

EFECTO ANTIDEPRESIVO DE LA KETAMINA INTRANASAL EN EL CUIDADO PALIATIVO DE PACIENTES CON CÁNCER TERMINAL

SECUNDINO GONZÁLEZ-PARDO¹, LOURDES GONZÁLEZ-LONGORIA BOADA², FRANCISCO LÓPEZ-MUÑOZ³

Recibido para publicación: 13-11-2022 - Versión corregida: 07-03-2023 - Aprobado para publicación: 19-04-2023

González Pardo S., González-Longoria Boada L., López-Muñoz F. **Efecto antidepresivo de la ketamina intranasal en el cuidado paliativo de pacientes con cáncer terminal.** Arch Med (Manizales). 2023. 23(1):53-62. <https://doi.org/10.30554/archmed.23.1.4532.2023>

Resumen

Antecedentes: los pacientes con cáncer son más propensos a presentar trastornos afectivos. Los tratamientos antidepresivos requieren semanas para surtir efecto. La evidencia sugiere que la ketamina suministrada por cualquier vía trata estos síntomas, convirtiéndola en una opción recomendable para los pacientes oncológicos que presentan depresión, ansiedad e ideación suicida. **Material y métodos:** se realizó un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en 142 participantes con cáncer. Se administró ketamina a 0,5 mg/kg y 1 ml de solución salina al 0,9% por vía intranasal cada seis horas durante 3 días. El criterio utilizado para evaluar la eficacia fue la puntuación total en la escala de valoración de la depresión de Montgomery-Åsberg. Además, se analizaron el tiempo de respuesta y los eventos adversos al tratamiento. **Resultados:** la edad media fue de 69,11±9,77 años. El carcinoma más frecuente fue el tumor de cabeza pancreática (44,37%). Los trastornos afectivos mejoraron significativamente solo en el Grupo A ($p<0,001$). La tasa de respuesta a la ketamina fue del 66,7%. El grupo B presentó mejorías inducidas por el efecto placebo, pero no se encontraron diferencias significativas ($p=0,32$). El principal efecto secundario fueron las náuseas en ambos casos. **Conclusiones:** la ketamina administrada por vía intranasal es una terapia segura, eficaz y rápida para reducir los efectos antidepresivos y mejorar la calidad de vida de los pacientes con cáncer. La tasa de respuesta es similar a otros estudios. Los efectos adversos pueden limitar su aplicación.

Palabras clave: trastornos afectivos; ketamina; reacciones adversas; administración intranasal; antidepresivo.

1 Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Técnica del Norte. Ecuador. ORCID: 0000-0002-3557-9038

2 Facultad de Ciencias de la Salud Enrique Ortega Moreira, Universidad de Especialidades Espíritu Santo, Ecuador. ORCID: 0000-0002-4967-3543.

3 Facultad de Salud Pública, Universidad Camilo José Cela, Madrid, España. ORCID: 0000-0002-5188-6038

Antidepressant effect of intranasal ketamine in the palliative care of terminally ill cancer patients

Abstract

Background: patients with cancer are more likely to have affective disorders. Antidepressant treatments take weeks to work. Evidence suggests that ketamine delivered by any route treats these symptoms, making it a recommendable option for oncologic patients what are they presenting depression, anxiety, and suicidal ideation. **Material and methods:** a randomized, double-blind, placebo-controlled study was conducted in 142 participants with cancer. Ketamine at 0.5 mg / kg and 1m of placebo at 0.9% were administered intranasally every six hours for 3 days. The criterion used to evaluate efficacy was the total score on the Montgomery-Åsberg Depression rating scale. In addition, response time and adverse events to treatment were analyzed. **Results:** the mean age was 69.11 ± 9.77 years. The most frequent carcinoma was the pancreatic head tumor (44.37%). Affective disorders improved significantly only in Group A ($p < 0.001$). Group B presented improvements induced by the placebo effect, but no significant differences were found ($p = 0.32$). The main side effect was nausea in both cases. **Conclusions:** ketamine administered intranasally is a safe, effective, and rapid therapy to reduce antidepressant effects and improve the quality of life of cancer patients. The response rate is similar to other studies. The adverse effects may limitation for its application.

Key words: affective disorders; ketamine; adverse reactions; intranasal administration; antidepressant.

Introducción

No obstante, los avances en la prevención, el diagnóstico y tratamiento oncológico, no hay duda de que los síntomas que experimentan los pacientes con cáncer (PC) continúan siendo prevalentes y persistentes independientemente del estadio de la enfermedad. Es más, a medida que estos empeoran, la calidad de vida y el funcionamiento cognitivo, psicosocial y mental del paciente se ven afectados [1]. Pese a ello, es importante cambiar la percepción del paciente sobre su capacidad para controlar y lidiar con la enfermedad, incluso cuando no es posible cambiar su curso o si el resultado del tratamiento es desfavorable para el mismo.

Es probable que las respuestas emocionales a los síntomas oncológicos tengan un mayor impacto en la forma de asimilar de los pacien-

tes [2]. De hecho, si bien las sintomatologías físicas esperadas de dolor y disnea ya limitan las condiciones de vida del paciente [3], se ha reportado que otros trastornos afectivos, como la depresión y ansiedad [4], pueden ser más perjudiciales al inducir al suicidio y deterioro cognitivo del paciente [5, 6].

Por ello, los trastornos afectivos (TA) han sido tratados con farmacoterapias y psicoterapias cognitivo-conductuales, coanalgésicos o psicoestimulantes. Sin embargo, una alta proporción de pacientes sigue siendo resistente a la terapéutica [7, 8]. Incluso para los pacientes que responden al tratamiento con antidepresivos, los beneficios se retrasan significativamente semanas, lo que aumenta aún más la carga de la enfermedad y el riesgo de morbilidad y tendencia al suicidio [9, 10]. Aun cuando la investigación en neurociencia ha dilucidado

algunos mecanismos básicos de la depresión y los efectos de los antidepresivos [11], todavía se están buscando nuevos tratamientos para combatir los TA. Uno de ellos es la ketamina, que actúa como antagonistas no competitivos en los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA). De hecho, la evidencia de los ensayos clínicos ha proporcionado pruebas sólidas de los efectos antidepresivos (EA) rápidos y sostenidos de una sola dosis de ketamina [12, 13, 14], su manejo puede verse limitado debido a la falta de disponibilidad en las prácticas generales de salud mental, los efectos secundarios y la necesidad de servicios de apoyo y seguimiento.

Por otro lado, debido a la solubilidad de la ketamina y con el fin de minimizar los efectos secundarios, estudios recientes han probado vías alternativas de administración para inducir efectos antidepresivos rápidos. La administración oral es la vía de aplicación más sencilla [15]. Sin embargo, dada su baja biodisponibilidad, se suelen requerir dosis más altas o con mayor frecuencia [16, 17]. En su lugar, se ha suministrado por vías tradicionales como la intravenosa o intramuscular [18]; aun así, no siempre se recomiendan. Existen otros métodos alternativos con resultados aceptables, tales como intranasal, rectal, transdérmico, sublingual, subcutáneo e intraóseo [19]. Recientemente se ha demostrado que la vía intranasal puede proporcionar una alternativa viable y más segura [20].

Hasta la fecha, ningún estudio ha examinado el papel de la ketamina en el cambio de la calidad de vida relacionada con la terapia de trastornos afectivos en pacientes con cáncer de nacionalidad ecuatoriana. Es más, hasta donde se sabe, son contadas las investigaciones que han examinado el rol de la ketamina en el tratamiento antidepresivo e ideación suicida [21, 22, 16]. El objetivo del presente estudio fue presentar datos preliminares sobre la eficacia, tiempo de respuesta y efectos secundarios de la ketamina para mejorar la calidad de vida relacionada con el tratamiento antidepresivo en pacien-

tes que reciben cuidados paliativos producto del cáncer en una clínica del dolor en Ecuador.

2. Materiales y métodos

Se realizó un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, en 142 participantes (mayores de 20 años) seleccionados de acuerdo con estos criterios de inclusión: a) con un diagnóstico de trastorno depresivo, b) riesgo inminente de suicidio, c) una puntuación ≥ 20 en la escala de calificación de depresión de Montgomery-Åsberg (MADRS) y d) estadificación del cáncer en estado terminal. Se excluyó del estudio a los pacientes que presentaban a) antecedentes de hipertensión arterial y epilepsia, b) hipersensibilidad al principio activo, c) enfermedades cardiovasculares, embarazo y/o psicosis activa, d) incapacidad física y e) varias comorbilidades psiquiátricas, incluido el trastorno bipolar, discapacidad intelectual y personalidad antisocial (Figura 1).

El diseño del estudio incluyó asignar a los participantes un tratamiento al azar (ketamina [Grupo A] o placebo [Grupo B]). Un administrador no involucrado en la ejecución del estudio aleatorizó los casos y preparó las dosis en dispositivos de pulverización nasal correctamente etiquetadas. Para mantener la investigación a ciegas, los tratamientos se etiquetaron como fármaco A y B de acuerdo con el registro de aleatorización. Los medicamentos se prepararon el día de la aplicación y se entregó al equipo antes de su administración. Todo el personal del estudio y los participantes desconocían los resultados hasta la finalización del mismo.

Se prepararon los medicamentos conforme a los lineamientos de Cohen et al. [23]. En el Grupo A se dosificó la ketamina a 0,5 mg/kg peso por administración, a diferencia del grupo B, al cual se suministró 1ml de solución salina al 0,9% (NaCl). Para enmascarar el sabor del placebo se agregó un agente amargo a la formulación. La aplicación del tratamiento se la realizó cada seis horas, durante los 3 días que duró la intervención.

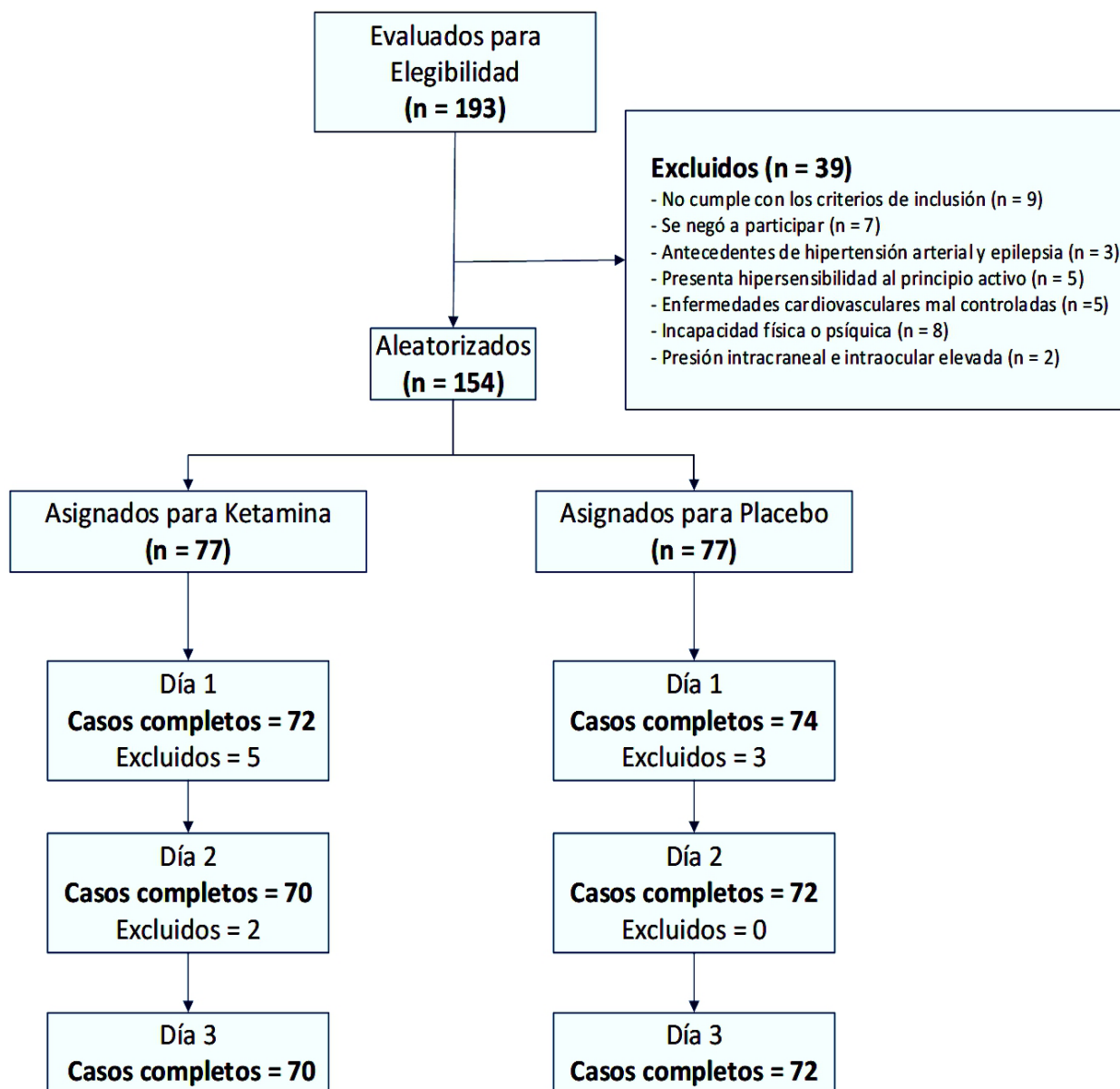


Figura 1. Diagrama de participantes en la investigación (CONSORT).
Fuente: desarrollado por los autores (2022).

Se realizaron evaluaciones periódicas en intervalos de 1 a 3 días. La eficacia del tratamiento se evaluó mediante la MADRS. La seguridad y tolerabilidad se valoró mediante eventos adversos emergentes del tratamiento antes y después de la dosificación.

Los resultados se evaluaron aplicando estadísticos descriptivos y no paramétricos. Se

emplearon tablas de frecuencia para comparar variables categóricas. La prueba de rango con signo de Wilcoxon se utilizó para calcular las diferencias significativas entre las dos puntuaciones de la MADRS respecto a los dos tratamientos suministrados. Se aceptó un umbral de significancia de $p < 0,05$. Los datos se expresan como media $\pm$ desviación estándar (DE) y recuentos de porcentajes.

Se empleó el software estadístico R en la versión 4.1.0.

Consideraciones éticas: el estudio adoptó los principios éticos de la Declaración de Helsinki y los requisitos reglamentarios aplicables del estado ecuatoriano. Todos los participantes dieron su consentimiento informado por escrito antes de participar. El protocolo fue aprobado por parte del Comité de Ética reconocido por el Ministerio de Salud Pública ecuatoriano.

3. RESULTADOS

3.1 Características de los pacientes

En la Tabla 1 se muestran los aspectos clínicos y epidemiológicos de los 142 pacientes que completaron todo el estudio. Las características de los dos grupos fueron relativamente similares. La edad promedio fue de $69,11 \pm 9,77$ años y el peso corporal de $67,50 \pm 7,02$ Kg. El cáncer más común fue el tumor en la cabeza del páncreas (44,37%).

Tabla 1. Características epidemiológicas y clínicas de los participantes

Características	Tratamiento administrado		Total
	Ketamina	Placebo	
Total	70 (49,3%)	72 (50,70%)	142 (100%)
Sexo			
Femenino	28 (40,0%)	38 (52,8%)	66 (46,5%)
Masculino	42 (60,0%)	34 (47,2%)	76 (53,5%)
Edad (años)			
≤ 35	1 (1,4%)	0	1 (0,7%)
43 – 49	1 (1,4%)	0	1 (0,7%)
50 – 56	4 (5,7%)	6 (8,3%)	10 (7,0%)
57 – 63	15 (21,4%)	15 (20,8%)	30 (21,1%)
64 – 70	24 (34,3%)	14 (19,4%)	38 (26,8%)
71 – 77	20 (28,6%)	17 (23,6%)	37 (26,1%)
78 – 84	4 (5,7%)	13 (18,1%)	17 (12,0%)
85 – 91	1 (1,4%)	4 (5,6%)	5 (3,5%)
≥ 92	0	3 (4,2%)	3 (2,1%)
Peso (Kg)			
≤ 50	0	2 (2,8%)	2 (1,4%)
51 – 57	1 (1,4%)	12 (16,7%)	13 (9,2%)
58 – 64	14 (20,0%)	14 (19,4%)	28 (19,7%)
65 – 71	29 (41,4%)	23 (31,9%)	52 (36,6%)
72 – 78	26 (37,1%)	19 (26,4%)	45 (31,7%)
≥ 79	0	2 (2,8%)	2 (1,4%)
Etiología			
Tumor de cabeza de páncreas	61 (87,14%)	2 (2,78%)	63 (44,37%)
Íctero obstructivo por tumor de cabeza de páncreas	4 (5,71%)	0	4 (2,82%)
Neoplasia de colon derecho	0	9 (12,5%)	9 (6,33%)
Neoplasia de colon izquierdo	0	3 (4,16%)	3 (2,11%)
Neoplasia de esófago	0	4 (5,56%)	4 (2,82%)
Neoplasia de laringe	0	4 (5,56%)	4 (2,82%)
Neoplasia de pulmón	0	4 (5,56%)	4 (2,82%)
Oclusión intestinal por tumor de color derecho	0	3 (4,16%)	3 (2,11%)
Otros carcinomas	5 (7,15%)	43 (59,72%)	48 (33,80%)

Fuente: desarrollado por los autores (2022).

3.2 Efecto antidepresivo

Los trastornos afectivos 2 hrs después de la primera dosis mejoraron significativamente solo en el Grupo A ($p < 0,001$). El efecto antidepresivo persistió hasta las 72 hrs subsiguientes de la administración (solo con la ketamina). La mejoría en los síntomas depresivos fue significativamente mayor en el grupo de la ketamina que donde recibieron el placebo en todos los puntos temporales durante toda la fase de intervención (Figura 2). Tras la evaluación final del tratamiento (día 3) la mejora en la puntuación MADRS del grupo A fue estadísticamente mayor que la del grupo B. El tiempo medio de respuesta al tratamiento con ketamina fue de $2,3 \pm 0,73$ hrs.

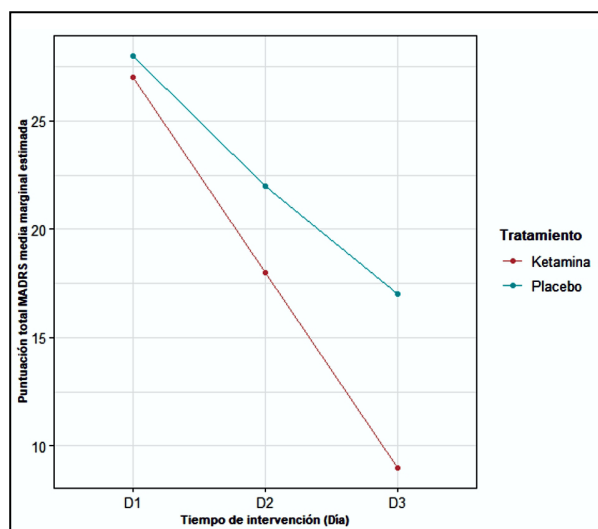


Figura 2. Tasas de respuesta de los pacientes con trastornos afectivos al tratamiento intranasal de ketamina y placebo

Fuente: desarrollado por los autores (2022).

La efectividad y eficiencia del tratamiento fue significativa donde se suministró ketamina (Figura 3). El grupo B presentó mejorías inducidas por el placebo, pero no se encontraron diferencias estadísticas del tratamiento ($p = 0,32$). Los participantes del grupo A tuvieron una mejoría significativamente mayor en la

puntuación del ítem de pensamientos suicidas MADRS en comparación al grupo de placebo. La tasa de respuesta para la ketamina fue de 66,7%.

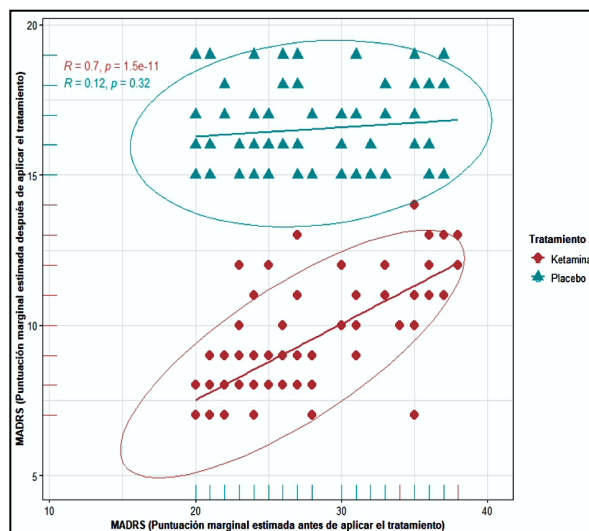


Figura 3. Efecto antidepresivo de la Ketamina y placebo suministrado por vía intranasal al término de la intervención.

Fuente: desarrollado por los autores (2022).

3.3 Eventos adversos emergentes del tratamiento (seguridad y tolerabilidad)

En general, la ketamina intranasal se toleró bien (67,14%). Los efectos secundarios notificados en el estudio aparecen en la Tabla 2. Las reacciones adversas más comunes en el Grupo A fueron las náuseas (11,3%) y el eritema (10,0%). En el grupo B los efectos adversos se presentaron con mayor frecuencia que en los casos que se administró ketamina. Además, de las náuseas (13,89%), el grupo B reportó erupción cutánea (13,89%) en 10 participantes. La mayoría de estos síntomas desaparecieron con la ketamina a las 2 hrs de haber sido administrado el medicamento. No hubo efectos secundarios graves durante la intervención.

Tabla 2. Eventos presentados por los efectos adversos

Efectos adversos	Tratamiento administrado	
	Ketamina	Placebo
Náuseas	8 (11,43%)	10 (13,89%)
Eritema	7 (10,0%)	0
Vómitos	3 (4,29%)	7 (9,72%)
Exantemas morbiliforme	5 (7,14%)	0
Rash	0	10 (13,89%)
Prurito	0	8 (11,11%)
Ningún efecto secundario	47 (67,14%)	37 (51,39%)

Fuente: desarrollado por los autores (2022).

4. Discusión

Durante décadas la ketamina se ha utilizado como anestésico, y los informes de sus efectos antidepresivos de acción rápida y de prevención del suicidio han atraído un gran interés de la oncología en los últimos años [24, 25]. Los resultados de este estudio apoyan la idea de que la ketamina suministrada por vía intranasal (u otra vía) puede ser un tratamiento eficaz para la reducción rápida de los trastornos afectivos en pacientes con cáncer. Estos hallazgos son semejantes a otras investigaciones que constatan un avance prometedor en el manejo clínico de una condición potencialmente letal para pacientes con enfermedades terminales y y carecen de farmacoterapias aprobadas para aliviar sus sintomatologías [21, 26, 27].

Los participantes de este estudio, a diferencia de los que normalmente se incluyen en los ensayos estándar de antidepresivos, eran pacientes con cáncer con graves sintomatologías de ansiedad, depresión, insomnio e ideación suicida. Así el nivel relativamente alto de mejoría inespecífica y clínicamente significativa observada en los casos donde se suministró la solución salina, los efectos beneficiosos de la ketamina en el tratamiento de los trastornos afectivos son más prometedores; contribuye a mejorar la calidad de vida del paciente: reduce las tendencias suicidas, aumenta las horas de sueño y favorece las necesidades fisiológicas

del paciente (incluso mejora la actividad sexual).

Por otro lado, los alivios registrados en el grupo B se atribuyeron al efecto placebo, producto de la sugestión del paciente. Al respecto, Kirsch [28] explica que esto puede suceder cuando el paciente piensa que se le ha suministrado es un fármaco activo y no un placebo. De hecho, por Frisaldi et al., [29] aseguran que los cambios cerebrales asociados con la respuesta al placebo se asemejan más a los de la fluoxetina, lo cual sugiere un posible papel de la serotonina en los EA inducidos por el placebo.

En cuanto al efecto antidepresivo de la ketamina se ha reconocido desde su aplicación en estudios clínicos [26]. No obstante, el mecanismo subyacente se ha atribuido a la hidroxinorketamina [30], que actúa en la actividad de la conectividad sináptica estructural [19]. De ahí que solo en el caso del grupo A el efecto antidepresivo persistió hasta las 72 hrs y continuó incluso después de la intervención, demostrando la alta tasa de respuesta y el efecto de acción rápida en pacientes con cáncer [20]. El tiempo medio de respuesta al tratamiento con ketamina fue de $2,3 \pm 0,73$ hrs, mientras que otros antidepresivos convencionales requieren semanas para surtir efecto.

Por otra parte, algunos estudios han informado tasas de respuesta de hasta del 92% después de la administración [31], y aunque otros han informado una biodisponibilidad de 50% y 25% [32, 33], este estudio ha reportado una acción del tratamiento del 66,7%, semejantes a los repostados por Singh et al. [34] con una observación del 68,8%. En este sentido, se ha demostrado el gran potencial de la ketamina para ser utilizada en tratamientos contra los trastornos afectivos. Sin embargo, se necesitan estudios adicionales sobre su mecanismo de acción a largo plazo, dosis, administración y los efectos secundarios que pudieren ocasionar el tratamiento ha prolongadas terapéuticas. El tiempo de la intervención representó una limitante para el estudio.

La seguridad y tolerabilidad de la ketamina fue consistente respecto a informes anteriores en pacientes con trastornos afectivos [25, 21, 22, 35]. Los sujetos de este estudio toleraron bien la ketamina. La mayoría de los participantes que recibieron solución salina tuvieron más efectos secundarios que los pacientes del Grupo A. Estos hallazgos son diferentes a los obtenidos por Singh et al., [34] los cuales reportaron más eventos emergentes al tratamiento de ketamina en comparación con el placebo. Sin embargo, de acuerdo con Kirsch [28] esto se debe a que los placebos también pueden generar efectos adversos, producto del efecto nocebo o hiperalgésico, el cual induce expectativas negativas, desencadenadas por la activación de colecistoquinina, que a su vez facilita la transmisión del dolor y resulta en hiperalgesia [29]. En este estudio, los resultados obtenidos se justifican porque solo se dio a conocer a los participantes los ES que puede generar la ketamina (no los del placebo, respetando el diseño del estudio doble ciego y aleatorizado), por lo cual las sugerencias presentadas por los pacientes solo son un efecto hiperalgésico de la información suministrada por el estudio. Esto demuestra la importancia de la evaluación cognitiva en el empeoramiento de los síntomas y el poder de las palabras en el contexto de la interacción médico-paciente. Es más, determina la importancia clínica y ética de cómo los médicos

deben enmarcar la información de modo que se preserve la verdad relacionada con los riesgos de los tratamientos y se minimice la probabilidad de producir daños.

5. Conclusiones

La ketamina suministrada por vía intranasal es una terapéutica segura, eficaz y rápida para reducir los efectos antidepresivos (incluida la tendencia al suicidio) y mejorar la calidad de vida de los pacientes con cáncer. La mejoría fue significativamente mayor en el grupo de la ketamina que en los casos que recibieron el placebo. La tasa de respuesta para la depresión fue similar a la encontrada con ketamina oral e intravenosa y el tiempo de respuesta al tratamiento es más rápido y prolongado. Los hallazgos sobre la eficacia potencial de la ketamina intranasal necesitan más investigaciones clínicas. Los eventos adversos emergentes del tratamiento pueden limitar el uso de ketamina en algunos casos.

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses

Fuentes de financiación: autofinanciado

Agradecimientos

Por todo el apoyo brindado en este estudio extendemos nuestra gratitud y estima al Ing. Lenin Trujillo-Echeverría.

Referencias

1. Nayak M, George A, Vidyasagar M, Mathew S, Nayak S, Nayak B, et al. **Quality of Life among Cancer Patients.** *Indian journal of palliative care.* 2017; 23(4): p. 445-450.
2. Vrinten C, McGregor L, Heinrich M, von Wagner C, Waller J, Wardle J, et al. **What do people fear about cancer? A systematic review and meta-synthesis of cancer fears in the general population.** *Psycho-oncology.* 2017; 26(8): p. 1070-1079.
3. Kwekkeboom K, Tostrud L, Costanzo E, Coe C, Serlin R, Ward S, et al. **The role of inflammation in the pain, fatigue, and sleep disturbance symptom cluster in advanced cancer.** *Journal of pain and symptom management.* 2018; 55(5): p. 1286-1295.
4. Omran S, Mcmillan S. **Symptom Severity, Anxiety, Depression, Self- Efficacy and Quality of Life in Patients with Cancer.** *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP.* 2018; 19(2): p. 365-374.
5. Pendergrass C, Targum S, Harrison J. **Cognitive impairment associated with cancer: a brief review.** *Innovations in clinical neuroscience.* 2018; 15(1-2): p. 36-44.

6. Zhang Y, Li W, Zhang Z, Sun H, Garg S, Yang Y, et al. **Suicidal ideation in newly-diagnosed Chinese cancer patients.** *Frontiers in psychiatry*. 2020; 11: p. 1-8.
7. Khaustova O. **Resistant depression: criteria for determination, risk factors and therapeutic strategies.** *Psychosomatic Medicine and General Practice*. 2017; 2(3): p. 1-14.
8. Tundo A, de Filippis R, Proietti L. **Pharmacologic approaches to treatment resistant depression: evidences and personal experience.** *World journal of psychiatry*. 2015; 5(3): p. 330-341.
9. Duclot F, Kabbaj M. **Epigenetic mechanisms underlying the role of brain-derived neurotrophic factor in depression and response to antidepressants.** *The Journal of experimental biology*. 2015; 218(1): p. 21-31.
10. Musazzi L, Marrocco J. **The many faces of stress: implications for neuropsychiatric disorders.** *Neural Plasticity*. 2016; 2016(8389737): p. 1-2.
11. Harmer C, Duman R, Cowen P. **How do antidepressants work? New perspectives for refining future treatment approaches.** *Lancet Psychiatry*. 2017; 4(5): p. 409-418.
12. Arabzadeh S, Hakkikazazi E, Shahmansouri N, Tafakhori A, Ghajar A, Jafarinia M, et al. **Does oral administration of ketamine accelerate response to treatment in major depressive disorder? Results of a double-blind controlled trial.** *Journal of affective disorders*. 2018; 235: p. 236-241.
13. Gupta A, Dhar R, Patadia P, Funaro M, Bhattacharya G, Farheen S, et al. **A systematic review of ketamine for the treatment of depression among older adults.** *International Psychogeriatrics*. 2021; 33(2): p. 179-191.
14. Murrrough J, Burdick K, Levitch C, Perez A, Brallier J, Chang L, et al. **Neurocognitive effects of ketamine and association with antidepressant response in individuals with treatment-resistant depression: a randomized controlled trial.** *Neuropsychopharmacology*. 2015; 40(5): p. 1084-1090.
15. Rosenblat J, Carvalho A, Li M, Lee Y, Subramanieapillai M, McIntyre R. **Oral ketamine for depression: a systematic review.** *The Journal of clinical psychiatry*. 2019; 80(3): p. 13514.
16. Irwin S, Iglewicz A, Nelesen R, Lo J, Carr C, Romero S, et al. **Daily oral ketamine for the treatment of depression and anxiety in patients receiving hospice care: a 28-day open-label proof-of-concept trial.** *Journal of palliative medicine*. 2013; 16(8): p. 958-965.
17. Gao M, Rejaei D, Liu H. **Ketamine use in current clinical practice.** *Acta Pharmacologica Sinica*. 2016; 37: p. 865-872.
18. Abdollahpour A, Saffarieh E, Zoroufchi B. **A review on the recent application of ketamine in management of anesthesia, pain, and health care.** *Journal of family medicine and primary care*. 2020; 9(3): p. 1317-1324.
19. Kurdi M, Theerth K, Deva R. **Ketamine: Current applications in anesthesia, pain, and critical care.** *Anesthesia, essays and researches*. 2014; 8(3): p. 283-290.
20. Lapidus K, Levitch C, Perez A, Brallier J, Parides M, Soleimani L, et al. **A randomized controlled trial of intranasal ketamine in major depressive disorder.** *Biological psychiatry*. 2014; 76(12): p. 970-976.
21. Fan W, Yang H, Sun Y, Zhang J, Li G, Zheng Y, et al. **Ketamine rapidly relieves acute suicidal ideation in cancer patients: a randomized controlled clinical trial.** *Oncotarget*. 2017; 8(2): p. 2356-2360.
22. Iglewicz A, Morrison K, Nelesen R, Zhan T, Iglewicz B, Fairman N, et al. **Ketamine for the treatment of depression in patients receiving hospice care: a retrospective medical record review of thirty-one cases.** *Psychosomatics*. 2015; 56(4): p. 329-337.
23. Cohen S, Bhatia A, Buvanendran A, Schwenk E, Wasan A, Hurley R, et al. **Consensus Guidelines on the Use of Intravenous Ketamine Infusions for Chronic Pain From the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, the American Academy of Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists.** *Regional Anesthesia & Pain Medicine*. 2018; 43(5): p. 521-546.
24. Matveychuk D, Thomas R, Swainson J, Khullar A, MacKay M, Baker G, et al. **Ketamine as an antidepressant: overview of its mechanisms of action and potential predictive biomarkers.** *Therapeutic advances in psychopharmacology*. 2020; 10: p. 1-21.
25. Canuso C, Singh J, Fedgchin M, Alphs L, Lane R, Lim P, et al. **Efficacy and safety of intranasal esketamine for the rapid reduction of symptoms of depression and suicidality in patients at imminent risk for suicide: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled study.** *American Journal of Psychiatry*. 2018; 175(7): p. 620-630.
26. Goldman N, Frankenthaler M, Klepacz L. **The efficacy of ketamine in the palliative care setting: a comprehensive review of the literature.** *Journal of palliative medicine*. 2019; 22(9): p. 1154-1161.

27. Sexton J, Atayee R, Bruner H. **Case report: ketamine for pain and depression in advanced cancer.** *Journal of palliative medicine.* 2018; 21(11): p. 1670-1673.
28. Kirsch I. **Placebo effect in the treatment of depression and anxiety.** *Frontiers in Psychiatry.* 2019; 10(407): p. 1-9.
29. Frisaldi E, Shaibani A, Benedetti F. **Understanding the mechanisms of placebo and nocebo effects.** *Swiss Medical Weekly.* 2020; 150(3536): p. 1-10.
30. Zanos P, Moaddel R, Morris P, Georgiou P, Fischell J, Elmer G, et al. **NMDAR inhibition-independent antidepressant actions of ketamine metabolites.** *Nature.* 2016; 533(7604): p. 481-486.
31. Shiroma P, Johns B, Kuskowski M, Wels J, Thuras P, Albott C, et al. **Augmentation of response and remission to serial intravenous subanesthetic ketamine in treatment resistant depression.** *Journal of Affective Disorders.* 2014; 155: p. 123-129.
32. Khavanin A, Moezzi M, Motamed H, Parozan S, Hosseini A. **Intranasal Ketamine Versus Intravenous Ketorolac for Pain Control in the Renal Colic: A Randomized Clinical Trial Study.** *Jundishapur Journal of Chronic Disease Care.* 2021; 10(3): p. e114775.
33. Mathew S, Shah A, Lapidus K, Clark C, Jarun N, Ostermeyer B, et al. **Ketamine for treatment-resistant unipolar depression.** *CNS drugs.* 2012; 26(3): p. 189-204.
34. Singh J, Fedgchin M, Daly E, De Boer P, Cooper K, Lim P, et al. **A double-blind, randomized, placebo-controlled, dose-frequency study of intravenous ketamine in patients with treatment-resistant depression.** *American Journal of Psychiatry.* 2016; 173(8): p. 816-826.
35. Mercadante S, Arcuri E, Tirelli W, Casuccio A. **Analgesic Effect of Intravenous Ketamine in Cancer Patients on Morphine Therapy: A Randomized, Controlled, Double-Blind, Crossover, Double-Dose Study.** *Journal of pain and symptom management.* 2000; 20(4): p. 246-252.

