



Reporte de caso

Tratamiento Exitoso para la Depresión Grave con Riesgo Suicida en un Paciente Trasplantado de Corazón



María del Mar Arango-Posada, Ana Isabel Prada-Escobar, Carolina Marín-Hernández, Verónica Monsalve-Franco y Diana Restrepo-Bernal*

Facultad de Medicina, Universidad CES, Medellín, Colombia

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 21 de octubre de 2021

Aceptado el 7 de marzo de 2022

On-line el 23 de mayo de 2022

Palabras clave:

Trasplante de corazón

Trastorno depresivo

Riesgo suicida

Ketamina

R E S U M E N

Introducción: El trastorno depresivo mayor se relaciona con desenlaces desfavorables en pacientes con comorbilidades graves. En pacientes transplantados, la depresión mayor se asocia con peores desenlaces clínicos.

Reporte de caso: Se presenta el caso de un varón de 55 años, con trasplante de corazón por insuficiencia cardiaca de origen isquémico, que 6 meses después del trasplante presentó ánimo deprimido, anhedonia e ideación suicida, con un puntaje de 20 sobre 27 en la escala para tamizar depresión PHQ-9. Luego de recibir mirtazapina 30 mg/noche durante 1 semana y persistir con alto riesgo suicida, se decidió administrar infusión de ketamina durante 24 h, con lo cual se observó mejoría significativa en el ánimo y desaparición de la ideación suicida 24 h tras la infusión.

Discusión: La depresión en pacientes transplantados es un factor asociado con la pérdida del injerto y la mortalidad postrasplante, además de favorecer otros desenlaces negativos como trombosis venosa profunda.

Conclusiones: La infusión de ketamina se ha demostrado como una opción efectiva y segura para tratar la depresión mayor con riesgo suicida en un paciente transplantado de corazón.

© 2022 Asociación Colombiana de Psiquiatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Successful Treatment for Serious Depression with Suicidal Risk in a Heart Transplant Patient

A B S T R A C T

Introduction: Major depressive disorder is related to unfavourable outcomes in patients with severe comorbidities. In transplant patients, major depression is associated with worse clinical outcomes.

Keywords:

Heart transplantation

Depressive disorder

Suicide risk

Ketamine

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: dianarestrepobernal@gmail.com (D. Restrepo-Bernal).

<https://doi.org/10.1016/j.rcp.2022.03.001>

0034-7450/© 2022 Asociación Colombiana de Psiquiatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Case report: We present the case of a 55-year-old man with a heart transplant due to heart failure of ischaemic origin. Six months after the transplant he developed depressed mood, anhedonia and suicidal ideation with a score of 20/27 on the PHQ-9 depression screening scale. After receiving mirtazapine 30 mg/night for a week and persisting with a high suicide risk, it was decided to administer ketamine infusion for 24 hours, with which a significant improvement in mood was observed, and the disappearance of suicidal ideation 24 hours after the infusion.

Discussion: Depression in transplant patients is a factor associated with graft loss and post-transplant mortality, in addition to favouring other negative outcomes such as deep vein thrombosis.

Conclusions: Ketamine infusion was shown to be an effective and safe option to treat major depression with suicidal risk in a heart transplant patient.

© 2022 Asociación Colombiana de Psiquiatría. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Los pacientes trasplantados tienen mayor prevalencia de depresión que la población general¹. Mientras que en población general es del 3-10%², en los receptores de órgano es del 14-63%³. La depresión tiene el potencial de disminuir el éxito general después del trasplante y genera un aumento significativo de la morbimortalidad. Según el metanálisis de Dew et al.¹, la depresión se asocia con un 65% de más riesgo de rechazo del injerto y mortalidad postrasplante. Los pacientes con depresión tienen un mayor aislamiento social^{4,5} y menor adherencia a la dieta, la rehabilitación física^{6,7} y al régimen de la medicación inmunosupresora requerida postrasplante⁸. La depresión también se ha relacionado con altas concentraciones de proteína C reactiva y citocinas proinflamatorias, cada una de las cuales aumenta el riesgo de mortalidad en la población general y en las cohortes de pacientes con enfermedad terminal de órgano^{9,10}.

Los tratamientos antidepressivos orales disponibles tienen dos limitaciones principales, la demora terapéutica y los efectos secundarios indeseables^{11,12}. En la actualidad, se cuenta con un tratamiento farmacológico del que se ha probado que disminuye rápidamente la ideación suicida y los síntomas depresivos graves¹³. La ketamina, un antagonista del receptor de N-metil-D-aspartato, cuenta con evidencia a partir de 10 revisiones sistemáticas y ensayos clínicos que concluyen que disminuye significativamente los síntomas graves de la depresión e ideación suicida en cuestión de horas o pocos días^{14,15}.

Se ha demostrado que la ketamina es una opción eficaz para el tratamiento de la ideación suicida y la depresión grave en pacientes en entornos hospitalarios o de urgencias^{14,16}. Sin embargo, y a pesar de que múltiples estudios indican que la ketamina es eficaz para el tratamiento de episodios depresivos graves^{14,15}, no se dispone de experiencia reportada ni de guías de práctica clínica para la prescripción en el contexto del paciente postrasplanteado. En este estudio se presenta el reporte de caso de un paciente con depresión grave e ideación suicida al que se administró la ketamina en infusión venosa.

Presentación del caso

Se trata de un varón de 55 años de edad, casado, que vive con sus hijos y esposa. Se encuentra pensionado por enfermedad cardíaca, trabajó en el sector financiero. En la figura 1 se presenta la línea de tiempo.

Antecedentes personales

Trasplante cardíaco 6 meses antes, por insuficiencia cardíaca de origen isquémico. Ingresó por el servicio de urgencias por ortopnea y fatiga. Durante la valoración médica, se realizó el diagnóstico de trombosis venosa profunda subaguda infra-poplíteo derecha y tromboembolia pulmonar aguda bilateral lobar y segmentaria de predominio derecho. Antes del trasplante sufría de hipertensión arterial sistémica, dislipemia y diabetes mellitus tipo 2 y había sufrido un accidente cerebrovascular con hemiparesia derecha leve como secuela del evento.

Ayudas diagnósticas

Una ecografía cardíaca transtorácica mostró contractilidad miocárdica con hipocinesia difusa y remodelación del segmento basal de la pared inferior, con fracción de eyección del 38%. La biopsia miocárdica descartó un rechazo celular agudo del injerto. En el electrocardiograma se observó taquicardia sinusal, bloqueo de rama derecha y repolarización alterada en V₁.

Laboratorio

El dímero D y las troponinas se encontraron elevadas. El hemograma, la función renal, las pruebas hepáticas, los electrolitos, la tirotrópina, la vitamina B₁₂ y el ácido fólico fueron normales; las serologías para el virus de la inmunodeficiencia humana y sífilis fueron negativas.

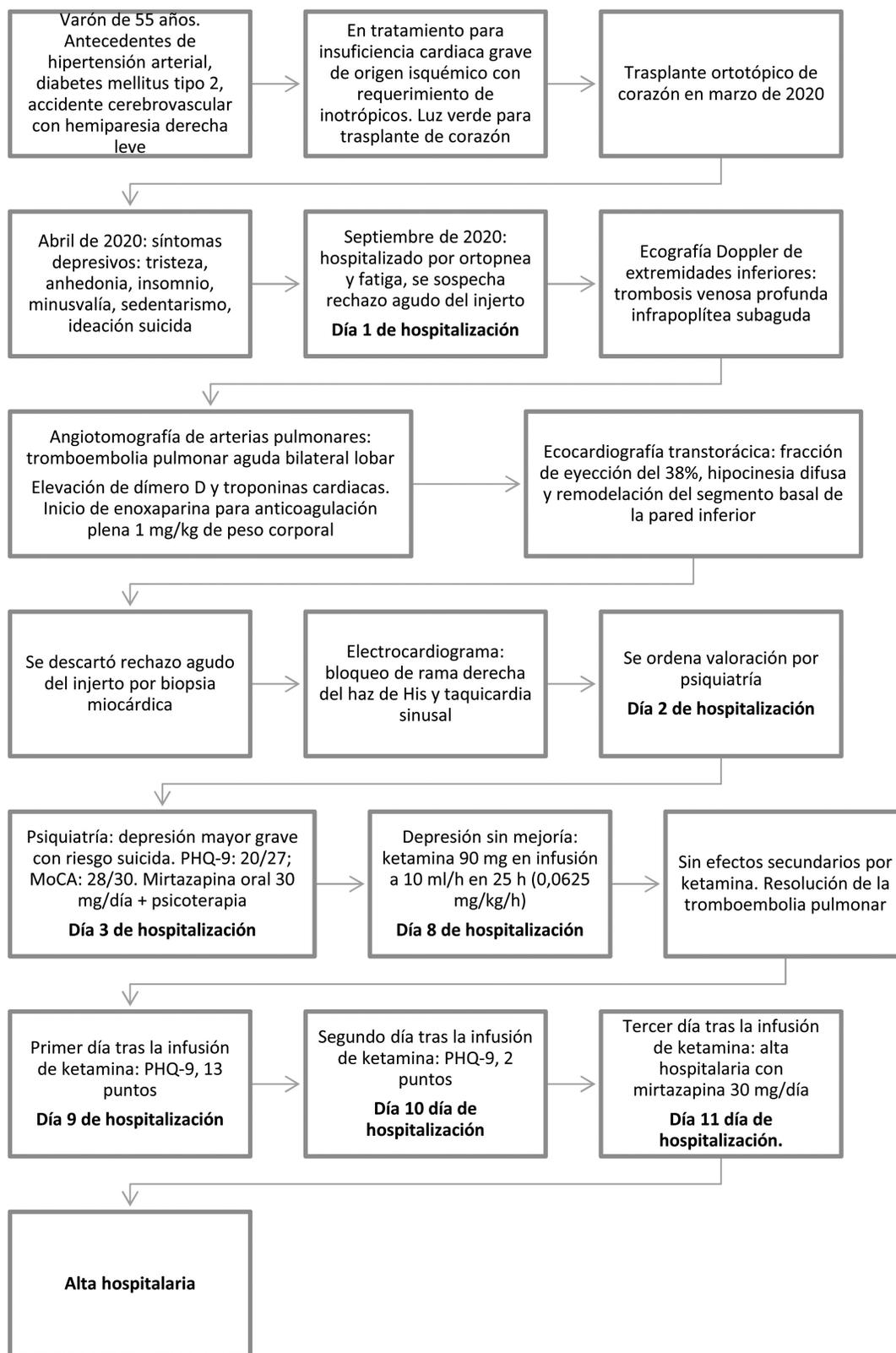


Figura 1 – Línea de tiempo.

Tabla 1 – Evaluación para el apropiado uso de la ketamina en infusión en el paciente

Componente	Recomendación
1	Entrevista psiquiátrica: sin antecedente de consumo de cigarrillo, alcohol u otras drogas. Sin antecedentes de síntomas o trastornos psicóticos
2.	Evaluación basal y tras la infusión de los síntomas depresivos mediante escala de depresión (PHQ-9) que incluye los 9 criterios de depresión según el DSM-IV
3	Antecedentes de toma de psicofármacos: el paciente nunca antes había recibido un antidepresivo u otro psicofármaco. Es el primer episodio depresivo que presenta en la vida. No tiene historia familiar de depresión ni otros trastornos mentales
4	Verificar contraindicaciones para el uso de ketamina: el paciente era hipertenso, pero se encuentra controlado con la medicación. No tiene antecedentes de hipersensibilidad a la ketamina
5	Tamizaje clínico y laboratorio: el caso se comentó en <i>staff</i> de trasplante cardiaco y fue valorado por Anestesia, que dio aprobación para el procedimiento. Laboratorio normal
6	Revisión de historia clínica del paciente, además de corroborada la historia con la esposa: sin antecedentes de alergias ni toma previa de opiáceos o benzodiacepinas
7	Proceso de consentimiento informado, el cual incluyó: conversación sobre el procedimiento (beneficios, riesgos, dudas) el día previo a la infusión de ketamina y el día de la infusión; se verificó la comprensión de la información, se resolvieron dudas y se tomó el consentimiento informado por escrito

Elaboración propia a partir de Sanacora et al.¹⁷.

Entrevista psiquiátrica

Durante la evaluación en el servicio de urgencias, se lo evaluó mediante una entrevista psiquiátrica no estructurada. Se identificaron ideas depresivas y suicidas, por lo cual se solicitó evaluación por Psiquiatría. En la evaluación por Psiquiatría de Enlace, se identificaron síntomas depresivos de 6 meses de evolución, caracterizados por tristeza la mayor parte del día todos los días, anhedonia, insomnio global, disminución del apetito con pérdida de peso no cuantificada, irritabilidad, llanto fácil, problemas de memoria e ideas depresivas y suicidas. Al mismo tiempo, sedentarismo y anergia marcados, que lo llevaron durante el tiempo de los síntomas a permanecer casi todo el día y la noche acostado.

Antecedentes psiquiátricos

Sin antecedentes de depresión o comportamiento suicida, personales o familiares, ni síntomas o trastornos psicóticos. Sin consumo previo de tóxicos. Dentro de los rasgos de personalidad, fue descrito por su esposa como una persona extravertida, alegre y caracterizada por la resolución apropiada de problemas y dificultades a lo largo de la vida.

Examen mental

Alerta, orientado globalmente, establece contacto visual, tiene atención conservada, sin inquietud motora, afecto depresivo, lenguaje fluido y bien articulado, con tono de voz bajo y curso normal. El pensamiento es coherente, lógico, con cogniciones depresivas de minusvalía y desesperanza, ideas de muerte e ideas suicidas, sin ideas delirantes. Niega trastornos sensorceptivos y tiene memoria conservada, juicio apropiado y prospección negativa. Al ingreso hospitalario, el puntaje en la escala PHQ9 fue de 20 y en el MOCA, 28. Se ordenó tratamiento físico y valoración por nutricionista y neurólogo hospitalarios.

Seguimiento hospitalario

La depresión mayor en este paciente cumplía criterios de gravedad (sedentarismo que lo llevó a trombosis venosa profunda

y tromboembolia pulmonar, además de la ideación suicida y el alto riesgo de pérdida del injerto), por lo que se decidió iniciar la mirtazapina que, además de tratar la depresión, podía ayudar con el insomnio y la hiporexia. A los 8 días de iniciar la mirtazapina, aún sin superar la ventana terapéutica para el comienzo de acción plena del antidepresivo, se presentó al paciente al *staff* con los cardiólogos de trasplantes. Allí se presentó al grupo médico la ketamina, tanto los beneficios como los riesgos, y se propuso administrarla al paciente, y se aprobó. Los motivos para decidir esta opción para el paciente fueron la persistencia del riesgo suicida, el rápido inicio de la acción antidepresiva de la ketamina en comparación con los antidepresivos y la facilidad de la aplicación y del seguimiento del paciente por encontrarse en un entorno hospitalario.

Evaluación previa al procedimiento para una apropiada administración de la ketamina

En 2017, Sanacora et al.¹⁷ publicaron un consenso sobre la ketamina para el tratamiento de trastornos afectivos que incluye 7 recomendaciones para la evaluación del candidato antes de la infusión del fármaco. En la tabla 1 se presenta la valoración realizada al paciente.

Anestesia

Psiquiatría de Enlace solicitó interconsulta anestesia para solicitar apoyo en la infusión de ketamina a un paciente recientemente trasplantado de corazón. En conjunto se identificaron revisiones sistemáticas y metanalíticas que permitieron identificar variadas dosis de administración de la ketamina (desde 0,5 hasta 7,0 mg/kg), frecuencia de la infusión (única, 1-3 veces por semana, 1 vez por mes)^{18,19}. En otros escenarios clínicos son frecuentes los goteos continuos de ketamina, como en cuidados intensivos para tratar la sedoanalgesia²⁰, en hospitalización para tratar el dolor agudo²¹ y crónico²² y en los servicios de urgencias para el dolor y como una alternativa a los opioides²³.

En una revisión sistemática y metanalítica reciente²⁴ que incluyó 28 estudios en la revisión sistemática y 19 en el metanálisis, se identificaron 9 estudios que evaluaron el efectos

de infusiones múltiples de 0,5 mg/kg de ketamina en 269 participantes. No se identificaron estudios con infusión continua de ketamina. Según el consenso para el uso de ketamina en trastornos afectivos¹⁷, la dosis antidepressiva administrada con más frecuencia en estudios clínicos con ketamina es de 0,5 mg/kg en infusión venosa durante 40 min²⁵, la cual no produce efectos anestésicos, pero se ha reportado un incremento promedio de 13,4 mmHg^{80,9} de la presión sistólica, con valores de 180/100 mmHg o frecuencias cardíacas > 110 lpm en el 30% de los pacientes tratados.

Teniendo en cuenta que la ketamina en infusión para la depresión se ha asociado con efectos secundarios^{26,27} —psiquiátricos en el 72% de los estudios que la evalúan (ansiedad, agitación, irritabilidad, delirios, pánico, desrealización, despersonalización), cardiovasculares en el 38% (aumento de la presión arterial, arritmias, palpitaciones, dolor en el pecho, aumento de la frecuencia cardíaca), neurológicos (dolor de cabeza, mareo, pobre coordinación motora, temblor y movimientos involuntarios) y de otros sistemas (gastrointestinales, respiratorios, urológicos, oculares)—, además de las condiciones particulares del paciente (trasplantado de corazón) y que no se identificaron casos reportados en pacientes similares, Anestesia propuso una dosis total de 90 mg de ketamina diluida en 250 ml de solución salina al 0,9% para infundir en 25 h a razón de 10 ml/h, lo cual aportó ketamina 1,5 mg/kg de peso. Esta forma de infundir la ketamina se escogió con el propósito de extender el tiempo de infusión y reducir los potenciales síntomas disociativos y cardiovasculares que se han reportado con las dosis altas del medicamento²⁸.

Procedimiento

El día previo a la infusión de la ketamina, se habló con el paciente y su esposa; se explicó la situación clínica desde la perspectiva psiquiátrica y la opción terapéutica de administrar ketamina para el tratamiento de la depresión. El día de la infusión de ketamina, justo antes, se habló con el paciente y su esposa acerca de lo conversado el día previo; se verificó la comprensión que el paciente tenía de la situación clínica, se resolvieron dudas y se firmó el consentimiento informado. Se verificó el peso y la talla del paciente (60 kg y 170 cm; índice de masa corporal, 20,7). Se tomaron los signos vitales del paciente y se le pidió que se acostara en la cama. A través de un catéter venoso ubicado en el antebrazo izquierdo, se pasó la infusión de ketamina. La presión arterial inicial fue de 130/85 mmHg; la frecuencia cardíaca, 72 lpm; la frecuencia respiratoria, 14 rpm, y la temperatura, 36,5 °C. La monitorización continua de la presión arterial mostró una máxima de 155/92 mmHg y una mínima de 105/82 mmHg, con frecuencia cardíaca máxima de 90 lpm y mínima de 69.

Efectos secundarios

El paciente no reportó ningún efecto secundario durante la infusión de ketamina, lo que su esposa corroboró por haberlo acompañado todo el tiempo.

Entrevista y examen mental posterior a la infusión de ketamina

El día siguiente a la infusión de ketamina, el paciente reportó mayor apetito y mejor ánimo. Dijo que las ideas suicidas habían desaparecido casi por completo y que había dormido mejor. Dos días después de recibir la infusión, el paciente reportó sentirse “muy bien”, sin tristeza, con una percepción de bienestar y optimismo, sin pensamientos negativos acerca de sí mismo y con deseos de vivir y compartir con su familia. La esposa dijo verlo muy bien de ánimo, sonriente, con demostraciones espontáneas de afecto con ella y con los hijos, hablando espontáneamente del regreso a la casa y con demostraciones afectivas a través de abrazos y besos a sus familiares.

Evolución del puntaje en el PHQ-9 tras la infusión

El PHQ-9 previo a la infusión de ketamina fue de 20. Al día siguiente, al momento de suspender la infusión, el PHQ-9 fue de 13; al día siguiente el puntaje fue de 2. Los cambios iniciales en la escala se observaron en el deseo de morir, la tristeza y la anhedonia y 48 h después la casi completa desaparición de los síntomas depresivos.

Alta hospitalaria

El paciente fue dado de alta 4 días después de finalizada la infusión de ketamina. Reportó completa mejoría de los síntomas depresivos. Su esposa lo describió recuperado por completo de la depresión. Dijo que lo veía “lleno de energía, sin pensamientos negativos o desesperanzadores, optimista frente al futuro y con planes de hacer reparaciones en su casa”.

Seguimiento ambulatorio

Debido a las restricciones sanitarias impuestas por la pandemia de SARS-COV-2, el paciente recibió seguimiento telefónico psiquiátrico. Cada 8 días era contactado por la residente de psiquiatría (MMA), quien hizo el seguimiento hospitalario. La entrevista telefónica era semiestructurada: primero se indagaba por los eventos personales y familiares durante la última semana y luego se hacía una verificación del ánimo y las cogniciones asociadas; después se pedía al paciente que respondiera el PHQ-9 y lo enviara a través de su teléfono celular. El paciente continúa recibiendo la mirtazapina 30 mg oral cada noche.

La esposa reportó por teléfono que su esposo continúa bien de ánimo, está más activo físicamente, realiza actividades domésticas, tiene mejor ánimo, hace chistes, inicia conversaciones espontáneamente, duerme bien, tiene mejor apetito y hace planes para el futuro. De esta forma se le dio seguimiento durante las siguientes 12 semanas, y se observó estabilidad afectiva y persistencia de la eutimia. Once meses después de la infusión de ketamina, el paciente continúa el tratamiento con mirtazapina 30 mg/noche, dice sentirse bien de ánimo, con capacidad para disfrutar sus actividades cotidianas y sin pensamientos suicidas. Su esposa e hijos lo observan mejor de ánimo y con mayor actividad física durante el día. El

cardiólogo de trasplantes describe mejoría clínica global, incluida la mejoría en el ánimo.

Discusión

El ingreso de un paciente con trombosis venosa profunda y tromboembolia pulmonar, que posteriormente generó una hipocinesia cardiaca y puso en riesgo la vida del paciente, fue la consecuencia indirecta de síntomas como tristeza, anhedonia, anergia y sedentarismo en un paciente trasplantado de corazón con depresión grave comórbida.

En pacientes trasplantados, la depresión mayor duplica el riesgo de rechazo del injerto y la mortalidad postrasplante^{29,30}, además de reducir la variabilidad de la frecuencia cardiaca y favorecer la aparición de una trombosis venosa profunda, como se observó en nuestro paciente³¹. Los síntomas de la depresión a menudo se confunden con los generados por los medicamentos inmunosupresores, tales como insomnio, anergia, dificultad de concentración y anorexia, pero otros síntomas como la desesperanza y la ideación suicida no se consideran parte de la trayectoria normal del paciente postrasplanteado³².

La depresión es un trastorno médico para el cual existen numerosas intervenciones farmacológicas y psicoterapéuticas disponibles, pero la mayoría de los medicamentos antidepressivos tardan entre 2 y 6 semanas para iniciar el efecto terapéutico. Por esto, en el contexto de un paciente con riesgo suicida y de pérdida del injerto a corto plazo, la ketamina emerge como una opción terapéutica válida.

Es creciente la literatura que apoya la utilidad clínica de la ketamina en pacientes con depresión y otras comorbilidades graves. Esta indicación se basa en el rápido y potente efecto antidepressivo. Los regímenes posológicos típicos de la ketamina en estos casos son dosis subanestésicas de 0,5 mg/kg en 40 min de infusión. Este reporte de caso es novedoso en dos aspectos: el primero, se trata de un paciente trasplantado de corazón y, segundo, la dosis empleada no se ha reportado antes y muestra un robusto y positivo efecto antidepressivo.

Irwin et al.³³ informaron de 2 casos de pacientes en un hospital, gravemente enfermos de otros problemas clínicos, que tuvieron una mejoría rápida y persistente de la depresión y la ansiedad tras la infusión de ketamina. Los pacientes no tuvieron efectos adversos en ninguno de los 2 casos y la mejoría persistió semanas. En otro reporte, en un paciente con cáncer metastásico de próstata, se empleó una dosis de ketamina de 0,5 mg/kg infundida en 60 min, lo cual produjo rápida mejoría de los síntomas depresivos³⁴.

En el grupo de pacientes trasplantados, se ha explorado poco la ketamina como antidepressivo hasta el conocimiento de los autores. Es posible que este reporte contribuya a despertar el interés y motive la generación de estudios con metodologías de investigación más estructuradas, como un ensayo clínico que permita obtener un mejor nivel de evidencia. Según el conocimiento de los autores, este es el primer caso reportado de infusión de ketamina en un paciente trasplantado de corazón, gravemente deprimido y con ideación suicida.

Conclusiones

Este reporte de caso muestra la administración exitosa y libre de síntomas secundarios de ketamina en infusión para el tratamiento de síntomas depresivos graves e ideación suicida en un paciente trasplantado de corazón.

Consideraciones éticas

Los autores declaran que cuentan con el consentimiento informado de los pacientes. La investigación fue aprobada por el Comité de Ética de la Clínica CardioVID, Medellín-Colombia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Dew MA, Rosenberger EM, Myaskovsky L, DiMartini AF, DeVito Dabbs AJ, Posluszny DM, et al. Depression and anxiety as risk factors for morbidity and mortality after organ transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Transplantation*. 2015;100:988-1003.
- Eaton WW, Martins SS, Nestadt G, Bienvenu OJ, Clarke D, Alexandre P. The burden of mental disorders. *Epidemiol Rev*. 2008;30:1-14.
- Dobbels F, DeGeest S, Martin S, Van Cleemput J, Droogne W, Vanhaeke J. Prevalence and correlates of depression symptoms at 10 years after heart transplantation: continuous attention required. *Transpl Int*. 2004;17:424-31.
- Pantell M, Rehkopf D, Jutte D, Syme SL, Balmes J, Adler N. Social isolation: a predictor of mortality comparable to traditional clinical risk factors. *Am J Public Health*. 2013;103:2056-62.
- Barger SD. Social integration, social support and mortality in the US National Health Interview Survey. *Psychosom Med*. 2013;75:510-7.
- Pagoto SL, Ma Y, Bodenlos JS, Olendzki B, Rosal MC, Tellez T, et al. Association of depressive symptoms and lifestyle behaviors among Latinos at risk of type 2 diabetes. *J Am Diet Assoc*. 2009;109:1246-50.
- Strine TW, Mokdad AH, Dube SR, et al. The association of depression and anxiety with obesity and unhealthy behaviors among community-dwelling US adults. *Gen Hosp Psychiatry*. 2008;30:127-37.
- Rodrigue JR, Nelson DR, Hanto DW, Reed AI, Curry MP. Patient-reported immunosuppression nonadherence 6 to 24 months after liver transplant: association with pretransplant psychosocial factors and perceptions of health status change. *Prog Transplant*. 2013;23:319-28.
- Vaccarino V, Johnson BD, Sheps DS, Reis SE, Kelsey SF, Bittner V, et al. Depression, inflammation, and incident cardiovascular disease in women with suspected coronary ischemia: The National Heart, Lung, and Blood Institute-sponsored WISE Study. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:2044-50.
- Hung KC, Wu CC, Chen HS, Ma WY, Tseng CF, Yang LK, et al. Serum IL-6, albumin and co-morbidities are closely correlated with symptoms of depression in patients on maintenance haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26:658-64.

11. DiMartini A, Dew MA, Chaiffetz D, Fitzgerald MG, Devera ME, Fontes P. Early trajectories of depressive symptoms after liver transplantation for alcoholic liver disease predicts long-term survival. *Am J Transplant.* 2011;11:1287-95.
12. Shelton RC. Serotonin norepinephrine reuptake inhibitors. *Handb Exp Pharmacol.* 2019;250:145-80.
13. Turecki G, Brent DA. Suicide and suicidal behaviour. *Lancet.* 2016;387(10024):1227-39.
14. Kryst J, Kawalec P, Mitoraj AM, Pilc A, Lason W, Brzostek T. Efficacy of single and repeated administration of ketamine in unipolar and bipolar depression: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Pharmacol Rep.* 2020;72:543-62.
15. McGirr A, Berlim MT, Bond DJ, Fleck MP, Yatham LN, Lam RW. A systematic review and meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials of ketamine in the rapid treatment of major depressive episodes. *Psychol Med.* 2015;45:693-704.
16. Corrigan A, Pickering G. Ketamine and depression: a narrative review. *Drug Des Devel Ther.* 2019;13:3051-67.
17. Sanacora G, Frye MA, McDonald W, Mathew SJ, Turner MS, Schatzberg AF, et al. A consensus statement on the use of ketamine in the treatment of mood disorders. *JAMA Psychiatry.* 2017;74:399-405.
18. Rosenblat JD, Carvalho AF, Li M, Lee Y, Subramaniepillai M, McIntyre RS. Oral ketamine for depression: a systematic review. *J Clin Psychiatry.* 2019;80:18r12475.
19. Vestring S, Domschke K, Normann C. Ketamin und andere N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor-Modulatoren zur Behandlung der Depression. *Nervenarzt.* 2021, <http://dx.doi.org/10.1007/s00115-021-01221-1230>.
20. Garber PM, Droegge CA, Carter KE, Harger NJ, Mueller EW. Continuous infusion ketamine for adjunctive analgesedation in mechanically ventilated, critically ill patients. *Pharmacotherapy.* 2019;39:288-96.
21. Wang X, Lin C, Ln L, Liu J. Perioperative intravenous S-ketamine for acute postoperative pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Anesthesiol.* 2021;68:110071.
22. Orhurhu V, Orhurhu MS, Bhatia A, Cohen SP. Ketamine infusions for chronic pain: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesth Analg.* 2019;129:241-54.
23. Karlow N, Schlaepfer CH, Stoll CRT, Doering M, Carpenter CR, Colditz GA, et al. A systematic review and meta-analysis of ketamine as an alternative to opioids for acute pain in the emergency department. *Acad Emerg Med.* 2018;25:1086-97.
24. Marcantoni WS, Akoumba BS, Wassef M, Marand J, Lai H, Richard-Devantoy S, et al. A systematic review and meta-analysis of the efficacy of intravenous ketamine infusion for treatment resistant depression: January 2009-January 2019. *J Affect Disord.* 2020;277:831-41.
25. Kvam TM, Stewart LH, Blomkvist AW, Andreassen OA. Ketamine for depression - evidence and proposals for practice. *Tidsskr Nor Laegeforen.* 2021:141.
26. Short B, Fong J, Galvez V, Shelker W, Loo CK. Side-effects associated with ketamine use in depression: systematic review. *Lancet Psychiatry.* 2017;2017:65-78.
27. Wilkowska A, Wiglusz MS, Gałuszko-Wegielnik M, Włodarczyk A, Cubała WJ. Antianhedonic effect of repeated ketamine infusions in patients with treatment resistant depression. *Front Psychiatry.* 2021;12:704330.
28. Zhou YL, Liu WJ, Wang CY, Zheng W, Lan XF, Weng SY, et al. Cardiovascular effects of repeated subanaesthetic ketamine infusion in depression. *J Psychopharmacol.* 2021;35:159-67.
29. Cashion AK, Holmes SL, Arheart KL, Acchiardo SR, Hathaway DK. Heart rate variability and mortality in patients with end stage renal disease. *Nephrol Nurs J.* 2005;32:173-84.
30. Kojima M, Hayano J, Fukuta H, Sakata S, Mukai S, Ohte N, et al. Loss of fractal heart rate dynamics in depressive hemodialysis patients. *Psychosom Med.* 2008;70:177-85.
31. Kunutsor SK, Seidu S, Khunti K. Depression, antidepressant use, and risk of venous thromboembolism: systematic review and meta-analysis of published observational evidence. *Ann Med.* 2018;50:529-37.
32. Chu MC, Smith PJ, Reynolds JM, Palmer SM, Snyder LD, Gray AL, et al. Depression, immunosuppressant levels and clinical outcomes in postlung transplant recipients. *Int J Psychiatry Med.* 2020;55:421-36.
33. Iglewicz A, Morrison K, Nelesen RA, 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;56:329-37.
34. Stefanczyk-Sapieha L, Oneschuk D, Demas M. Intravenous ketamine "burst" for refractory depression in a patient with advanced cancer. *J Palliat Med.* 2008;11:1268-71.