aunque no es explicitado en ninguno de los dos artículos, tal esquema terapéutico es sugestivo de depresiones bipolares resistentes al tratamiento de acuerdo con la definición de Glitin (111), abriendo una puerta para el uso de Ketamina en pacientes con depresión bipolar resistente al tratamiento.

En efecto, tal aspecto requiere de amplio estudio, más aún cuando la depresión bipolar es, según algunos autores, una enfermedad resistente al tratamiento per se. (112) Ya en depresión unipolar hay evidencia que recomienda el uso de Ketamina en pacientes resistentes al tratamiento, (2) incluido un estudio publicado por el mismo equipo de autores de los estudios seleccionados para la actual revisión (8).

Dado el conocido patrón hereditario del TAB no es de extrañar que nueve de cada diez pacientes tuviera antecedente familiar de Trastornos del ánimo, pero se hace llamativo que más de la mitad de los mismos tenían historia familiar de abuso o dependencia de alcohol. Este aspecto fue abordado en profundidad en un artículo posterior (112) en el cual se hacía un análisis de ambas muestras y evaluaban la respuesta a Ketamina de acuerdo con los antecedentes de alcoholismo en la familia. Según los autores, la historia familiar de dependencia al alcohol podría predecir la respuesta a Ketamina en pacientes con depresión bipolar resistente, ya que los pacientes con historia familiar de alcoholismo tuvieron descensos más significativos en los puntajes del MADRS ($p=0.02$; $d=0.19$, Intervalo de Confianza 95%, IC95%: 0,02-0,37).

Los resultados actuales permiten confirmar la rápida y duradera acción antidepressiva de una dosis subanestésica única vía endovenosa de Ketamina en pacientes bipolares. En ambos estudios los síntomas depresivos mejoraron a partir de los primeros 40 minutos hasta el tercer día post-infusión ($p<0.001$ en ambos estudios), alcanzando el máximo tamaño del efecto a los 40 minutos postinfusión según Zárate et al. ($d=0.89$, IC 95% = 0.61–1.16) y al segundo día según Diazgranados et al. ($d=0.80$; IC 95% = 0.55-1.04). En algún punto del período de observación, entre el 71% y el 79% de los pacientes mejoró con el uso de ketamina, mejoría que en ninguno de los dos estudios fue explicada por el uso concomitante de Litio o Valproato.

En cualquier punto del estudio entre el 71 y el 79% de los participantes presentó mejoría antidepressiva con Ketamina, lo cual es similar a las tasas de respuesta de antidepressivos duales e ISRS (70%, aproximadamente) (113). Por otro lado, la rapidez de respuesta antidepressiva de la Ketamina es de resaltar, empezando a los 40 minutos de la administración y perdurando hasta tres días post-infusión. En contraste, un meta-análisis de 76 ECA doble ciego encontró que el 60% de la respuesta a los antidepressivos en depresión mayor se presentó en las primeras dos semanas y que la mitad de los pacientes que respondieron en un ciclo de 6 semanas ya habían mejorado en esas dos semanas iniciales (114). Posteriormente, otro meta-análisis efectuado con ISRS sugirió que la respuesta terapéutica es mayor en la primera semana, con una disminución gradual del tamaño del

efecto tras varias semanas de tratamiento (115). Así, aunque los estudios actuales no estén diseñados para conocer la rapidez del inicio del efecto antidepresivo (116), a la luz de los conocimientos actuales la ketamina se comportaría como el medicamento con respuesta antidepresiva más temprana.

Tras la administración de Ketamina poco más del 10% de los pacientes desarrolló efectos adversos leves como mareos, visión borrosa o cefalea. Los síntomas disociativos se presentaron en menos del 10% de los casos, siendo cortos, autolimitados y más frecuentes durante el proceso de administración del medicamento. En ambos estudios la ketamina no resultó promover el viraje a manía y mejoró, al menos en el estudio de Zárata et al., la ideación suicida concomitantemente con los síntomas depresivos.

En este orden de ideas y con la evidencia existente, Ketamina parece ser un medicamento eficaz para la depresión bipolar en cuanto mejora la sintomatología, disminuye la ideación suicida, con las ventajas de poseer un efecto rápido y duradero y tener un perfil de efectos adversos benigno. No obstante, las limitaciones y debilidades más marcadas de esta revisión son: el pequeño número de artículos incluidos, por lo que es necesario continuar estudios en esta línea que permitan arrojar conclusiones robustas en cuanto a sus recomendaciones de uso, además de que estos dos estudios fueron realizados en Norteamérica, por lo que la extrapolación a población latinoamericana y, particularmente, colombiana, es limitada. Sugerimos, entonces, que los resultados aquí planteados sean tomados con cautela y contextualizados.

12. Conclusiones

- Una dosis subanestésica única vía endovenosa de Ketamina tiene un efecto antidepresivo rápido y duradero en pacientes bipolares.
- A la luz de la evidencia actual, la Ketamina es útil incluso en pacientes con depresión bipolar resistente.
- Uno de los estudios demostró que la Ketamina disminuye la ideación suicida.
- La dosis recomendada de Ketamina es de 0.5 mg/kg diluida en Solución Salina al 0.9% y administrada en infusión continua endovenosa por 40 minutos.
- Según la evidencia clínica obtenida en la actual revisión, los efectos adversos asociados a Ketamina que se presentan con mayor frecuencia son de carácter leve y limitados al período de infusión.

13. Recomendaciones

- ***Para futuros estudios:***

Es necesario continuar realizando estudios en esta línea para ampliar la evidencia existente y obtener resultados en población latinoamericana que permitan una extrapolación más adecuada.

En este sentido, se debe ampliar el número de ensayos clínicos para brindar recomendaciones acertadas en cuanto al uso de Ketamina en depresión bipolar.

Se recomienda continuar estudiando el efecto antisuicida de la Ketamina en este grupo de pacientes.

Se sugiere evaluar el comportamiento de los síntomas psicóticos en pacientes con depresión bipolar severa con síntomas psicóticos previos.

- ***Para la práctica clínica***

En el contexto de la evidencia actual, la Ketamina puede ser empleada con precaución en pacientes seleccionados de acuerdo con las características de los sujetos incluidos en la revisión actual: Paciente adulto, sin otras comorbilidades, con fase depresiva mayor a 18 meses y que hubiera recibido al menos 3 medicamentos previos sin respuesta.

No es recomendable el uso de Ketamina en pacientes con historia de abuso o dependencia a esta sustancia.

Se debe mantener una vigilancia estrecha durante el período de infusión del medicamento con especial atención a la aparición de síntomas disociativos.

En pacientes bipolares que vengán recibiendo Valproato o Litio, tal medicación no debe ser suspendida durante el tratamiento con ketamina. En caso de estar usando otro modulador del afecto, se sugiere cambiar a cualquiera de estas dos opciones.

14. Referencias Bibliográficas

1. Gonzalez N, Gonzalez MF, Villegas F, Gonzalez J, Pacheco M. Guía de Práctica Clínica sobre el manejo del Trastorno Afectivo Bipolar. Hospital Universitario San Ignacio, 2009.
2. van het Rot M, Collins KA, Murrough JW, et al. Safety and efficacy of repeated-dose intravenous ketamine for treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry*. 2010; 67: 139–145.
3. Judd LL, Akiskal HS, Schetter PJ, Coryell W, Endicott J, Maser JD, et al. A prospective investigation of the natural history of the long-term weekly symptomatic status of bipolar II disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 261-269
4. Post RM, Denicoff KD, Leverich GS, et al. Morbidity in 258 bipolar outpatients followed for 1 year with daily prospective ratings on the NIMH life chart method. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 680-90.
5. Berman RM, Cappiello A, Anand A, et al. Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. *Biol Psychiatry* 2000; 47: 351–354
6. Calabrese JR, Hirschfeld RMA, Frye MA, et al. Impact of depressive symptoms compared with manic symptoms in bipolar disorder: results of a US community-based sample. *Journal of Clinical Psychiatry* 2004; 65: 1499-1504
7. Woods SW. The economic burden of bipolar disease. *J Clin Psychiatry* 2000; 61 (Supple 13): 38-41
8. Vieta E, Nivoli A, Murru A, Castro P, Sánchez-Moreno J, Martínez-Arán A. Nuevas guías de práctica clínica para la depresión bipolar. *Euromedicine*, 2009. 1ª Ed.
9. Ghaemi SN, Boiman EE, Goodwin FK. Diagnosing bipolar disorder and the effect of antidepressants: a naturalistic study. *J Clin Psychiatry* 2000; 61: 804-808
10. Swann AC, Bowden CL, Calabrese JR, Dilsaver SC, Morris DD. Mania: differential effects of previous depressive and manic episodes on response to treatment. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 2000; 101: 444-451.
11. Suppes T, Leverich GS, Keck PE, Nolen WA, Denicoff KD, Altshuler LL, et al. The Stanley Foundation Bipolar Treatment Outcome Network. II. Demographics and illness characteristics of the first 261 patients. *J Affect Disord* 2001; 67: 45-59
12. Lish JD, Dime-Meenan S, Whybrow PC, et al. The National Depressive and Manic-Depressive Association (DMDA) survey of bipolar members. *J Affect Disord* 1994; 31: 281-294

13. Bellivier F, Golmard JL, Rietschel M et al. Age at onset in bipolar I affective disorder: further evidence for three subgroups. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 999–1001.
14. Angst J, Sellaro R. Historical perspectives and natural history of bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2000; 48: 445-457
15. Angst J. The bipolar spectrum *British Journal of Psychiatry* 2007; 190: 189-191
16. Judd LL, Akiskal HS. Depressive episodes and symptoms dominate the longitudinal course of bipolar disorder. *Curr Psychiatry Rep.* 2003; 5: 417-8.
17. Paykel ES, Abbott R, Morriss R, et al. Sub-syndromal and syndromal symptoms in the longitudinal course of bipolar disorder. *Br J Psychiatry* 2006; 189: 118-23.
18. Vieta E, Colom F, Martínez-Aran A, Benabarre A, Gasto C. Personality disorders in bipolar II patients. *J Nerv Ment Dis* 1999; 187: 245-248
19. Forty L, Smith D, Jones L, et al. Clinical differences between bipolar and unipolar depression. *British Journal of Psychiatry* 2008; 192: 388-389
20. Hantouche EG Akiskal HS. Bipolar II vs. Unipolar depression: psychopathologic differentiation by dimensional measures. *J Affect Disord* 2005; 84: 127-132
21. Benazzi F, Rihmer Z. Sensitivity and specificity of DSM-IV atypical features for bipolar II disorder diagnosis. *Psychiatry Res* 2000; 93: 257-262
22. Akiskal HS, Maser JD, Zeller PJ, Endicott J, Coryell W, Keller M, et al. Switching from 'unipolar' to bipolar II. An 11-year prospective study of clinical and temperamental predictors in 559 patients. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52: 114-123
23. Benazzi F, Akiskal HS. Delineating bipolar II mixed states in the Ravenna-San Diego collaborative study: the relative prevalence and diagnostic significance of hypomanic features during major depressive episodes. *J Affect Disord* 2000; 67: 115-122
24. Akiskal HS. Classification, diagnosis and boundaries of bipolar disorders: a review in *Bipolar Disorders*. WPA series evidence and experience in psychiatry. Mah M, Akiskal HS, López-Ibor JJ, Sartorius N, eds. Chichester: John Wiley and Sons, Ltd; 2002.
25. Leyton F, Barrera A. El diagnóstico diferencial entre la depresión bipolar y la depresión monopolar en la práctica clínica. *Rev Med Chile* 2010; 138: 773-779
26. Freeman M, Keck PE, McElroy SL. Postpartum Depression with bipolar disorder. *American Journal of Psychiatry* 2001; 158: 652

27. Bowden CL. Strategies to reduce misdiagnosis of bipolar depression. *Psychiat Serv* 2001; 52: 51-55
28. Thase ME. Bipolar depression. Issues in diagnosis and treatment. *Harv Rev Psychiatry* 2005; 13: 257-271
29. Bowdenn CL. Treatment options for bipolar depression. *J Clin Psychiatry* 2005; 66 (Suppl 1): 3-6
30. Benazzi F. DEpression with racing thoughts. *Psychiatry Res* 2003; 120: 273-282
31. Mitchell PB, Wilhelm K, Parker G, Austin MP, Rutgers P, Malhi GS. The clinical features of bipolar depression: a comparison with matched major depressive disorder patients. *J Clin Psychiatry* 2001; 62- 212-216
32. Bagby RM, Ryder AG, Schuller DR, Marshall MB. The HAmilton Depression Rating Scale: Has the gold standard become a lead weight? *Am J Psychiatry* 2004; 161: 2163-2177
33. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960; 23: 56-62
34. Muller MK, Szegedi A, Wetzel H, Benkert O. Moderate and severe depression. Gradations for the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale. *J Affect Disord* 2000; 60: 137-140
35. Shelton R. Management of major depressive disorders following failure of antidepressant treatment. *Primary Psychiatry* 2006; 12: 73-82
36. Zimmerman MP, Chelminski I. Is the cut-off to define remission on the Hamilton Rating Scale for Depression too high? *J Nerv Ment Dis* 2005; 193: 170-175
37. Montgomery SA, Asberg M: A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry* 1979; 134:382-9
38. Galinowski A, Lehert P: Structural validity of MADRS during antidepressant treatment. *Int Clin Psychopharmacol* 1995; 10:157-61
39. Cusin C, Yang H, Yeung A, Fava M. Rating Scales for Depression. En: Baer L, Blaus MA (eds.), *Handbook of Clinical Rating Scales and Assessment in Psychiatry and Mental Health*, Humana Press, 1^a Ed, 2009.
40. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder (revision). *Am J Psychiatry*. 2002; 159(4Suppl): 1-50.

41. Toro-Greiffenstein R, Yepes LE, Téllez-Vargas JE. Fundamentos de Medicina: Psiquiatría. CIB, 4ª Ed. Medellín, 2004.
42. Murray CJL, López AD. The global burden of Disease. World Health Organization. Cambridge, Mass: Harvard University Press, 1996.
43. Altshuler LL, Post RM, Black DO, et al. Subsyndromal depressive symptoms are associated with functional impairment in patients with bipolar disorder: results of a large, multisite study. *J Clin Psychiatry* 2006; 67: 1551-60.
44. de Arce R, Jiménez Arriero, Rodríguez-Calvin JL, et al. Subsyndromal depressive symptoms in bipolar II disorder: a community mental health services Cohor Study (SIN-DEPRES). *Revista Colombiana de Psiquiatría* 2011; 40: 13S-49S
45. Goldberg JF, Harrow M. A 15-year prospective follow-up of bipolar affective disorders: comparisons with unipolar nonpsychotic depression. *Bipolar Disorders* 2011; 13: 155-163
46. Frye MA, Calabrese JR, Reed ML, et al. Use of health care services among persons who screen positive for bipolar disorder. *Psychiatric Services* 2005; 56: 1529–1533
47. Post RM. The impact of Bipolar Depression. *J Clin Psychiatry* 2005; 66 (suppl 5): 5-10
48. McIntyre RS, Konarski JZ, Soczynska JK, et al. Medical comorbidity in bipolar disorder: implications for functional outcomes and health service utilization. *Psychiatr Serv* 2006 57:1140-1144.
49. Kilbourne AM, Cornelius JR, Han X, et al. Burden of general medical conditions among individuals with bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2004; 6:368-373.
50. Rueda-Jaimes GE, Rangel-Martínez AM, Camacho PA. Trastorno bipolar y suicidabilidad en pacientes colombianos. *Revista Colombiana de Psiquiatría* 2011; 40: 108S-118S
51. Begley CE, Annegers JF, Swann AC, Lewis C, Coan S, Schnapp WB, Bryant-Comstock L. The lifetime cost of bipolar disorder in the US: an estimate for new cases in 1998. *Pharmacoeconomics* 2001; 19: 483-495.
52. Fisher LJ, Goldney RD, Dal Grande E, Taylor AW, Hawthorne G. Bipolar disorders in Australia - A population-based study of excess costs. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2007; 42: 105-109
53. Das Gupta R, Guest JF. Annual costs of bipolar disorder to UK society. *British Journal of Psychiatry* 2002; 180: 227-233

54. Grunze H. Reevaluating therapies for bipolar depression. *Journal of Clinical Psychiatry* 2006; 66 (Suppl 5): 17-25
55. Calabrese JR, Keck PE, Macfadden W, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of quetiapine in the treatment of bipolar I or II depression. *Am. J. Psychiatry* 2005; 162: 1351–1360.
56. Sokolski, KN, Denson TF. Adjunctive quetiapine in bipolar patients partially responsive to lithium or valproate. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 2003; 27: 863–866.
57. Tohen M, Vieta E, Calabrese J, et al. Efficacy of olanzapine and olanzapine-fluoxetine combination in the treatment of bipolar I depression. *Arch. Gen. Psychiatry* 2003; 60: 1079–1088.
58. Nivoli AM, Colom F, Murru A. New treatment guidelines for acute bipolar depression: A systematic review. *J Affect Disord* 2011; 129: 14-26.
59. Moller HJ, Bottlender R, Grunze H, et al. Are antidepressants less effective in the acute treatment of bipolar compared to unipolar depression? *J Affect Disord* 2001; 67: 141-146
60. Cohn JB, Collins G, Ashbrook E, et al. A comparison of fluoxetine, imipramine and placebo in patients with bipolar depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 1989; 4: 313
61. Nemeroff CB, Evans DL, Gyulai L, et al. Double-blind, placebo-controlled comparison of imipramine and paroxetine in the treatment of bipolar depression. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 906-912
62. Sachs GS, Lafer B, Stoll Al, et al. A double-blind trial of bupropion versus desipramine for bipolar depression. *J Clin Psychiatry* 1994; 55: 391-393
63. Gijssman HJ, Geddes JR, Rendell JM, et al. Antidepressants for bipolar depression: a systematic review of randomized, controlled trials. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 1537-1547
64. Wehr TA, Goodwin FK. Can antidepressants cause mania and worsen the course of affective illness? *Am J Psychiatry* 1987; 144: 1403-1411
65. Lewis JL, Winokur G. The induction of mania: a natural history study with controls. *Arch Gen Psychiatry* 1982; 39: 303-306
66. Peet M, Peters S. Drug-induced mania. *Drug Safety* 1995; 12: 146-153

67. Bottlender R, Rudolf D, Strauss A, et al. Mood-stabilisers reduce the risk of developing antidepressant-induced manic states in acute treatment of bipolar I depressed patients. *J Affect Disord* 2001; 63: 79-83
68. Goldberg JF, Truman CJ. Antidepressant-induced mania: an overview of current controversies. *Bipolar Disord* 2003; 5: 407-420
69. Sachs GS, Printz DJ, Kahn DA, et al. The expert consensus guideline series: Medication treatment of bipolar disorder 2000. *Postgrad Med Spec Report* 2000; 1-104
70. Altshuler L, Suppes T, Black D, et al. Impact of antidepressant discontinuation after acute remission from bipolar depression on rates of depressive relapse at one-year follow-up. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 1252-1262
71. Andrade C. Antidepressant-withdrawal mania: a critical review and synthesis of the literature. *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 987-993
72. Pacchiarotti et al. *Am J Psychiatry*, en prensa.
73. Srisurapanont M, Yatham LN, Fis AP. Treatment of acute bipolar depression: a review of the literature. *Can J Psychiatry* 1995; 40: 533-544
74. Baldessarini RJ, Tondo L, Hennen J. Effects of lithium treatment and its discontinuation on suicidal behavior in bipolar manic-depressive disorders. *J Clin Psychiatry* 1999; 60 (suppl 2): 77-84
75. American Psychiatric Association. Practice Guideline for the Treatment of patients with Bipolar Disorder. *Am J Psychiatry* 1994; 151 (suppl 12): 1-36
76. Bowden CL. Clinical correlates of therapeutic response in bipolar disorder. *J Affect Disord* 2001; 76: 257-265
77. Grunze H. Reevaluating therapies for bipolar depression. *Journal of Clinical Psychiatry* 2006; 66 (Suppl 5): 17-25
78. Yatham LN, Goldstein JM, Vieta E, et al. Atypical antipsychotics in Bipolar Depression: Potential mechanisms of action. *J Clin Psychiatry* 2005; 66 (Suppl 5): 40-48
79. Zornberg GL, Pope HG. Treatment of depression in bipolar disorder: new directions for research. *J Clin Psychopharmacol* 1993; 13: 397-408
80. Russell JC, Ramussen KG, O'Connor MK, et al. Long-term maintenance ECT: a retrospective review of efficacy and cognitive outcome. *J ECT* 2003; 19: 4-9

81. Prudic J, Sackeim HA, Devanand DP. Medication resistance and clinical response to electroconvulsive therapy. *Psychiatry Res* 1990; 31: 287-296
82. Kalin NH. Management of the depressive component of bipolar disorder. *Depress Anxiety* 1996; 4: 190-198
83. Prudic J, Olfson M, Marcus SC, et al. Effectiveness of electroconvulsive therapy in community settings. *Biol Psychiatry* 2004; 55: 301-312
84. Amit BH, Weizman A. Antidepressant Treatment for Acute Bipolar Depression: An Update. *Depress Res Treat*. 2012;2012:684725
85. Bauer M, Ritter P, Grunze H, Pfennig A. Treatment options for acute depression in bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2012; 14 (Suppl. 2): 37–50.
86. Machado-Vieira R, Manji HK, Zarate CA. The role of the tripartite glutamatergic synapse in the pathophysiology and therapeutics of mood disorders. *Neuroscientist*. 2009; 15: 525–539.
87. Nestler EJ, Hyman SE, Malenka RC. *Molecular Basis of Neuropharmacology: A Foundation for Clinical Neuroscience*. McGraw-Hill, 2009. 2nd Ed.
88. Orser BA, Pennefather PS, MacDonald JF. Multiple mechanisms of ketamine blockade of N-methyl-D-aspartate receptors. *Anesthesiology* 1997;86:903e917
89. Covvey JR, Crawford AN, Lowe DK. Intravenous Ketamine for Treatment-Resistant Major Depressive Disorder. *Ann Pharmacother* 2012; 46: 117-23
90. Zarate Jr. C, Machado-Vieira R, Henter I, et al. Glutamatergic modulators: the future of treating mood disorders? *Harvard Review of Psychiatry* 2010; 18: 293–303
91. Wang Y, Barbaro MF, Baraban SC. A role for the mTOR pathway in surface expression of AMPA receptors. *Neuroscience Letters* 2006; 401: 35–39
92. Ampuero E, Rubio FJ, Falcon R, et al. Chronic fluoxetine treatment induces structural plasticity and selective changes in glutamate receptor subunits in the rat cerebral cortex. *Neuroscience* 2010; 169: 98–108
93. Sanacora G, Zarate CA, Krystal JH, Manji HK. Targeting the glutamatergic system to develop novel, improved therapeutics for mood disorders. *Nat Rev Drug Discov*. 2008; 7: 426–437.
94. Hashimoto K, Sawa A, Iyo M. Increased levels of glutamate in brains from patients with mood disorders. *Biol Psychiatry*. 2007; 62:1310–1316.
95. Yildiz-Yesiloglu A, Ankerst DP. Neurochemical alterations of the brain in bipolar

disorder and their implications for pathophysiology: a systematic review of the in vivo proton magnetic resonance spectroscopy findings. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2006; 30:969–995.

96. Hashimoto R, Hough C, Nakazawa T, Yamamoto T, Chuang DM. Lithium protection against glutamate excitotoxicity in rat cerebral cortical neurons: involvement of NMDA receptor inhibition possibly by decreasing NR2B tyrosine phosphorylation. *J Neurochem*. 2002; 80:589–597.
97. Prica C, Hascoet M, Bourin M. Antidepressant-like effect of lamotrigine is reversed by veratrine: a possible role of sodium channels in bipolar depression. *Behav Brain Res*. 2008; 191:49–54.
98. Du J, Suzuki K, Wei Y, Wang Y, Blumenthal R, Chen Z, et al. The anticonvulsants lamotrigine, riluzole, and valproate differentially regulate AMPA receptor membrane localization: relationship to clinical effects in mood disorders. *Neuropsychopharmacology*. 2007; 32:793–802.
99. Bleakman D, Lodge D. Neuropharmacology of AMPA and kainate receptors. *Neuropharmacology*. 1998; 37:1187–1204.
100. López-Muñoz F, Álamo C. Historia de la Psicofarmacología, Tomo 2. Ed Médica Panamericana, 2007.
101. Pai A, Heining M. Ketamine. *Contin Educ Anaesth Crit Care Pain* 2007; 7: 59-63
102. INVIMA. Consulta de datos de producto: Ketamina. Consultado en agosto de 2013, Disponible en la Web: http://web.sivicos.gov.co:8080/consultas/consultas/consreg_encabcum.jsp
103. Clements JA, Nimmo WS. Pharmacokinetics and analgesic effect of ketamine in man. *British Journal of Anaesthesiology* 1981; 53: 27–30
104. Quibell R, Prommer EE, Mihalyo M, Twycross R, Wilcock A. Ketamine. *J Pain Symptom Management* 2011; 41: 640-649
105. Ghoneim M, Hinrichs J, Metaldt S, Petersen R. Ketamine: Behavioral effects of subanesthetic doses. *J Clin Psychopharm* 1985; 5: 70-75
106. Dubé S, Tollefson GD, Thase ME, et al. Onset of antidepressant effect of olanzapine and olanzapine/fluoxetine combination in bipolar depression. *Bipolar Disord* 2007; 9: 618-627.
107. Aan het Rot M, Zárate Jr. CA, Charney DS, Mathew SJ. Ketamine for Depression: Where Do We Go from Here? *Biological Psychiatry* 2012; 72: 537–547

108. Diazgranados N, Ibrahim L, Brutsche NE, et al. A Randomized Add on Trial of an N-methyl-D-aspartate Antagonist in Treatment-Resistant Bipolar Depression. *Arch Gen Psychiatry* 2010; 67: 793-802
109. Zárate CA Jr, Brutsche NE, Ibrahim L, et al. Replication of ketamine's antidepressant efficacy in bipolar depression: a randomized controlled add-on trial. *Biol Psychiatry* 2012; 71: 939-946
110. Gitlin M. Treatment-resistant bipolar disorder. *Mol Psychiatry* 2006; 11: 227–240.
111. Post RM, Leverich GS, Nolen WA et al. A re-evaluation of the role of antidepressants in the treatment of bipolar depression: data from the Stanley Foundation Bipolar Network. *Bipolar Disord* 2003; 5: 396–406.
112. Luckenbaugh DA, Ibrahim L, Brutsche N, et al. Family history of alcohol dependence and antidepressant response to an N-methyl-d-aspartate antagonist in bipolar depression. *Bipolar Disorders* 2012; 14: 880–887
113. Schatzberg AF, Nemeroff CB. *Tratado de Psicofarmacología*. Masson 2006, 3ª Ed. 397
114. Nierenberg AA, Farabaugh AH, Alpert JE, Gordon J, Worthington JJ, Rosenbaum JF, et al. Timing of onset of antidepressant response with fluoxetine treatment. *Am J Psychiatry* 2000;157:1423-8.
115. Taylor MJ, Freemantle N, Geddes JR, Bhagwagar Z. Early onset of selective serotonin reuptake inhibitor antidepressant action: systematic review and meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:1217-23.
116. Tylee A, Walters P. Onset of action of antidepressants. *British Medical Journal* 2007; 334: 911–912.

15. Anexos

Anexo 1: Formato para la extracción sistemática de los datos

<i>Título</i>	
<i>Primer autor</i>	
<i>País, año</i>	
<i>No. Referencia</i>	
<i>Métodos</i>	<i>Enmascaramiento</i>
	<i>Tipo intervención</i>
	<i>Tipo comparación</i>
	<i>Tipo Medida Resultados</i>
	<i>Tiempo de seguimiento</i>
<i>Participantes</i>	<i>N=</i>
	<i>N Mujeres</i>
	<i>Criterios Dx</i>
<i>Intervenciones</i>	<i>n cada grupo</i>
	<i>Dosis empleadas</i>
<i>Resultados</i>	
<i>Conclusiones</i>	
<i>Puntaje Escala de Jadad</i>	
<i>Anotaciones</i>	

Anexo 2: Escala de Jadad

		SÍ (1)	NO (0)
1	¿El estudio se describe como aleatorizado?		
2	¿Se describe el método utilizado para generar la secuencia de aleatorización y este método es adecuado?		
3	¿El estudio se describe como doble ciego?		
4	¿Se describe el método de enmascaramiento y este método es adecuado?		
5	¿Hay una descripción de las pérdidas de seguimiento y los abandonos?		
		TOTAL	

Traducido del inglés: Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Controlled Clinical Trials*. 1996; 17: 1-12.

Anexo 3: Resultados de la búsqueda

<i>No. Ref.</i>	<i>Referencia</i>	<i>Base de datos</i>	<i>Comentario</i>
1	. - Research suggests new drug targets for depression. Pilot studies of ketamine intrigue scientists, but risks of this anesthetic limit its clinical use. - Harv Ment Health Lett;27(5): 6, 2010 Nov.	Lilacs	Irrelevante
2	A Perrone, Janet M Chabla, Brian H Hallas, Judith M Horowitz... in BMC Pharmacology (2004) Weight loss dynamics during combined fluoxetine and olanzapine treatment	Springer	Irrelevante
3	Aan Het Rot M; Zarate CA; Charney DS; Mathew SJ. - Ketamine for depression: where do we go from here? - Biol Psychiatry;72(7): 537-47, 2012 Oct 1.	Lilacs, PubMed	Review
4	Abdallah CG; Fasula M; Kelmendi B; Sanacora G; Ostroff R. - Rapid antidepressant effect of ketamine in the electroconvulsive therapy setting. - J ECT;28(3): 157-61, 2012 Sep.	Lilacs, PubMed	TEC
5	Aiken MD in Brain Protection in Schizophrenia, Mood and Cognitive Disorders (2010) Neuroprotection in Bipolar Depression	Springer	Irrelevante
6	Atigari OV, Healy D. Sustained antidepressant response to ketamine. BMJ Case Rep. 2013 Aug 19;2013. doi:pii: bcr2013200370. 10.1136/bcr-2013-200370. PubMed PMID: 23960151.	PubMed	Caso
7	Baker D.G., Nievergelt C.M., Risbrough V.B. Post-traumatic stress disorder: Emerging concepts of pharmacotherapy	Embase	Irrelevante
8	Baldessarini in Chemotherapy in Psychiatry (2013)	Springer	Irrelevante
9	Belsham B. Glutamate and its role in psychiatric illness. Human Psychopharmacology 2001 16:2 (139-146)	embase	Review
10	Beneyto M; Meador-Woodruff JH. - Lamina-specific abnormalities of NMDA receptor-associated postsynaptic protein transcripts in the prefrontal cortex in schizophrenia and bipolar disorder. - Neuropsychopharmacology;33(9): 2175-86, 2008 Aug.	Lilacs, PubMed	Irrelevante
11	Berman R.M., Cappiello A., Anand A., Oren D.A., Heninger G.R., Charney D.S., Krystal J.H. Antidepressant effects of ketamine in depressed patients Biological Psychiatry 2000 47:4 (351-354)	Embase	Review

12	Bjerre J; Fontenay C. - [Ketamine in melancholic depression]. - Ugeskr Laeger;172(6): 460-1, 2010 Feb 8.	Lilacs, PubMed	Monopolar
13	Blasi, Alessandro Bertolino in NeuroRX (2006) Imaging genomics and response to treatment with antipsychotics in schizophrenia	Springer	Irrelevante
14	Brody SA, Geyer MA, Large CH. Lamotrigine prevents ketamine but not amphetamine-induced deficits in prepulse inhibition in mice. Psychopharmacology (Berl). 2003 Sep;169(3-4):240-6. Epub 2003 Apr 16. PubMed PMID: 12698229.	PubMed	Ratones
15	Bschor T., Lewitzka U., Bauer M. Lithium augmentation in the treatment of bipolar depression. PsychoNeuro 2003 29:9 (392-399)	Embase	Review
16	Burdick, Raphael J. Braga, Joseph F. Goldberg... in CNS Drugs (2007). Cognitive Dysfunction in Bipolar Disorder	Springer	Irrelevante
17	Calzavara MB, Medrano WA, Levin R, Kameda SR, Andersen ML, Tufik S, Silva RH, Frussa-Filho R, Abílio VC. Neuroleptic drugs revert the contextual fear conditioning deficit presented by spontaneously hypertensive rats: a potential animal model of emotional context processing in schizophrenia? Schizophr Bull. 2009 Jul;35(4):748-59. doi: 10.1093/schbul/sbn006. Epub 2008 Feb 16. PubMed PMID: 18281713; PubMed Central PMCID: PMC2696367.	PubMed	Ratones
18	Carhart-Harris, Helen S Mayberg, Andrea L Malizia... in Annals of General Psychiatry (2008) Mourning and melancholia revisited: correspondences between principles of Freudian metapsychology and empirical findings in neuropsychiatry	Springer	Irrelevante
19	Catena-Dell'osso M, Fagiolini A, Rotella F, Baroni S, Marazziti D. Glutamate system as target for development of novel antidepressants. CNS Spectr. 2013 Aug;18(4):188-98. doi: 10.1017/S1092852912000971. Epub 2013 Feb 1. PubMed PMID: 23369807.	Lilacs, PubMed	Review
20	Chang, Richard S Smith, Maureen Peters, Olga V Savinova, Norman L Hawes... in BMC Genetics (2001) Haploinsufficient Bmp4 ocular phenotypes include anterior segment dysgenesis with elevated intraocular pressure	Springer	Irrelevante
21	Copeland L.A., Zeber J.E., Pugh M.J., Mortensen E.M., Restrepo M.I., Lawrence V.A. Postoperative complications in the seriously mentally ill: A systematic review of the literature. Annals of Surgery 2008 248:1 (31-38) Cited by: 20	Embase	Irrelevante
22	Coppola M; Mondola R. - Methoxetamine: from drug of abuse to rapid-acting antidepressant. - Med Hypotheses;79(4): 504-7, 2012 Oct.	Lilacs, PubMed	Irrelevante

23	Cusin C; Hilton GQ; Nierenberg AA; Fava M. - Long-term maintenance with intramuscular ketamine for treatment-resistant bipolar II depression. - Am J Psychiatry;169(8): 868-9, 2012 Aug 1.	Lilacs, PubMed	Caso
24	Debnath, Karen M. Doyle, Camilla Langan... in Translational Neuroscience (2011) Recent advances in psychoneuroimmunology: Inflammation in psychiatric disorders	Springer	Irrelevante
25	Diazgranados N; Ibrahim L; Brutsche NE; Newberg A; Kronstein P; Khalife S; Kammerer WA; Quezado Z; Luckenbaugh DA; Salvadore G; Machado-Vieira R; Manji HK; Zarate CA. - A randomized add-on trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant bipolar depression. - Arch Gen Psychiatry;67(8): 793-802, 2010 Aug.	Lilacs, PubMed	Preseleccionado
26	Dimpfel, Kerstin Roeska... in BMC Complementary and Alternative Medicine (2012) Effect of Neurexan on the pattern of EEG frequencies in rats	Springer	Irrelevante
27	Duncan Jr in Bipolar Depression: Molecular Neurobiology... (2009) Non-pharmacological treatments and chronobiological aspects of bipolar disorder: implications for novel therapeutics	Springer	Irrelevante
28	Falkai, H.-J. Möller in European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience (2011) Mood disorders in the light of genes, comorbidity and contemporary treatment	Springer	Irrelevante
29	Fountoulakis, Cyril Hoschl, Siegfried Kasper... in Annals of General Psychiatry (2013) The media and intellectuals' response to medical publications: the antidepressants' case	Springer	Irrelevante
30	Freitas, Gislaine T. Rezin... in Molecular and Cellular Biochemistry (2010) Evaluation of citrate synthase activity in brain of rats submitted to an animal model of mania induced by ouabain	Springer	Ratones
31	Ghasemi M, Shafaroodi H, Nazarbeiki S, Meskar H, Heydarpour P, Ghasemi A, Talab SS, Ziai P, Bahreman A, Dehpour AR. Voltage-dependent calcium channel and NMDA receptor antagonists augment anticonvulsant effects of lithium chloride on pentylenetetrazole-induced clonic seizures in mice. Epilepsy Behav. 2010 Jul;18(3):171-8. doi: 10.1016/j.yebeh.2010.04.002. Epub 2010 Jun 3. PubMed PMID: 20605531.	PubMed	Ratones
32	Ghedim FV; Fraga Dde B; Deroza PF; Oliveira MB; Valvassori SS; Steckert AV; Budni J; Dal-Pizzol F; Quevedo J; Zugno AI. - Evaluation of behavioral and neurochemical changes induced by ketamine in rats: implications as an animal model of mania. - J Psychiatr Res;46(12): 1569-75, 2012 Dec.	Lilacs, PubMed	Ratones
33	Ghoneim M.M. Drugs and Human Memory (Part 2): Clinical, Theoretical, and Methodologic Issues. Anesthesiology 2004 100:5 (1277-1297)	Embase	Irrelevante
34	Gowld T.D., Mangi H.K Targeting Neurotrophic signal transduction pathways in the treatment of	Embase	Ratones

	mood disorders. Current signal Transduction therapy 2007; 2:2 (101-110)		
35	Grant P., Song J.Y., Swedo S.E. Review of the use of the glutamate antagonist riluzole in psychiatric disorders and a description of recent use in childhood obsessive-compulsive disorder. Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology 2010 20:4 (309-315) Cited by: 14	embase	Irrelevante
36	Green B. Lamotrigine in mood disorders. Current Medical Research and Opinion 2003 19:4 (272-277)	Embase	Irrelevante
37	Hashimoto K. Emerging role of glutamate in the pathophysiology of major depressive disorder. Brain Research Reviews 2009 61:2 (105-123) Cited by: 118	Embase	Review
38	Hashimoto, Berend Malchow... in European Archives of Psychiatry and Clinic... (2013) Glutamate modulators as potential therapeutic drugs in schizophrenia and affective disorders	Springer	Review
39	Hjerrild S, Bjerre J, Pedersen RH, Videbech P. [Ketamine for treatment of acute depression.]. Ugeskr Laeger. 2013 Sep 9;175(37):2090-2093. Danish. PubMed PMID: 24011203.	PubMed	Review
40	Holtzheimer, Charles B. Nemeroff in Current Psychiatry Reports (2008) Novel targets for antidepressant therapies	Springer	Review
41	Honda, Noboru Noma, Masamichi Shinoda, Makiko Miyamoto... in Molecular Pain (2011) Involvement of peripheral ionotropic glutamate receptors in orofacial thermal hyperalgesia in rats	Springer	Ratones
42	Howland RH. - Ketamine for the treatment of depression. - J Psychosoc Nurs Ment Health Serv;51(1): 11-4, 2013 Jan.	Lilacs, PubMed	Monopolar
43	Hurko, John L. Ryan in NeuroRX (2005) Translational research in central nervous system drug discovery	Springer	Irrelevante
44	Janowsky in Current Psychiatry Reports (2011) Serendipity Strikes Again: Scopolamine as an Antidepressant Agent in Bipolar Depressed Patients	Springer	Irrelevante
45	Kaidanovich-Beilin, Tatiana V Lipina, Keizo Takao... in Molecular Brain (2009) Abnormalities in brain structure and behavior in GSK-3alpha mutant mice	Springer	Ratones
46	Kato T. - [Recent progress in mood disorder research]. - Brain Nerve;64(2): 119-29, 2012 Feb.	Lilacs, PubMed	Review
47	Kim, Matthew J. Maneen, Stephen M. Stahl in Neurotherapeutics (2009) Building a better antipsychotic: Receptor targets for the treatment of multiple symptom dimensions of schizophrenia	Springer	Irrelevante

48	Kranaster L; Janke C; Hausner L; Frölich L; Sartorius A. - Venlafaxin-associated post-ictal asystole during electroconvulsive therapy. - <i>Pharmacopsychiatry</i> ;45(3): 122-4, 2012 May.	Lilacs, PubMed	Irrelevante
49	Krug, Cameron S. Carter in <i>Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience</i> (2010) Adding fear to conflict: A general purpose cognitive control network is modulated by trait anxiety	Springer	Irrelevante
50	Krystal AD; Weiner RD; Dean MD; Lindahl VH; Tramontozzi LA; Falcone G; Coffey CE. - Comparison of seizure duration, ictal EEG, and cognitive effects of ketamine and methohexital anesthesia with ECT. - <i>J Neuropsychiatry Clin Neurosci</i> ;15(1): 27-34, 2003.	Lilacs, PubMed	TEC
51	Krystal JH. - N-methyl-D-aspartate glutamate receptor antagonists and the promise of rapid-acting antidepressants. - <i>Arch Gen Psychiatry</i> ;67(11): 1110-1, 2010 Nov.	Lilacs, PubMed	Monopolar
52	Kugaya A., Sanacora G. Beyond monoamines: Glutamatergic function in mood disorders. <i>CNS Spectrums</i> 2005 10:10 (808-819)	Embase	Review
53	Laird SM; Sage M. - Psychosis and ketamine. - <i>Br Med J</i> ;1(5794): 246, 1972 Jan 22.	Lilacs	Irrelevante
54	Lanius R.A., Brewin C.R., Bremner J.D., Daniels J.K., Friedman M.J., Liberzon I., McFarlane A., Schnurr P.P., Shin L., Stein M., Vermetten E. Does neuroimaging research examining the pathophysiology of posttraumatic stress disorder require medication-free patients? <i>Journal of Psychiatry and Neuroscience</i> 2010 35:2 (80-89)	Embase	Irrelevante
55	Lara DR, Bisol LW, Munari LR. Antidepressant, mood stabilizing and procognitive effects of very low dose sublingual ketamine in refractory unipolar and bipolar depression. <i>Int J Neuropsychopharmacol.</i> 2013 Oct;16(9):2111-7. doi: 10.1017/S1461145713000485. Epub 2013 May 20. PubMed PMID: 23683309.	PubMed	Preseleccionado
56	Large C.H. Do NMDA receptor antagonist models of schizophrenia predict the clinical efficacy of antipsychotic drugs? <i>Journal of Psychopharmacology</i> 2007 21:3 (283-301)	Embase	Irrelevante
57	Lauterbach EC. - Dextromethorphan as a potential rapid-acting antidepressant. - <i>Med Hypotheses</i> ;76(5): 717-9, 2011 May.	Lilacs, PubMed	Irrelevante
58	Lin, Bryan W Jones, Aihua Liu, Félix R Vazquez-Chona... in <i>Molecular Neurodegeneration</i> (2012) Rapid glutamate receptor 2 trafficking during retinal degeneration	Springer	Irrelevante
59	Loo CK; Katalinic N; Garfield JB; Sainsbury K; Hadzi-Pavlovic D; Mac-Pherson R. - Neuropsychological and mood effects of ketamine in electroconvulsive therapy: a randomised controlled trial. - <i>J Affect Disord</i> ;142(1-3): 233-40, 2012 Dec 15.	Lilacs, PubMed	TEC
60	Lowe XR, Lu X, Marchetti F, Wyrobek AJ. The expression of Troponin T1 gene is induced by	PubMed	Ratones

	ketamine in adult mouse brain. Brain Res. 2007 Oct 12;1174:7-17. Epub 2007 Aug 2. PubMed PMID: 17850769.		
61	Luckenbaugh DA; Ibrahim L; Brutsche N; Franco-Chaves J; Mathews D; Marquardt CA; Cassarly C; Zarate CA. - Family history of alcohol dependence and antidepressant response to an N-methyl-D-aspartate antagonist in bipolar depression. - Bipolar Disord;14(8): 880-7, 2012 Dec.	Lilacs, PubMed	Preseleccionado
62	Ma XC; Dang YH; Jia M; Ma R; Wang F; Wu J; Gao CG; Hashimoto K. - Long-lasting antidepressant action of ketamine, but not glycogen synthase kinase-3 inhibitor SB216763, in the chronic mild stress model of mice. - PLoS One;8(2): e56053, 2013.	Lilacs, PubMed	Ratones
63	Machado-Vieira R, Manji HK, Zarate CA. The role of the tripartite glutamatergic synapse in the pathophysiology and therapeutics of mood disorders. Neuroscientist. 2009 Oct;15(5):525-39. doi: 10.1177/1073858409336093. Epub 2009 May 26. Review. Erratum in: Neuroscientist. 2010 Apr;16(2):199. PubMed PMID: 19471044; PubMed Central PMCID: PMC2762009.	PubMed	Review
64	Machado-Vieira R, Soeiro-De-Souza MG, Richards EM, Teixeira AL, Zarate CA Jr. Multiple levels of impaired neural plasticity and cellular resilience in bipolar disorder: Developing treatments using an integrated translational approach. World J Biol Psychiatry. 2013 Sep 2. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 23998912.	PubMed	Irrelevante
65	Machado-Vieira R., Salvadore G., DiazGranados N., Ibrahim L., Latov D., Wheeler-Castillo C., Baumann J., Henter I.D., Zarate Jr. C.A. New therapeutic targets for mood disorders. TheScientificWorldJournal 2010 10 (713-726) Cited by: 17	Embase	Review
66	Machado-Vieira R., Salvadore G., Ibrahim L.A., Diaz-Granados N., Zarate Jr. C.A. Targeting glutamatergic signaling for the development of novel therapeutics for mood disorders. Current Pharmaceutical Design 2009 15:14 (1595-1611)	embase	Review
67	Machado-Vieira R., Zarate Jr. C.A., Manji H.K. Emerging novel treatments for severe mood disorders involving cellular plasticity cascades. Current Psychosis and Therapeutics Reports 2006 4:4 (181-190)	Embase	Irrelevante
68	March, Joerg M Fegert in Child and Adolescent Psychiatry and Mental Health (2012) Drug development in pediatric psychiatry: current status, future trends	Springer	Niños
69	Marina, Feige Tang, Melina Figueiredo... in Basic Research in Cardiology (2012) Purinergic signalling in the rostral ventro-lateral medulla controls sympathetic drive and contributes to the progression of heart failure following myocardial infarction in rats	Springer	Irrelevante

70	Mason OJ; Morgan CJ; Stefanovic A; Curran HV. - The psychotomimetic states inventory (PSI): measuring psychotic-type experiences from ketamine and cannabis. - Schizophr Res;103(1-3): 138-42, 2008 Aug.	Lilacs, PubMed	Irrelevante
71	Mathew S.J. Profiles in psychiatry: In session with Sanjay J. Mathew, MD. Ketamine: New pathways of medication. Primary Psychiatry 2008 15:6 (31-34)	Embase	Review
72	Mathew SJ, Manji HK, Charney DS. Novel drugs and therapeutic targets for severe mood disorders. Neuropsychopharmacology. 2008 Aug;33(9):2080-92. doi: 10.1038/sj.npp.1301652. Epub 2008 Jan 2. Review. Erratum in: Neuropsychopharmacology. 2008 Aug;33(9):2300. PubMed PMID: 18172433.	PubMed	Review
73	Mathews DC; Zarate CA. - Current status of ketamine and related compounds for depression. - J Clin Psychiatry;74(5): 516-7, 2013 May.	Lilacs, PubMed	Review
74	Mealy N.E., Bayés M. Monograph updates of drugs for pain and anesthesia. Drugs of the Future 2003 28:5 (505-524)	Embase	Irrelevante
75	Millan in Neurotherapeutics (2009) Dual- and triple-acting agents for treating core and co-morbid symptoms of major depression: novel concepts, new drugs	Springer	Review
76	Moers-Hornikx, Johan S. H. Vles, Lee Wei Lim... in The Cerebellum (2011) Periaqueductal Grey Stimulation Induced Panic-Like Behaviour Is Accompanied by Deactivation of the Deep Cerebellar Nuclei	Springer	Irrelevante
77	Morán Sánchez, I; Cruz Recio, M. M. de la; Concepción Salesa, A. de. - Ketamina y trastorno bipolar - Ketamine and bipolar disorder - Trastor. adict;10(2): 127-129, abr. 2008. tab	Lilacs	Review
78	Müller M.D, Markus J. Schwarz. M.D in Neuroimmune Pharmacology (2008) Molecular Pathogenesis for Schizophrenia and Major Depression	Springer	Irrelevante
79	Müller N. COX-2 inhibitors as antidepressants and antipsychotics: Clinical evidence	Embase	Irrelevante
80	Murrough J.W., Iosifescu D.V., Chang L.C., Al Jurdi R.K., Green C.M., Iqbal S., Pillemer S., Perez A.M., Foulkes A., Shah A., Charney D.S., Mathew S.J. Antidepressant efficacy of ketamine in treatment-resistant major depression: A two-site, randomized, parallel-arm, midazolam-controlled, clinical trial. Neuropsychopharmacology 2012 38 SUPPL. 1 (S151-S152)	Embase	Monopolar
81	Murrough J.W., Mathew S.J. Overcoming antidepressant treatment resistance: Focus on glutamate. Modern Trends in Pharmacopsychiatry 2010 27 (89-100) Cited by: 0	Embase	Review
82	Murrough, Dennis S. Charney in Current Psychiatry Reports (2012) Is There Anything Really	Springer	Review

	Novel on the Antidepressant Horizon?		
83	Najjar, Daniel M Pearlman, Kenneth Alper... in Journal of Neuroinflammation (2013) Neuroinflammation and psychiatric illness	Springer	Irrelevante
84	Newberg A.R., Catapano L.A., Zarate C.A., Manji H.K. Neurobiology of bipolar disorder. Expert Review of Neurotherapeutics 2008 8:1 (93-110)	Embase	Review
85	Niciu MJ; Grunschel BD; Corlett PR; Pittenger C; Bloch MH. - Two cases of delayed-onset suicidal ideation, dysphoria and anxiety after ketamine infusion in patients with obsessive-compulsive disorder and a history of major depressive disorder. - J Psychopharmacol;27(7): 651-4, 2013 Jul.	Lilacs, PubMed	Caso
86	Nugent AC, Diazgranados N, Carlson PJ, Ibrahim L, Luckenbaugh DA, Brutsche N, Herscovitch P, Drevets WC, Zarate CA Jr. Neural correlates of rapid antidepressant response to ketamine in bipolar disorder. Bipolar Disord. 2013 Sep 18. doi: 10.1111/bdi.12118. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 24103187.	PubMed	Farmacocinética
87	Ong JC, Brody SA, Large CH, Geyer MA. An investigation of the efficacy of mood stabilizers in rodent models of prepulse inhibition. J Pharmacol Exp Ther. 2005 Dec;315(3):1163-71. Epub 2005 Aug 25. PubMed PMID: 16123308; PubMed Central PMCID: PMC2677178.	PubMed	Ratones
88	Palomo, Richard M. Kostrzewa, Trevor Archer... in Neurotoxicity Research (2002) Neurodevelopmental liabilities in schizophrenia and affective disorders	Springer	Irrelevante
89	Palucha A. Are compounds acting at metabotropic glutamate receptors the answer to treating depression? Expert Opinion on Investigational Drugs 2006 15:12 (1545-1553)	Embase	Review
90	Papoulos DF, Teicher MH, Faedda GL, Murphy P, Mattis S. Clinical experience using intranasal ketamine in the treatment of pediatric bipolar disorder/fear of harm phenotype. J Affect Disord. 2013 May;147(1-3):431-6. doi: 10.1016/j.jad.2012.08.040. Epub 2012 Nov 30. PubMed PMID: 23200737.	PubMed	Niños
91	Permoda-Osip A; Dorszewska J; Bartkowska-Sniatkowska A; Chlopocka-Wozniak M; Rybakowski JK. - Vitamin B12 Level may be Related to the Efficacy of Single Ketamine Infusion in Bipolar Depression. - Pharmacopsychiatry;46(6): 227-8, 2013 Sep.	Lilacs, PubMed	Caso
92	Pittenger C., Sanacora G., Krystal J.H. The NMDA receptor as a therapeutic target in major depressive disorder. CNS and Neurological Disorders - Drug Targets 2007 6:2 (101-115)	Embase	Monopolar
93	Pittenger, John H. Krystal, Vladimir Coric in NeuroRX (2006) Glutamate-modulating drugs as novel pharmacotherapeutic agents in the treatment of obsessive-compulsive disorder	Springer	Irrelevante

94	Poole, Melly S. Oitzl, Louise van der Weerd in In vivo NMR Imaging (2011) MRI in Animal Models of Psychiatric Disorders	Springer	Ratones
95	Popelar J; Mazelová J; Syka J. - Effects of electrical stimulation of the inferior colliculus on 2f1-f2 distortion product otoacoustic emissions in anesthetized guinea pigs. - Hear Res;170(1-2): 116-26, 2002 Aug.	Lilacs, PubMed	Ratones
96	Post RM. - Promising avenues of therapeutics for bipolar illness. - Dialogues Clin Neurosci;10(2): 193-201, 2008.	Lilacs, PubMed	Review
97	Pritchett, Katharina Wulff, Peter L. Oliver... in Journal of Neural Transmission (2012)Evaluating the links between schizophrenia and sleep and circadian rhythm disruption	Springer	Irrelevante
98	Rajkumar R., Mahesh R. The auspicious role of the 5-HT3 receptor in depression: A probable neuronal target? Journal of Psychopharmacology 2010 24:4 (455-469) Cited by: 25	embase	Irrelevante
99	Ramgopal, Sigride Thome-Souza... in Current Neurology and Neuroscience Reports (2013) Chronopharmacology of Anti-Convulsive Therapy	Springer	Irrelevante
100	Research suggests new drug targets for depression. Pilot studies of ketamine intrigue scientists, but risks of this anesthetic limit its clinical use. Harv Ment Health Lett. 2010 Nov;27(5):6. PubMed PMID: 21218614.	PubMed	Irrelevante
101	Rezin, Graziela Amboni, Alexandra I. Zugno... in Neurochemical Research (2009) Mitochondrial Dysfunction and Psychiatric Disorders	Springer	Irrelevante
102	Ricke AK; Snook RJ; Anand A. - Induction of prolonged mania during ketamine therapy for reflex sympathetic dystrophy. - Biol Psychiatry;70(4): e13-4, 2011 Aug 15.	Lilacs, PubMed	Caso
103	Rybakowski JK; Permoda-Osip A; Skibinska M; Adamski R; Bartkowska-Sniatkowska A. - Single ketamine infusion in bipolar depression resistant to antidepressants: are neurotrophins involved? - Hum Psychopharmacol;28(1): 87-90, 2013 Jan.	Lilacs, PubMed	Preseleccionado
104	Salvadore G., Drevets W.C., Henter I.D., Zarate C.A., Manji H.K. Early intervention in bipolar disorder, part II: Therapeutics. Early Intervention in Psychiatry 2008 2:3 (136-146) Cited by: 12	Embase	Review
105	Salvadore G., Quiroz J.A., Machado-Vieira R., Henter I.D., Manji H.K., Zarate Jr. C.A. The neurobiology of the switch process in bipolar disorder: A review. Journal of Clinical Psychiatry 2010 71:11 (1488-1501) Cited by: 37	embase	Review
106	Sanacora G. New understanding of mechanisms of action of bipolar medications. Journal of Clinical Psychiatry 2008 69:SUPPL. 5 (22-27) Cited by: 9	Embase	Review

107	Sanacora G., Zarate C.A., Krystal J.H., Manji H.K. Targeting the glutamatergic system to develop novel, improved therapeutics for mood disorders. Nature Reviews Drug Discovery 2008 7:5 (426-437)	Embase	Review
108	Sanches, Jair C. Soares in Current Psychiatry Reports (2011) New Drugs for Bipolar Disorder	Springer	Review
109	Saunders, G. M. Goodwin in Behavioral Neurobiology of Depression and ... (2013) New Approaches in the Treatment of Bipolar Depression	Springer	Review
110	Schechter, Robert H. Ring, Chad E. Beyer, Zoë A. Hughes, Xavier Khawaja... in NeuroRX (2005) Innovative approaches for the development of antidepressant drugs: Current and future strategies	Springer	Review
111	Schloesser R.J., Huang J., Klein P.S., Manji H.K. Cellular plasticity cascades in the pathophysiology and treatment of bipolar disorder. Neuropsychopharmacology 2008 33:1 (110-133)	Embase	Review
112	Schmitt, Peter Falkai in European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience (2013) Differential diagnosis of major depression and bipolar disorder	Springer	Review
113	Sergeyev, Serguei Fetissov, Aleksander A. Mathé... in Psychopharmacology (2005) Neuropeptide expression in rats exposed to chronic mild stresses	Springer	Ratones
114	Shibata, Akimasa Yasuda, Francois Renault-Mihara... in Molecular Brain (2010) Sox10- Venus mice: a new tool for real-time labeling of neural crest lineage cells and oligodendrocytes	Springer	Ratones
115	Sienaert P; Lambrichts L; Dols A; De Fruyt J. - Evidence-based treatment strategies for treatment-resistant bipolar depression: a systematic review. - Bipolar Disord;15(1): 61-9, 2013 Feb.	Lilacs, PubMed	Revisión Sistemática
116	Simon, Jack M. Gorman in NeuroRX (2006)	Springer	Irrelevante
117	Sokoloff, Ludovic Leriche, Jorge Diaz... in Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmaco... (2013) Direct and indirect interactions of the dopamine D ₃ receptor with glutamate pathways: implications for the treatment of schizophrenia	Springer	Irrelevante
118	Stahl SM. - Mechanism of action of ketamine. - CNS Spectr;18(4): 171-4, 2013 Aug.	Lilacs, PubMed	Review
119	Stamatia Magiria, Melina Siamouli... in Polypharmacy in Psychiatry Practice, Volum... (2013) Evidence Based Combination Therapy for Bipolar Disorder	Embase	Review
120	Steiner J, Walter M, Gos T, Guillemin GJ, Bernstein HG, Sarnyai Z, Mawrin C, Brisch R, Bielau	PubMed	Irrelevante

	H, Meyer zu Schwabedissen L, Bogerts B, Myint AM. Severe depression is associated with increased microglial quinolinic acid in subregions of the anterior cingulate gyrus: evidence for an immune-modulated glutamatergic neurotransmission? J Neuroinflammation. 2011 Aug 10;8:94. doi: 10.1186/1742-2094-8-94. Erratum in: J Neuroinflammation. 2013;10:34. PubMed PMID: 21831269; PubMed Central PMCID: PMC3177898.		
121	Strakowski, Caleb M. Adler, Melissa P. DelBello in Current Psychiatry Reports (2013) Is Depression Simply a Nonspecific Response to Brain Injury?	Springer	Irrelevante
122	Swerdlow, Martin Weber, Ying Qu, Gregory A. Light... in Psychopharmacology (2008) Realistic expectations of prepulse inhibition in translational models for schizophrenia research	Springer	Ratones
123	Tan, Xin He, Jun Yang, Wei-Yi Ong in Experimental Brain Research (2006) Changes in AMPA subunit expression in the mouse brain after chronic treatment with the antidepressant maprotiline: a link between noradrenergic and glutamatergic function?	Springer	Ratones
124	Tenore P.L. Psychotherapeutic Benefits of Opioid Agonist Therapy. Journal of Addictive Diseases 2008 27:3 (49-65) Cited by: 17	Embase	Irrelevante
125	Tsaltas, Dimitris Kontis, Vasileios Boulougouris... in Psychopharmacology (2009) Lithium and cognitive enhancement: leave it or take it?	Springer	Irrelevante
126	Tzavara, John Jeffrey M. Witkin in Cannabinoids and the Brain (2008) The Cannabinoid Controversy: Cannabinoid Agonists and Antagonists as Potential Novel Therapies for Mood Disorders	Springer	Irrelevante
127	Umemori, Keizo Takao, Hisatsugu Koshimizu, Satoko Hattori... in BMC Research Notes (2013) ENU-mutagenesis mice with a non-synonymous mutation in Grin1 exhibit abnormal anxiety-like behaviors, impaired fear memory, and decreased acoustic startle response	Springer	Ratones
128	Usuki, Yutaka Matsuoka, Daisuke Nishi, Naohiro Yonemoto... in Critical Care (2012) Potential impact of propofol immediately after motor vehicle accident on later symptoms of posttraumatic stress disorder at 6-month follow up: a retrospective cohort study	Springer	Irrelevante
129	Vieta E; Valentí M. - Pharmacological management of bipolar depression: acute treatment, maintenance, and prophylaxis. - CNS Drugs;27(7): 515-29, 2013 Jul.	Lilacs, PubMed	Review
130	Wang MD, Terence A. Ketter MD in Current Psychiatry Reports (2000) Biology and recent brain imaging studies in affective psychoses	Springer	Irrelevante
131	Witkin J.M., Marek G.J., Johnson B.G., Schoepp D.D. Metabotropic glutamate receptors in the	Embase	Review

	control of mood disorders. CNS and Neurological Disorders - Drug Targets 2007 6:2 (87-100)		
132	Wong E.H.F., Tarazi F.I., Shahid M. The effectiveness of multi-target agents in schizophrenia and mood disorders: Relevance of receptor signature to clinical action. Pharmacology and Therapeutics 2010 126:2 (173-185)	Embase	Irrelevante
133	Woock, Paul B Yoo, Warren M Grill in BMC Urology (2010) Finite element modeling and in vivo analysis of electrode configurations for selective stimulation of pudendal afferent fibers	Springer	Irrelevante
134	Wu, James L Henry in Molecular Pain (2009).Delayed onset of changes in soma action potential genesis in nociceptive A-beta DRG neurons in vivo in a rat model of osteoarthritis	Springer	Ratones
135	Yamasaki, Motoko Maekawa, Katsunori Kobayashi, Yasushi Kajii... in Molecular Brain (2008) Alpha-CaMKII deficiency causes immature dentate gyrus, a novel candidate endophenotype of psychiatric disorders	Springer	Irrelevante
136	Yksel C., Öngür D. Magnetic resonance spectroscopy studies of glutamate-related abnormalities in mood disorders. Biological Psychiatry 2010 68:9 (785-794) Cited by: 61	embase	Irrelevante
137	Zarate C; Machado-Vieira R; Henter I; Ibrahim L; Diazgranados N; Salvadore G. - Glutamatergic modulators: the future of treating mood disorders? - Harv Rev Psychiatry;18(5): 293-303, 2010 Oct.	Lilacs, PubMed	Review
138	Zarate CA Jr, Brutsche N, Laje G, Luckenbaugh DA, Venkata SL, Ramamoorthy A, Moaddel R, Wainer IW. Relationship of ketamine's plasma metabolites with response, diagnosis, and side effects in major depression. Biol Psychiatry. 2012 Aug 15;72(4):331-8. doi: 10.1016/j.biopsych.2012.03.004. Epub 2012 Apr 18. PubMed PMID: 22516044; PubMed Central PMCID: PMC3442255.	PubMed	Farmacoc
139	Zarate CA Jr, Mathews DC, Furey ML. Human biomarkers of rapid antidepressant effects. Biol Psychiatry. 2013 Jun 15;73(12):1142-55. doi: 10.1016/j.biopsych.2012.11.031. Epub 2013 Jan 29. PubMed PMID: 23374639; PubMed Central PMCID: PMC3672383.	PubMed	Irrelevante
140	Zarate CA; Brutsche NE; Ibrahim L; Franco-Chaves J; Diazgranados N; Cravchik A; Selter J; Marquardt CA; Liberty V; Luckenbaugh DA. - Replication of ketamine's antidepressant efficacy in bipolar depression: a randomized controlled add-on trial. - Biol Psychiatry;71(11): 939-46, 2012 Jun 1.	Lilacs, PubMed	Preseleccionado
141	Zarate Jr, Husseini K. Manji in Bipolar Depression: Molecular Neurobiology... (2009) Potential novel treatments for bipolar depression	Springer	Review

142	Zarate Jr. C.A., Singh J.B., Carlson P.J., Manji H.K. Molecular mechanisms of bipolar disorder. <i>Drug Discovery Today: Disease Mechanisms</i> 2005 2:4 (435-445)	Embase	Review
143	Zdanys K., Tampi R.R. A systematic review of off-label uses of memantine for psychiatric disorders. <i>Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry</i> 2008 32:6 (1362-1374) Cited by: 33	Embase	Irrelevante
144	Zhao X; Venkata SL; Moaddel R; Luckenbaugh DA; Brutsche NE; Ibrahim L; Zarate CA; Mager DE; Wainer IW. - Simultaneous population pharmacokinetic modelling of ketamine and three major metabolites in patients with treatment-resistant bipolar depression. - <i>Br J Clin Pharmacol</i> ;74(2): 304-14, 2012 Aug.	Lilacs, PubMed	Irrelevante
145	Zuardi AW, Crippa JA, Hallak JE, Moreira FA, Guimarães FS. Cannabidiol, a Cannabis sativa constituent, as an antipsychotic drug. <i>Braz J Med Biol Res.</i> 2006 Apr;39(4):421-9. Epub 2006 Apr 3. Review. PubMed PMID: 16612464.	PubMed	Irrelevante
146	Zwanzger, M. Zavorotnyy, J. Diemer, T. Ruland... in <i>Journal of Neural Transmission</i> (2012) Auditory processing in remitted major depression: a long-term follow-up	Springer	Irrelevante
147	Zwanzger, M. Zavorotnyy, J. Diemer, T. Ruland... in <i>Journal of Neural Transmission</i> (2012) Auditory processing in remitted major depression: a long-term follow-up investigation using 3T-fMRI	Springer	Irrelevante

Anexo 4: Artículos preseleccionados para la Revisión final

Título	<i>A Randomized Add-on Trial of an N-methyl-D-aspartate Antagonist in Treatment-Resistant Bipolar Depression</i>	
Primer autor.	Diazgranados N.	
País, año.	Estados Unidos, 2010	
No. Referencia	25	
Métodos	<i>Enmascaramiento</i>	Doble ciego
	<i>Tipo intervención</i>	Ketamina IV 0,5 mg/kg administrada en 40 minutos, combinados con Litio o Ácido Valproico.
	<i>Tipo comparación</i>	Placebo: Solución salina.
	<i>Tipo Medida Resultados</i>	MADRS, HAMD-17, BDI, Escala Análoga Visual, HARS (Hamilton Anxiety Rating Scale), BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale), Clinician Administered Dissociative Scale y Young Mania Rating Scale.
	<i>Tiempo de seguimiento</i>	40, 80, 110 y 230 minutos postinfusión; 1, 2, 3, 7, 10 y 14 días postinfusión.
Participantes	<i>N=</i>	18
	<i>N Mujeres</i>	12
	<i>Criterios Dx</i>	DSM-IV
Intervenciones	<i>n cada grupo</i>	A todos se les dio Ketamina y a todos se les dio placebo (excepto a quienes abandonaron el estudio) en orden distinto, en dos infusiones separadas 2 semanas entre sí.
	<i>Dosis empleadas</i>	Ketamina 0.5 mg/kg
Resultados	A los 40 minutos, los síntomas depresivos mejoraron considerablemente en los sujetos que recibieron ketamina en comparación con placebo (d=0.52, CI 95% 0,28-0,76); esta mejora se mantuvo significativa hasta el día 3. 71% de los sujetos respondió a Ketamina y 6% a Placebo en algún momento del estudio. 1 sujeto con ketamina y 1 sujeto con placebo desarrollaron síntomas maniformes. La Ketamina fue en general bien tolerada; el efecto adverso más común fueron los síntomas disociativos, sólo a los 40 minutos de la infusión	
Conclusiones	Dicen los autores: “En pacientes con Depresión bipolar resistente (no respuesta a Litio o Ác. Valproico a las 4 semanas de tratamiento) la administración de una única dosis IV de Ketamina resulta en un efecto antidepresivo rápido y robusto.	
Puntaje Escala de Jadad	5/5	
Anotaciones	Ninguna. Incluido.	

		SÍ (1)	NO (0)
1	¿El estudio se describe como aleatorizado?	X	
2	¿Se describe el método utilizado para generar la secuencia de aleatorización y este método es adecuado?	X	
3	¿El estudio se describe como doble ciego?	X	
4	¿Se describe el método de enmascaramiento y este método es adecuado?	X	
5	¿Hay una descripción de las pérdidas de seguimiento y los abandonos?	X	
	TOTAL		5

Título	<i>Antidepressant, mood stabilizing and procognitive effects of very low dose sublingual ketamine in refractory unipolar and bipolar depression</i>	
Primer autor.	Lara, B.	
País, año.	Brasil, 2013.	
No. Referencia	55	
Métodos	<i>Enmascaramiento</i>	Ninguno
	<i>Tipo intervención</i>	Ketamina Sublingual
	<i>Tipo comparación</i>	Ninguna
	<i>Tipo Medida Resultados</i>	Escala 0 a 10 con Pregunta ad hoc “¿Cómo está su ánimo ahora?”
	<i>Tiempo de seguimiento</i>	5 minutos, primer día, cada 2 a 3 días hasta completar una semana de seguimiento.
Participantes	<i>N=</i>	14
	<i>N Mujeres</i>	9
	<i>Criterios Dx</i>	DSM-IV
Intervenciones	<i>n cada grupo</i>	Sólo un grupo, 14 pacientes.
	<i>Dosis empleadas</i>	No son especificadas en el artículo. Los autores informan que iniciaron con 2 gotas de una solución de Ketamina 100 mg/ml y fueron incrementando 1 gota por cada visita hasta terminar el período de seguimiento.
Resultados	De acuerdo con los reportes de los pacientes, la Ketamina produce un efecto rápido y sostenido de mejoría y estabilización del ánimo, la cognición y el sueño en la mayoría de los pacientes. Con cefalea como único efecto adverso.	
Conclusiones	Esta vía de administración pareciera ser igual d efectiva y con mayores facilidades de administración y costo para el paciente.	
Puntaje Escala de Jadad	0/5	
Anotaciones	Este estudio corresponde a una serie de casos no sistematizada. Excluido.	

		SÍ (1)	NO (0)
1	¿El estudio se describe como aleatorizado?		X
2	¿Se describe el método utilizado para generar la secuencia de aleatorización y este método es adecuado?		X
3	¿El estudio se describe como doble ciego?		X
4	¿Se describe el método de enmascaramiento y este método es adecuado?		X
5	¿Hay una descripción de las pérdidas de seguimiento y los abandonos?		X
	TOTAL		0

Título	<i>Family history of alcohol dependence and antidepressant response to an N-methyl-d-aspartate antagonist in bipolar depression</i>	
Primer autor.	Luckenbaugh DA.	
País, año.	Estados Unidos, 2012	
No. Referencia	61	
Métodos	<i>Enmascaramiento</i>	Doble ciego
	<i>Tipo intervención</i>	Ketamina IV combinada con Litio o Ácido Valproico
	<i>Tipo comparación</i>	Placebo, solución salina
	<i>Tipo Medida Resultados</i>	MADRS, HAMD-17, BPRS, Clinician Administered Dissociative States Scale (CADSS)
	<i>Tiempo de seguimiento</i>	40, 80, 120 y 230 minutos; 1, 2, 3, 7, 10 y 14 días
Participantes	<i>N=</i>	33
	<i>N Mujeres</i>	20
	<i>Criterios Dx</i>	DSM-IV
Intervenciones	<i>n cada grupo</i>	A todos se les dio Ketamina y a todos se les dio placebo (excepto a quienes abandonaron el estudio) en orden distinto, en dos infusiones separadas 2 semanas entre sí.
	<i>Dosis empleadas</i>	Ketamina 0,5 mg/kg
Resultados	Los puntajes del MADRS mejoraron significativamente en todos los pacientes que recibieron Ketamina ($p < 0.001$) y los pacientes con historia familiar de dependencia al alcohol tuvieron descensos más significativos que aquellos sin historia familiar de alcoholismo ($p=0.02$; $d=0.19$, IC95%: 0,02-0,37).	
Conclusiones	Al parecer, la historia familiar de dependencia al alcohol predice la respuesta a Ketamina en pacientes con depresión bipolar resistente.	
Puntaje Escala de Jadad	5/5	
Anotaciones	Este estudio incluye los datos de nuestras referencias 4 y 45, por lo que al incluirlo estaríamos presentando duplicación de resultados. Excluido.	

		SÍ (1)	NO (0)
1	¿El estudio se describe como aleatorizado?	X	
2	¿Se describe el método utilizado para generar la secuencia de aleatorización y este método es adecuado?	X	
3	¿El estudio se describe como doble ciego?	X	
4	¿Se describe el método de enmascaramiento y este método es adecuado?	X	
5	¿Hay una descripción de las pérdidas de seguimiento y los abandonos?	X	
	TOTAL		5

Título	<i>Replication of Ketamine's Antidepressant Efficacy in Bipolar Depression: A Randomized Controlled Add-On Trial</i>	
Primer autor.	Zarate CA	
País, año.	Estados Unidos, 2012	
No. Referencia	140	
Métodos	<i>Enmascaramiento</i>	Doble ciego
	<i>Tipo intervención</i>	Clorhidrato de Ketamina IV en conjunto con Litio o Ácido Valproico
	<i>Tipo comparación</i>	Placebo, solución salina 0.9%
	<i>Tipo Medida Resultados</i>	MADRS, HDRS, BDI, VAS, HAM-A, Brief Psychiatric Rating Scale, Clinician Administered Dissociative Scale, YMRZ
	<i>Tiempo de seguimiento</i>	40, 80, 110, 230 minutos; 1, 2, 3, 7,10 y 14 días
Participantes	<i>N=</i>	15
	<i>N Mujeres</i>	8
	<i>Criterios Dx</i>	DSM-IV
Intervenciones	<i>n cada grupo</i>	A todos se les dio Ketamina y a todos se les dio placebo (excepto a quienes abandonaron el estudio) en orden distinto, en dos infusiones separadas 2 semanas entre sí.
	<i>Dosis empleadas</i>	0.5 mg/kg
Resultados	Mejoría en síntomas depresivos e ideación suicida en sujetos que reciben Ketamina en comparación con placebo (89.95% IC: 0.61-1.16 y 98.95% IC: 0.64-1.33). Esta mejoría se mantuvo hasta el día 3. 70% respondieron a Ketamina y =% a placebo en algún momento del estudio. Efecto secundario más frecuente fueron síntomas disociativos a los 40 minutos	
Conclusiones	Pacientes con depresión bipolar que reciben infusión en dosis única de Ketamina experimentan respuesta antidepressiva rápida y robusta. La Ketamina mejora ideación suicida en estos pacientes.	
Puntaje Escala de Jadad	4/5	
Anotaciones	Ninguna. Incluido.	

		SÍ (1)	NO (0)
1	¿El estudio se describe como aleatorizado?	X	
2	¿Se describe el método utilizado para generar la secuencia de aleatorización y este método es adecuado?		X
3	¿El estudio se describe como doble ciego?	X	
4	¿Se describe el método de enmascaramiento y este método es adecuado?	X	
5	¿Hay una descripción de las pérdidas de seguimiento y los abandonos?	X	
TOTAL			4

Título	<i>Single ketamine infusion in bipolar depression resistant to antidepressants: are neurotrophins involved?</i>	
Primer autor.	Rybakowski, JK	
País, año.	Polonia, 2013	
No. Referencia	103	
Métodos	<i>Enmascaramiento</i>	Ninguno
	<i>Tipo intervención</i>	Infusión de Ketamina en dosis única
	<i>Tipo comparación</i>	Ninguna
	<i>Tipo Medida Resultados</i>	HDRS
	<i>Tiempo de seguimiento</i>	6, 12, 24 horas y 3, 7 10 y 14 días
Participantes	<i>Participantes</i>	25
	<i>N Mujeres</i>	21
	<i>Criterios Dx</i>	DSM-IV
Intervenciones	<i>n cada grupo</i>	Todos recibieron Ketamina, 25.
	<i>Dosis empleadas</i>	0.5 mg/kg en dosis única
Resultados	13 pacientes respondieron a Ketamina y 12 no respondieron. Se obtuvo remisión en 8 participantes a los 7 días y en 12 pacientes a los 14 días. NO hubo diferencias entre pacientes que respondieron y los que no en niveles de neurotrofinas al inicio del estudio. Los niveles séricos de BDNF eran reducidos a los 7 días en pacientes que no respondieron. Niveles séricos de NGF, NT3, NT4 y GDNF no cambiaron significativamente.	
Conclusiones	Los resultados confirman el efecto antidepresivo de infusión de ketamina adicionada a estabilizadores del ánimo en depresión bipolar resistente al manejo con antidepresivos. Esto sugiere posible influencia del BDNF en esta respuesta.	
Puntaje Escala de Jadad	0	
Anotaciones	Estudio que comparó niveles de neurotrofinas en pacientes que responden versus los que no presentan respuesta a infusión en dosis única de Ketamina. Todos los pacientes reciben Ketamina. Excluido.	

ESTUDIO No. 48

		SÍ (1)	NO (0)
1	¿El estudio se describe como aleatorizado?		X
2	¿Se describe el método utilizado para generar la secuencia de aleatorización y este método es adecuado?		X
3	¿El estudio se describe como doble ciego?		X
4	¿Se describe el método de enmascaramiento y este método es adecuado?		X
5	¿Hay una descripción de las pérdidas de seguimiento y los abandonos?		X
		TOTAL	0