

Ketamina en la Depresión Resistente y la Ideación Suicida: Neuroplasticidad, Eficacia y Desafíos

Ketamine in Treatment-Resistant Depression and Suicidal Ideation: Neuroplasticity, Efficacy, and Challenges

Stefany Pinto Sánchez^{1,3}, Luis Rafael Betancourt Hitcher^{2,3}

RESUMEN

Introducción: La depresión resistente al tratamiento (DRT) y la ideación suicida representan necesidades clínicas urgentes. Los antidepresivos convencionales tienen una latencia de acción prolongada, lo que subraya la importancia de terapias de acción rápida como la ketamina y su enantiómero, la esketamina.

Objetivo: Sintetizar la evidencia actual sobre los mecanismos neuroplásticos, la eficacia clínica y los desafíos de implementación de la ketamina y la esketamina en el manejo de la DRT y de la ideación suicida.

Diseño del estudio: Se realizó una revisión narrativa crítica con una búsqueda estructurada de la literatura en bases de datos biomédicas (2020-2025), enfocada

en ensayos clínicos, metaanálisis y guías de consenso.

Resultados: El mecanismo de acción principal consiste en el antagonismo del receptor NMDA, lo que desencadena una cascada de señalización que culmina en un aumento rápido de la neuroplasticidad sináptica (vía AMPA/BDNF/mTOR). La ketamina intravenosa muestra una alta eficacia en la reducción rápida de los síntomas depresivos y de la ideación suicida. La esketamina intranasal, aprobada para la DRT, presenta evidencia mixta sobre la ideación suicida aguda. Los predictores de respuesta incluyen el historial familiar de trastorno por consumo de alcohol y el aumento de BDNF periférico. Los principales desafíos son el acceso limitado por costos y por la infraestructura, y la necesidad de definir estrategias de mantenimiento a largo plazo.

Conclusión: La ketamina y la esketamina representan un paradigma terapéutico innovador en psiquiatría, ofreciendo una opción de acción rápida para pacientes con depresión resistente al tratamiento y riesgo de suicidio. Su implementación ética y equitativa requiere marcos regulatorios sólidos, acceso especializado y estrategias de mantenimiento validadas.

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2026.134.S2.30>

ORCID: 0000-0001-9106-3119^{1,3,*}

ORCID: 0000-0002-0791-6113^{2,3}

¹Unidad Docente Asistencial de Psiquiatría, Hospital Universitario de Los Andes, Mérida, Venezuela. E-mail: stefanpinto7@gmail.com

²Escuela de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela. E-mail: luisbeta@ula.ve

³Grupo de Investigación en Salud Mental. Facultad de Medicina. Universidad de Los Andes. Mérida, Venezuela.

*Corresponding author: Stefany Pinto, Unidad Docente Asistencial de Psiquiatría, Hospital Universitario de Los Andes, Mérida, Venezuela. E-mail: stefanpinto7@gmail.com

Recibido: 14 de diciembre 2025

Aceptado: 9 de febrero 2026

Palabras clave: Ketamina, depresión resistente al tratamiento, ideación suicida, neuroplasticidad, esketamina, glutamato.

SUMMARY

Introduction: Treatment-resistant depression (TRD) and suicidal ideation represent urgent clinical needs. Conventional antidepressants have a prolonged latency of action, underscoring the importance of rapid-acting therapies such as ketamine and its enantiomer, esketamine.

Objective: *To synthesize current evidence on the neuroplastic mechanisms, clinical efficacy, and implementation challenges of ketamine and esketamine in the management of TRD and suicidal ideation.*

Study design: *A critical narrative review with a structured literature search was conducted in biomedical databases (2020-2025), focusing on clinical trials, meta-analyses, and consensus guidelines.*

Results: *The primary mechanism of action involves NMDA receptor antagonism, triggering a signaling cascade that culminates in a rapid increase in synaptic neuroplasticity (via the AMPA/BDNF/mTOR pathway). Intravenous ketamine shows high efficacy in the rapid reduction of depressive symptoms and suicidal ideation. Intranasal esketamine, approved for TRD, presents mixed evidence for acute suicidal ideation. Predictors of response include a family history of alcohol use disorder and increased peripheral BDNF. The main challenges are limited access due to cost and infrastructure constraints, and the need to develop long-term maintenance strategies.*

Conclusion: *Ketamine and esketamine represent an innovative therapeutic paradigm in psychiatry, offering a rapid-acting option for patients with TRD and suicidal risk. Their ethical and equitable implementation requires robust regulatory frameworks, specialized access, and validated maintenance strategies.*

Keywords: *Ketamine, treatment-resistant depression, suicidal ideation, neuroplasticity, esketamine, glutamate.*

INTRODUCCIÓN

El Trastorno Depresivo Mayor (TDM) es una de las principales causas de discapacidad a nivel global y se asocia con una carga significativa de mortalidad, incluido el suicidio (1). Aproximadamente el 31 % de los pacientes con TDM desarrollan depresión resistente al tratamiento (DRT) (2), definida como la falta de respuesta a al menos dos ensayos antidepressivos adecuados. Esta población enfrenta un sufrimiento prolongado y un riesgo elevado, agravado por la latencia de 2 a 6 semanas de los antidepressivos convencionales. Esta necesidad clínica insatisfecha ha impulsado el desarrollo de Antidepressivos de Acción Rápida (RAADs), que ejercen efectos en horas o en días (3).

La ketamina, un anestésico disociativo, y su enantiómero S, la esketamina, son los RAADs

mejor caracterizados. Su resurgimiento desde el año 2000 (3,4) y la posterior aprobación de la esketamina intranasal (FDA, 2019) para la DRT marcan un cambio de paradigma en psiquiatría, desplazando el foco de la modulación monoaminérgica hacia la restauración rápida de la neuroplasticidad (5).

El objetivo de esta revisión actualizada (2020-2025) es sintetizar la evidencia sobre los mecanismos neurobiológicos innovadores (incluido el papel de los metabolitos), la eficacia comparativa en DRT e ideación suicida, los predictores emergentes de respuesta que guían hacia un uso personalizado y los desafíos de implementación, con especial énfasis en la equidad y el acceso (1,4).

FISIOPATOLOGÍA NEUROBIOLÓGICA: DEL MODELO MONOAMINÉRGICO A LA NEUROPLASTICIDAD

La comprensión de la depresión ha evolucionado hacia el Modelo Sináptico de la Patología por Estrés Crónico (CSP) (5). Esta disfunción de la neuroplasticidad adaptativa se considera hoy el sustrato central de la depresión, lo que explica las limitaciones del enfoque monoaminérgico y la alta tasa de no respuesta (2). Este modelo postula que el estrés crónico induce una desregulación sostenida de los sistemas glutamatérgicos y GABAérgicos, lo que altera el equilibrio excitación/inhibición, debilita la fuerza sináptica y conduce a la pérdida de conexiones neuronales (espinas dendríticas) y a la atrofia en regiones clave como la corteza prefrontal y el hipocampo (2,5).

Esta disfunción de la neuroplasticidad adaptativa se considera hoy el sustrato central de la depresión, antecedendo y explicando las limitaciones del enfoque monoaminérgico, como la latencia prolongada y la tasa significativa de no respuesta a los ISRS (2). Por ello, la depresión se conceptualiza mejor como un trastorno de la conectividad y la plasticidad cerebrales, lo que proporciona la diana racional para intervenciones como la ketamina, diseñadas para “reiniciar” o reparar circuitos neuronales dañados a nivel estructural (2,5).

MECANISMO DE ACCIÓN: ANTAGONISMO NMDA Y MÁS ALLÁ

La ketamina y la esketamina ejercen sus efectos mediante la inducción rápida de la neuroplasticidad (4,6,7). Metabolitos como el (2R,6R)-hidroxi-norketamina (HNK) pueden ejercer efectos independientes del bloqueo de los receptores NMDA (8,9). Además, el sistema opioide endógeno parece estar involucrado (10). La acción es multisistémica: influye en la regulación dopaminérgica (7), restaura la conectividad de las redes cerebrales (11) y presenta propiedades antiinflamatorias (12).

1. La vía glutamatérgica y el “reinicio sináptico”

Como antagonistas no competitivos del receptor NMDA, bloquean preferentemente estos receptores en interneuronas GABAérgicas, produciendo una desinhibición que genera una oleada de glutamato (“*glutamate surge*”). Esto sobreactiva los receptores AMPA, iniciando una cascada de señalización (PI3K-Akt/mTOR) que culmina en la liberación del Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) y en la sinaptogénesis rápida (formación de nuevas espinas dendríticas) en horas (5,7,8). Este proceso constituye un “reinicio sináptico de emergencia” que restaura la conectividad neuronal.

2. El papel de los metabolitos y vías alternativas

Metabolitos como el (2R,6R)-hidroxi-norketamina (HNK) pueden ejercer efectos antidepresivos independientes del bloqueo del receptor NMDA, posiblemente mediante la activación directa del receptor TrkB de BDNF (9,10). Además, el sistema opioide endógeno parece estar involucrado en algunos efectos antidepresivos en modelos preclínicos (11).

3. Mecanismos complementarios

La acción de la ketamina es multisistémica: influye en la regulación dopaminérgica (crucial para la plasticidad a través del receptor D1) (8), modula segundos mensajeros como el AMPc, restaura la conectividad de redes cerebrales (12) y presenta propiedades antiinflamatorias al reducir citocinas proinflamatorias (13).

FARMACOCINÉTICA Y VÍAS DE ADMINISTRACIÓN

La ketamina puede administrarse por múltiples vías (13). Mientras que la vía intravenosa (IV) e intramuscular presentan alta biodisponibilidad, las vías intranasales, sublinguales y orales muestran una variabilidad significativa (14,15). Lo que complica la dosificación y limita la robustez de la evidencia que las respalda (15,16).

Tras su administración, la ketamina sufre un amplio metabolismo hepático de primer paso, principalmente por el citocromo P450 (CYP3A4 y CYP2B6), lo que genera metabolitos activos como la norketamina (16). Su vida media plasmática es breve (~15 min), pero sus efectos terapéuticos perduran más allá de la eliminación del fármaco, lo que sustenta la hipótesis de que inducen cambios neuroplásticos duraderos.

La elección de la vía (IV, IM, intranasal, oral) implica una dicotomía entre la eficacia predecible (vía IV, gold standard) y la accesibilidad práctica (vías no IV, con evidencia más variable). La esketamina intranasal aprobada ofrece una vía estandarizada, pero de alto costo (15). En el Cuadro 1 se muestra la farmacocinética comparada de las vías de administración.

EFICACIA CLÍNICA EN DRT E IDEACIÓN SUICIDA

1. Depresión Resistente al Tratamiento (DRT)

Una infusión única de ketamina IV produce mejoría en 24 horas (17,18). En un metaanálisis en red, la ketamina demostró una alta tasa de respuesta, ubicándose entre las intervenciones más eficaces (19). Por su parte, la esketamina intranasal demostró superioridad frente al placebo en estudios de fase 3 (14), lo que valida su aprobación (20,21).

2. Ideación suicida: La ketamina IV ha demostrado una reducción rápida en horas (22,23). Sin embargo, los datos sobre esketamina intranasal han mostrado evidencia mixta sobre la reducción aguda a las 24 horas (24,25).

KETAMINA EN LA DEPRESIÓN RESISTENTE Y LA IDEACIÓN SUICIDA

Cuadro 1. Farmacocinética comparada de las vías de administración.

Vía de administración	Biodisponibilidad (%)	Tiempo hasta Cmax (min)	Vida media plasmática (min)	Comentarios clínicos
Intravenosa (IV)	~100	1 (bolo)	~15	Estándar de referencia. Entorno controlado necesario.
Intramuscular (IM)	~90	5-30	~15	Alternativa práctica a la IV.
Intranasal	~50	20-40	~15	Aprobada para esketamina. Monitorización post-dosis requerida.
Sublingual	~29	45	~15	En investigación. Biodisponibilidad variable.
Oral	~17 (S-ketamina <10)	20-120	~15	Alta variabilidad. Metabolismo de primer paso extenso.

Nota: Cmax: concentración plasmática máxima. Fuentes: (14,16,32).

El historial familiar de trastorno por consumo de alcohol es un marcador de respuesta positivo (26,27), mientras que el aumento de BDNF sérico también es un predictor relevante (28).

3. Predictores de Respuesta y Medicina Personalizada

La respuesta a la ketamina/esketamina es variable. La investigación identifica potenciales predictores de una mejor respuesta (Cuadro 2), siendo el historial familiar de trastorno por consumo de alcohol (AUD) el marcador clínico pretratamiento más consistentemente replicado para la ketamina IV (28,29). Por el contrario, los síntomas disociativos agudos no se asocian con la eficacia antidepresiva (30). El futuro del uso personalizado reside en modelos predictivos multivariados que combinen marcadores clínicos, periféricos (p. ej., aumento de BDNF sérico) (30) y cerebrales (p. ej., potencia gamma en el EEG) (28).

SEGURIDAD, TOLERABILIDAD Y MONITORIZACIÓN

1. Efectos Adversos Agudos

Los efectos adversos más comunes son síntomas disociativos y elevaciones de la presión

arterial (24). Es esencial la monitorización posadministración (16). El uso terapéutico supervisado no se ha asociado con nuevos trastornos por uso de sustancias (29), ni se han identificado señales de toxicidad genitourinaria preocupantes en estudios de mantenimiento (24,29). (Resuelven en 2-4 horas) (26). La monitorización de signos vitales durante y 1-2 horas posteriores a la administración es esencial (32).

2. Riesgos a Largo Plazo y de Abuso

La ketamina es una sustancia controlada (Schedule III). Sin embargo, el uso terapéutico supervisado a dosis antidepresivas no se ha asociado con un aumento de la incidencia de nuevos trastornos por uso de sustancias (33). La toxicidad genitourinaria ('vejiga de ketamina') es una complicación del uso crónico y en altas dosis del abuso recreativo, y no se ha identificado como una señal de preocupación significativa en los estudios a largo plazo con esketamina intranasal en DRT (26,33).

3. Contraindicaciones

Incluyen hipersensibilidad y condiciones en las que un aumento agudo de la presión arterial sería peligroso (aneurisma, hemorragia intracraneal, hipertensión no controlada) (32).

Cuadro 2. Predictores de respuesta a ketamina/esketamina.

Categoría	Marcador	Asociación con la respuesta (Evidencia)
Clínico (Pretratamiento)	Historial familiar de AUD	Asociación positiva robusta y consistente con respuesta a la ketamina IV (28,29).
Clínico (Pretratamiento)	Historial de trauma infantil	Asociación positiva reportada, aunque con evidencia no concluyente (27).
Biológico (postratamiento)	Aumento de BDNF periférico	Indicador de respuesta consistente, con tamaño del efecto modesto (30).
Biológico (postratamiento)	Aumento potencia gamma (EEG)	Biomarcador cerebral prometedor asociado a la respuesta (28).
Clínico (postratamiento)	Síntomas disociativos agudos	No se asocian con la eficacia antidepressiva (26).
Pronóstico General	Múltiples fracasos previos	Factores asociados a una menor probabilidad de respuesta (27).

*Nota: AUD: Trastorno por consumo de alcohol; BDNF: Factor neurotrófico derivado del cerebro; EEG: Electroencefalograma. Fuente: elaboración propia basada en las referencias citadas en el texto.

DESAFÍOS EN LA IMPLEMENTACIÓN: EQUIDAD, ACCESO Y ÉTICA

La implementación en entornos como Latinoamérica debe considerar las barreras sistémicas (1,30). El costo y la infraestructura limitan el acceso (31), lo que impulsa el uso “off-label” en clínicas no reguladas (32). Finalmente, las estrategias óptimas de mantenimiento para la ketamina racémica aún no están definidas (21,33). Por lo tanto, cualquier modelo de implementación debe diseñarse considerando proactivamente estas barreras sistémicas para avanzar hacia una equidad real.

1. Costo, Acceso y Equidad

El alto costo de la esketamina intranasal aprobada y los gastos de infraestructura y personal asociados a la administración IV segura limitan drásticamente el acceso (16). Esto plantea un serio problema de equidad en salud, pues pacientes con la misma necesidad clínica pueden verse excluidos debido a barreras económicas o geográficas.

2. Clínicas no Reguladas y Uso “Off-label”

La alta demanda y las barreras de acceso han impulsado la proliferación de clínicas no reguladas que ofrecen ketamina, a menudo bajo esquemas “off-label” (p. ej., por vía oral o intramuscular), con evidencia limitada y protocolos de seguridad variables (38). Esta situación genera riesgos de mal uso, de desviación de la sustancia y de daño al paciente, lo que subraya la necesidad urgente de marcos regulatorios claros y guías de práctica clínica que equilibren la innovación con la seguridad y la ética.

3. Necesidad de Estrategias de Mantenimiento a Largo Plazo

El principal desafío terapéutico sigue siendo la prevención de recaídas. Si bien la esketamina ha demostrado eficacia en el mantenimiento (22), las estrategias óptimas para la ketamina racémica (frecuencia de infusiones, combinación con psicoterapia u otros fármacos) aún no están definidas (38). Se requieren estudios de seguimiento a largo plazo para elucidar el perfil de seguridad y la eficacia sostenida.

METODOLOGÍA

Esta revisión narrativa se basó en una búsqueda estructurada de la literatura en las bases de datos PubMed y <https://clinicaltrials.gov/>, abarcando el período 2020-2025. Los términos de búsqueda incluyeron: “ketamina”, “*treatment-resistant depression*”, “*suicidal ideation*”, “*esketamine*” y “*neuroplasticity*”, junto con sus equivalentes en español. La selección de la evidencia priorizó ensayos clínicos aleatorizados, metaanálisis, revisiones sistemáticas y guías clínicas de consenso publicados durante el período señalado, con el objetivo de recopilar hallazgos recientes y relevantes. La información obtenida se sintetizó temáticamente para ofrecer una perspectiva actualizada, integral y crítica sobre el tema, en línea con el formato de una revisión narrativa.

CONCLUSIÓN

La ketamina y la esketamina representan un cambio de paradigma en psiquiatría, encarnando la evolución hacia los antidepresivos de acción rápida. Su mecanismo, centrado en la inducción de neuroplasticidad sináptica a través de la vía AMPA/BDNF/mTOR, potencialmente mediada por metabolitos como el (2R,6R) – HNK (9,10), les confiere la capacidad de un ‘reinicio sináptico’ eficaz para la depresión resistente al tratamiento y la ideación suicida aguda (5).

Su implementación clínica responsable requiere superar desafíos importantes. Es imperativo superar las barreras de acceso y costo (16), establecer marcos regulatorios robustos para un uso seguro (38,39) y avanzar hacia un modelo de medicina personalizada guiado por predictores biológicos y clínicos (28,20,29).

Por tanto, el futuro de estas terapias depende de la investigación continua para definir estrategias de mantenimiento a largo plazo y, de manera crucial, para desarrollar modelos de implementación que democratizen su acceso dentro de un enfoque ético y equitativo de salud mental (40,41).

Declaración de conflicto de interés

Los autores, Stefany Pinto y Luis Betancourt, declaran no tener ningún conflicto de interés financiero o personal que pudiera influir en el desarrollo, análisis o interpretación de la información presentada en este manuscrito.

Financiamiento

Este trabajo no recibió financiamiento específico de agencias de financiación en los sectores público, comercial o sin fines de lucro. La revisión se realizó como parte de las actividades académicas de los autores.

Contribución autoral

Los autores contribuyeron igualmente a este trabajo. La contribución específica, siguiendo la taxonomía CRediT, fue la siguiente:

- Stefany Pinto: Conceptualización, Investigación, Redacción — Borrador original.
- Luis Betancourt: Curación de datos, Supervisión, Redacción — Revisión y edición.

Agradecimientos

Los autores desean agradecer al Grupo de Investigación en Salud Mental de la Universidad de Los Andes por el apoyo académico y el entorno propicio para la discusión científica.

REFERENCIAS

1. Organización Panamericana de la Salud. La carga de los trastornos mentales en la Región de las Américas, 2018. Washington, D.C.: OPS; 2018. Disponible en: <https://iris.paho.org/items/6b759b11-406a-465b-9cec-cdea1e44b8bd>.
2. Trivedi MH, Rush AJ, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Warden D, Ritz L, et al. Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR*D: Implications for clinical practice. *Am J Psychiatry*. 2006;163(1):28-40.

3. Berman RM, Cappiello A, Anand A, Oren DA, Heninger GR, Charney DS, et al. Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. *Biol Psychiatry*. 2000;47(4):351-354.
4. Casarotto PC, Girych M, Fred SM, Kovaleva V, Cañada R, Enkavi G, et al. Antidepressant drugs act by directly binding to TRKB neurotrophin receptors. *Cell*. 2021;184(5):1299-1313.e19.
5. Duman RS, Aghajanian GK. Synaptic dysfunction in depression: Potential therapeutic targets. *Science*. 2012;338(6103):68-72.
6. Li N, Lee B, Liu RJ, Banasr M, Dwyer JM, Iwata M, et al. mTOR-dependent synapse formation underlies the rapid antidepressant effects of NMDA antagonists. *Science*. 2010;329(5994):959-964.
7. Wu Y, Liu Y, Wu J, Wang Z, Chen G, Wang L, et al. Dopamine D1 receptor signaling mediates ketamine-induced synaptogenesis and antidepressant actions. *Biol Psychiatry*. 2021;89(11):1087-1097.
8. Lumsden EW, Troppoli TA, Myers SJ, Zanos P, Arun AS, Lovett J, et al. Antidepressant-relevant concentrations of the ketamine metabolite (2R,6R)-hydroxynorketamine do not block NMDA receptor function. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2019;116(11):5160-5169.
9. Hess EM, Riggs LM, Michaelides M, Gould TD. Mechanisms of ketamine and its metabolites as antidepressants. *Biochem Pharmacol*. 2022;197:114892.
10. Williams NR, Heifets BD, Blasey C, Sudheimer K, Pannu J, Pankow H, et al. Attenuation of antidepressant effects of ketamine by opioid receptor antagonism. *Am J Psychiatry*. 2018;175(12):1205-1215.
11. Medeiros GC, Gould TD, Zarate CA Jr. Low-dose ketamine improved brain network integrity among patients with treatment-resistant depression and suicidal ideation. *J Affect Disord*. 2025;378:1-7.
12. Chen MH, Li CT, Lin WC, Hong CJ, Tu PC, Bai YM, et al. Rapid inflammation modulation and antidepressant efficacy of a low-dose ketamine infusion in treatment-resistant depression: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Psychiatry Res*. 2018;269:207-211.
13. Molero P, Ramos-Quiroga JA, Martín-Santos R, Calvo-Sánchez E, Gutiérrez-Rojas L, Pascual-Sánchez JC. Antidepressant efficacy and tolerability of ketamine and esketamine: A critical review. *CNS Drugs*. 2018;32(5):411-420.
14. Popova V, Daly EJ, Trivedi M, Cooper K, Lane R, Lim P, et al. Efficacy and safety of flexibly dosed esketamine nasal spray combined with a newly initiated oral antidepressant in treatment-resistant depression: A randomized double-blind active-controlled study. *Am J Psychiatry*. 2019;176(6):428-438.
15. Zanos P, Moaddel R, Morris PJ, Georgiou P, Fischell J, Elmer GI, et al. NMDAR inhibition-independent antidepressant actions of ketamine metabolites. *Nature*. 2016;533(7604):481-486.
16. Swainson J, McGirr A, Blier P, Brietzke E, Richard-Devantoy S, Vazquez G, et al. The Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) Task Force Recommendations for the Use of Racemic Ketamine in Adults with Major Depressive Disorder. *Can J Psychiatry*. 2021;66(2):113-125.
17. Murrough JW, Iosifescu DV, Chang LC, Al Jurdi RK, Wee SI, Collins C, et al. Antidepressant efficacy of ketamine in treatment-resistant major depression: A two-site randomized controlled trial. *Am J Psychiatry*. 2013;170(10):1134-1142.
18. McIntyre RS, Rodrigues NB, Lee Y, Lipsitz O, Subramaniapillai M, Gill H, et al. The effectiveness of repeated intravenous ketamine on depressive symptoms, suicidal ideation and functional disability in adults with major depressive disorder and bipolar disorder: Results from the Canadian Rapid Treatment Center of Excellence. *J Affect Disord*. 2020;274:903-910.
19. Saelens J, Gramser A, Watzal V, Dragioti E, Sifafis S, Leucht S, et al. Relative effectiveness of antidepressant treatments in treatment-resistant depression: A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Neuropsychopharmacology*. 2025;50(5):913-919.
20. Daly EJ, Singh JB, Fedgchin M, Cooper K, Lim P, Shelton RC, et al. Efficacy and safety of intranasal esketamine adjunctive to oral antidepressant therapy in treatment-resistant depression: A randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry*. 2018;75(2):139-148.
21. Daly EJ, Trivedi MH, Janik A, Li H, Zhang Y, Li X, et al. Efficacy of esketamine nasal spray plus oral antidepressant treatment for relapse prevention in patients with treatment-resistant depression: A randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry*. 2019;76(9):893-903.
22. McIntyre RS, Rosenblat JD, Nemeroff CB, Sanacora G, Murrough JW, Berk M, et al. Synthesizing the evidence for ketamine and esketamine in treatment-resistant depression: An international expert opinion on the available evidence and implementation. *Am J Psychiatry*. 2021;178(5):383-399.
23. Nikayin S, Sanacora G. Evaluating the role of ketamine/esketamine in the management of major depressive disorder with suicide risk. *CNS Drugs*. 2021;35(10):1069-1079.
24. Short B, Fong J, Galvez V, Shelker W, Loo CK. Side-effects associated with ketamine use in depression: A systematic review. *Lancet Psychiatry*. 2018;5(1):65-78.

KETAMINA EN LA DEPRESIÓN RESISTENTE Y LA IDEACIÓN SUICIDA

25. Medeiros GC, Demo I, Goes FS, Zanos P, Gould TD, Zarate CA Jr. Personalized use of ketamine and esketamine for treatment-resistant depression. *Transl Psychiatry*. 2024;14(1):481.
26. Nugent AC, Ballard ED, Gould TD, Park LT, Moaddel R, Brutsche NE, et al. Ketamine has distinct electrophysiological and behavioral effects in depressed and healthy subjects. *Mol Psychiatry*. 2019;24(7):1040-1052.
27. Ionescu DF, Bentley KH, Eikermann M, Taylor N, Scanlon-Plesko M, J Larenas-Linnemann D, et al. Repeat-dose ketamine augmentation for treatment-resistant depression with chronic suicidal ideation: A randomized, double blind, placebo-controlled trial. *J Affect Disord*. 2019;243:516-524.
28. Haile CN, Murrough JW, Iosifescu DV, Chang LC, Al Jurdi RK, Foulkes A, et al. Plasma brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and response to ketamine in treatment-resistant depression. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2014;17(2):331-336.
29. Wajs E, Aluisio R, Holder R, Daly EJ, Lane R, Lim P, et al. Long-term safety and efficacy of esketamine nasal spray combined with an oral antidepressant in patients with treatment-resistant depression: The SUSTAIN-3 study. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2025;28(1):pyaf027.
30. Kohn R, Ali AA, Puac-Polanco V, Figueroa C, López-Soto V, Morgan K, et al. Mental health in the Americas: an overview of the treatment gap. *Rev Panam Salud Pública*. 2018;42:e165.
31. Yavi M, Lee H, Henter ID, Park LT, Zarate CA Jr. Ketamine treatment for depression: A review. *Discov Ment Health*. 2022;2(1):9.
32. Pérez-Esparza R, Veraart J, Veraart A. Ketamina, un nuevo agente terapéutico para la depresión. *Rev Fac Med (Mex)*. 2020;63(1):6-13.
33. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder. 3rd edition. Washington, DC: APA; 2010.
34. McIntyre RS, Rosenblat JD, Nemeroff CB, Sanacora G, Murrough JW, Berk M, et al. Synthesizing the evidence for ketamine and esketamine in treatment-resistant depression: An international expert opinion on the available evidence and implementation. *Am J Psychiatry*. 2021;178(5):383-399.
35. Short B, Fong J, Galvez V, Shelker W, Loo CK. Side-effects associated with ketamine use in depression: A systematic review. *Lancet Psychiatry*. 2018;5(1):65-78.
36. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Stewart JW, Warden D, et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: A STARD report. *Am J Psychiatry*. 2006;163(11):1905-1917.
37. Ammendolia I, Mannucci C, Esposito E, Arfè A, Calapai F, Capuano A, et al. Safety Profile and Suicidality Associated with the Use of Esketamine in the Treatment of Major Depressive Disorder in European Countries: An EudraVigilance Database Analysis. *Pharmaceuticals*. 2025;18(5):702.
38. Yavi M, Lee H, Henter ID, Park LT, Zarate CA Jr. Ketamine treatment for depression: A review. *Discov Ment Health*. 2022;2:9.
39. Zolghadriha A, Anjomshoaa A, Jamshidi MR, Taherkhani F. Rapid and sustained antidepressant effects of intravenous ketamine in treatment-resistant major depressive disorder and suicidal ideation: A randomized clinical trial. *BMC Psychiatry*. 2024;24:341.
40. Peñaranda-Gómez L, Álvarez-Medina PML, Vásquez-Restrepo IC, Ocampo-Osorio K. Diseño de una estrategia pedagógica dirigida a la población LGBTIQ+ en contextos educativos. *Cult Educ Soc*. 2026;17(1):e6528.
41. Tello-Zuluaga J, Uribe-Zapata A. Instrumentos de evaluación de actitudes docentes frente a la educación inclusiva: Una revisión sistemática. *Cult Educ Soc*. 2025;16(1):e5782.