



*GRADO EN PSICOLOGÍA*

*Trabajo de Fin de Grado*

Curso 2022/2023

Convocatoria de Junio

**Modalidad:** Revisión bibliográfica

**REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA SOBRE EL USO DE LA KETAMINA EN EL  
TRATAMIENTO DE TRASTORNOS PSICOLÓGICOS.**

**Autora:** Alicia García Rodríguez

**Tutora:** Dra. Ainhoa Coloma Carmona

**Código de Investigación Responsable:** TFG.GPS.ACC.AGR.230404

Elche, 2 de junio del 2023

**ÍNDICE**

RESUMEN	3
INTRODUCCIÓN	4
MÉTODO	6
<i>Procedimientos de búsqueda y criterios de elegibilidad</i>	6
<i>Proceso de selección de estudios</i>	7
<i>Proceso de extracción de datos</i>	7
RESULTADOS	8
<i>Características de las revisiones incluidas</i>	8
<i>Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA de estudios seleccionados</i>	8
<i>Tabla 1. Estudios definitivos incluidos</i>	10
<i>Tabla 2. Estudios incluidos en cada revisión sistemática</i>	19
<i>Resultados sobre el uso de la ketamina para el tratamiento de tept</i>	25
<i>Uso de la ketamina como tratamiento único</i>	25
<i>Uso de la ketamina en combinación con psicoterapia</i>	26
<i>Efectos adversos del uso de la ketamina</i>	27
DISCUSIÓN	27
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	30

## RESUMEN

El TEPT se clasifica como un trastorno relacionado con traumas y factores de estrés resistente al tratamiento convencional. Por ello, se ha utilizado la ketamina para su tratamiento, dado que esta sustancia actúa en el sistema glutamatérgico cerebral, circuito en el que también repercute la sintomatología de este trastorno. El objetivo de este trabajo es revisar la evidencia científica relativa al uso de la ketamina en el tratamiento del TEPT. Se procedió a las búsquedas de revisiones sistemáticas escritas en inglés en las bases de datos Pubmed, Cochrane, Psycinfo, Scopus y Embase. Contando con los criterios de inclusión y exclusión, finalmente fueron seleccionados 9 estudios para ser incluidos en esta revisión paraguas. Los resultados obtenidos mostraron que el uso de la ketamina resultaba eficaz en varios estudios las 24 primeras horas, pero finalmente no se mostraba evidencia a largo plazo de la disminución de los síntomas. Tampoco se mostraron diferencias significativas en combinación con la psicoterapia TIMBER. En cuanto a las limitaciones de este estudio, existe la necesidad de incrementar las investigaciones en lo relativo al uso de la ketamina en el tratamiento de TEPT.

**Palabras clave:** Ketamina, TEPT, revisión paraguas, trastornos de estrés, trauma.

## ABSTRACT

PTSD is classified as a disorder related to trauma and stress factors resistant to conventional treatment. For this reason, ketamine has been used for its treatment, since this substance acts on the cerebral glutamatergic system, a circuit in which the symptomatology of this disorder also has an impact. The aim of this work is to review the scientific evidence regarding the use of ketamine in the treatment of PTSD. Systematic reviews written in English were searched in Pubmed, Cochrane, Psycinfo, Scopus and Embase databases. Taking into account the inclusion and exclusion criteria, 9 studies were finally selected to be included in this umbrella review. The results obtained showed that the use of ketamine was effective in several studies in the first 24 hours, but finally no long-term evidence of symptom reduction was shown. No significant differences were also shown in combination with TIMBER psychotherapy. As for the limitations of this study, there is a need for further research regarding the use of ketamine in the treatment of PTSD.

**Keywords:** Ketamine, PTSD, umbrella review, stress disorders, trauma.

## INTRODUCCIÓN

El Trastorno de Estrés Postraumático (TEPT) se clasifica según el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-5) (2014) como un trastorno relacionado con traumas y factores del estrés. Este trastorno está caracterizado por la exposición de una persona a eventos que amenazan su integridad física y vital, corriendo un riesgo sustancial de muerte (Albuquerque, Macedo, Delmondes, Rolim Neto, Almeida, Uchida, Cordeiro, Lisboa & Menezes, 2022).

Las particularidades más comunes de este trastorno se manifiestan mediante recuerdos angustiosos sobre lo sufrido o presenciado, pesadillas recurrentes con contenido relacionado con el evento traumático, reacciones disociativas, malestar psicológico severo al exponerse a estímulos externos o internos que la persona relaciona con dicho evento y reacciones fisiológicas somáticas intensas relacionado con el/los sucesos traumáticos, entre otros (APA, 2014).

Con respecto a la prevalencia de este trastorno, en Estados Unidos oscila alrededor del 3,5% en población adulta (APA, 2014). En Europa, Asia, África y la mayoría de países de América Latina las estimaciones son más bajas, rondando entre el 0,5 y 1% (APA, 2014). Los índices del TEPT son más altos entre los veteranos de conflictos bélicos y otras personas expuestas a situaciones traumáticas en sus profesiones, como policías, bomberos o personal médico de emergencias (APA, 2014), aunque también existe una tasa incrementada en mujeres víctima de una violación o abuso sexual, internamiento y genocidio por motivos étnicos o políticos (APA, 2014).

Las personas que sufren TEPT tienen una probabilidad un 80% mayor de experimentar sintomatología asociada con trastornos como la depresión, trastorno bipolar, ansiedad, adicción a sustancias, trastornos neurocognitivos severos y conducta autolítica (APA, 2014). Además, puede acarrear graves consecuencias en la vida cotidiana de quien lo sufre, generando así alta discapacidad de carácter físico, ocupacional y relativa a las relaciones sociales (APA, 2014).

El TEPT suele cronificarse en gran parte de la población diagnosticada (Philipp-Muller, Stephenson, Moghimi, Shirazi, Milev, Vazquez, Reshetukha & Alavi, 2023). Además, el tratamiento utilizado suele mostrar eficacia tan solo en aproximadamente la mitad de los afectados por este trastorno (Magruder, Goldberg, Forsberg, Friedman, Litz, Vaccarino, Heagerty, Gleason, Huang & Smith, 2014).

Las pautas vigentes para la intervención en personas diagnosticadas de TEPT indican que el tratamiento de primera línea es la terapia de Desensibilización y Reprocesamiento por Movimientos Oculares (EMDR) y Terapia Cognitivo Conductual (APA, 2017). Algunos estudios

demuestran que más del 50% de los tratados no muestran evolución terapéutica mediante dicho abordaje (Steenkamp, Litz, Hoge & Marmar, 2015).

Además, la intervención farmacéutica en el trastorno de estrés postraumático (Astill Wright, Sijbrandij, Sinnerton, et al., 2019 citado en Albuquerque, et al., 2022) muestran que la utilización de Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (ISRS) (Fluyau, Mitra, Jain, et al., 2022 citado en Albuquerque, et al., 2022) y los Inhibidores de la Recaptación de Noradrenalina (IRSN) (Morganstein, Wynn & West, 2021 citado en Albuquerque, et al., 2022) empleados para tratar este trastorno tampoco logran paliar en su totalidad la sintomatología del TEPT (Albuquerque, et al., 2022). Por tanto, es necesario continuar realizando investigaciones sobre otro tipo de intervenciones más eficaces para el tratamiento TEPT (Varker, et al., 2021).

Algunas revisiones consideran que el uso de sustancias psicoactivas como la ketamina podrían ser útiles como tratamiento para algunos trastornos psicológicos, tales como la Depresión Resistente al Tratamiento (Sapkota, Khurshid, Qureshi, Jahan, Went, Sultan & Alfonso, 2021). Por ello, se han iniciado investigaciones para su aplicación en otros trastornos en los que su intervención convencional no consigue ofrecer resultados significativos (García-Romeu, Keersgard & Addy, 2016).

La ketamina es un derivado de la fenciclidina (Stevenson, 2005 en Beck, Hindley, Borgan, Ginestet, McCutcheon & Brugger, Driesen, Ranganathan, D'Souza, Taylor, Krystal & Howes, 2020) y está compuesta a partes iguales por los enantiómeros R-ketamina y S-ketamina (Jollant, Colle, Nguyen, Corruble, Gardier, Walter, Abbar & Wagner, 2023). Dicha sustancia psicoactiva actúa fundamentalmente como un antagonista no competitivo del neurotransmisor excitatorio de N-metil-D-aspartato (NMDA-R), ejerciendo su función primordialmente sobre los sistemas glutamatérgicos cerebrales (Jollant, et al., 2023).

Las alteraciones en la química cerebral causadas por el trastorno de estrés postraumático afectan a funciones fisiológicas y químicas de regiones clave en el cerebro (Albuquerque, et al., 2022). Asimismo, estas modificaciones repercuten en otros sistemas como los neuropéptidos, cannabinoides, serotoninérgicos, péptidos endógenos, glutamatérgicos y GABA, siendo por tanto un foco de actuación farmacológica para el tratamiento del TEPT (Rasmusson, Pineles, Brown, et al., 2022 citado en Albuquerque, et al., 2022). Además, la función de la ketamina sobre el sistema glutamatérgico (Vollenweider y Kometer, 2010 citado en Varker, et al., 2021) está relacionada directamente con acciones cerebrales como la consolidación de la memoria traumática, la fisiopatología del TEPT y la mediación en la respuesta ante el estrés (Feder, et al., 2014 citado en Varker, et al., 2021).

En cuanto a sus vías de administración, las más estudiadas han sido la vía intravenosa (Shiroma, Velit-Salazar & Vorobyov, 2022), en forma de infusión (Williams, Phillips, Stein & Ipser, 2022), y como vía más novedosa su combinación mediante la vía sublingual (Albuquerque, et al., 2022).

Además, también se han realizado revisiones recientemente sobre la combinación de la ketamina con diversos tipos de psicoterapia para comprobar su eficacia (Philipp-Muller, et al., 2023).

Es evidente la existencia de revisiones respecto al uso de la ketamina como tratamiento para este trastorno y otros en concreto; Sin embargo, hasta la fecha no se han realizado revisiones paraguas que aglutinen la evidencia existente en torno al uso de la ketamina para el tratamiento del TEPT.

Por tanto, se considera importante llevar a cabo esta revisión paraguas dado que el uso de la ketamina en el tratamiento del TEPT es una cuestión relativamente emergente, sobre la que aún se pueden encontrar lagunas en la investigación actual en áreas donde la evidencia aún sea limitada.

El objetivo de este trabajo radica en sintetizar en una revisión paraguas la evidencia sobre la aplicación de la ketamina en el tratamiento del Trastorno de Estrés Postraumático.

## **MÉTODO**

### ***Procedimientos de búsqueda y criterios de elegibilidad***

La búsqueda de revisiones sistemáticas se ha realizado en el mes de mayo de 2023. Para ello, este estudio se confeccionó siguiendo la declaración de los Elementos de Información Preferidos para Revisiones Sistemáticas y Meta-Análisis (PRISMA). La búsqueda de artículos se realizó en inglés, utilizando las siguientes bases de datos: Pubmed, Cochrane, Psycinfo, Scopus y Embase.

Los criterios de inclusión para la elección de artículos fueron los siguientes:

- Ser una revisión sistemática
- Artículos que incluyen en el título y/o en el resumen las palabras clave “ketamine”, “treatment”, “posttraumatic stress disorder” y “systematic review”
- Artículos publicados en los últimos 5 años

Se excluyeron todos aquellos artículos que no incluyesen entre su objeto de estudio el uso terapéutico de la ketamina o derivados de dicha sustancia psicoactiva para el TEPT y aquellos que incluían estudios con muestras animales.

Las palabras claves usada en la búsqueda han sido: “ketamine”, “treatment”, “posttraumatic stress disorder” y “systematic review”, empleando el operador booleano “AND” enlazando cada una de ellas. Se emplearon filtros para limitar la búsqueda a la inclusión de las palabras clave en el título y/o resumen.

### ***Proceso de selección de estudios***

Como muestra el diagrama de la *Figura 1* en el apartado de resultados, en cuanto a la búsqueda en las distintas bases de datos se obtuvo un total de 57 resultados. Se llevó a cabo una primera fase de criba, en la que se eliminaron todos aquellos que no se basasen fundamentalmente en los criterios de inclusión, quedando 12 artículos tras una lectura exhaustiva del apartado del resumen y otros. Los 45 estudios descartados se eliminaron por los siguientes motivos: estar duplicados en las demás bases de datos consultadas (n=9); hacer referencia al uso de la ketamina en el tratamiento de otros trastornos psicológicos, sin incluir entre los mismos el Trastorno de Estrés Postraumático (n=14); no mencionar la ketamina entre sus estudios (n=5); no estar publicados en los últimos 5 años (n=10), o hablar del uso de la ketamina para el tratamiento de otras dolencias no relacionadas con trastornos psicológicos (n=7), tales como trastorno por excoriación, intervenciones dentales, dolor crónico, tratamientos postoperatorios, cuidados paliativos en cáncer, etc.

Posterior a esta criba, y tras la lectura de los artículos seleccionados, se descartaron 3 estudios debido a que, aunque su objeto de estudio fuesen los tratamientos farmacológicos (psicodélicos o convencionales) del TEPT, en uno de los casos no se trataba finalmente de una revisión sistemática, por lo que incumplía uno de los criterios de inclusión. En cuanto al otro artículo, trataba dicho trastorno únicamente con MDMA. Un tercero fue excluido por comentar la utilización de la ketamina a modo de ejemplo, sin profundizar sobre su uso y los resultados de este al respecto. Por tanto, finalmente han sido seleccionados 9 artículos publicados en revistas científicas con revisión por pares para esta revisión paraguas. Estos estudios han sido publicados entre los años 2021 y 2023.

### ***Proceso de extracción de datos***

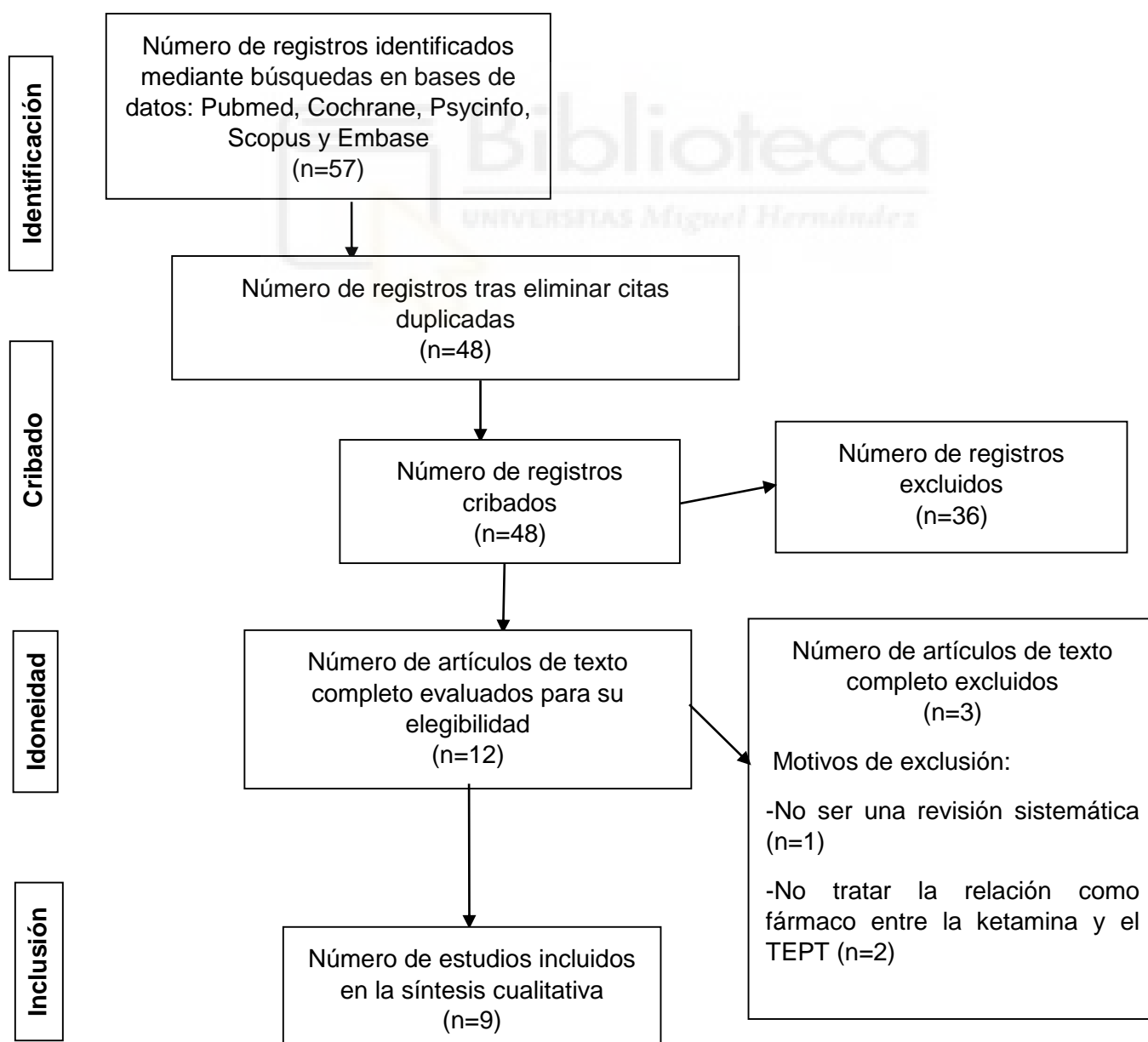
Los artículos seleccionados fueron sometidos a una revisión detallada y analítica. Para cada artículo incluido en esta revisión, se extrajeron datos específicos que fueron registrados en la *Tabla 1*. Esta tabla contiene información relevante, como el nombre del primer autor, año de publicación, el número de estudios y la temporalidad de publicación. Además, se registraron el tipo de estudios incluidos en cada revisión sistemática, los trastornos que trataban, la población estudiada y los principales resultados obtenidos.

## RESULTADOS

### **Características de las revisiones incluidas**

Con respecto a los objetivos principales de los estudios seleccionados, se encontró con mayor frecuencia, concretamente en cuatro revisiones, la búsqueda de evidencia sobre el uso de la ketamina como tratamiento para el Trastorno de Estrés Posttraumático (TEPT), además de incluir otros trastornos en dichos estudios (Albuquerque, et al., 2022; Du, et al., 2022; Varker, et al., 2021; Whittaker, et al., 2021). Dos estudios buscaban conocer la eficacia de la combinación entre diferentes tipos de psicoterapia y el uso de la ketamina en trastornos psiquiátricos (Kew, Porter, Douglas, Glue, Mentzel & Beaglehole, 2023; Philipp-Muller, et al., 2023).

Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA de estudios seleccionados





Un estudio centró su atención en evaluar los efectos tanto primarios como secundarios de diversos tipos de medicación en la reducción de la sintomatología del TEPT en adultos diagnosticados (Williams, et al., 2022). Por último, otro estudio buscaba conocer la evidencia sobre los efectos neurocognitivos al administrar ketamina intravenosa en estudios farmacológicos en sujetos sanos y pacientes con TEPT o depresión (Shiroma, et al., 2022). Las revisiones sistemáticas seleccionadas para esta revisión paraguas incluyen un total de 142 artículos, de los cuales 21 se encontraban solapados entre revisiones. Por tanto, la inclusión fue de 121 artículos. Estos estudios estaban compuestos por Estudios Clínicos Aleatorizados (ECA) en su mayoría, estudios no ECA, estudios con medida pre-post, estudios de caso, estudios observacionales de cohortes, estudios abiertos, un análisis agudo de dosis-respuesta, ensayos de mantenimiento, prevención de recaídas o estudios de discontinuación. El resto, se trataba de ensayos unicéntricos y multicéntricos (Williams, et al., 2022) con sus diversas características. En cuanto a los años de publicación de los 121 artículos, estos oscilaban entre un gran rango temporal, contando con ensayos publicados en el año 1988 hasta el año 2022. Debido a la coincidencia de artículos en las 9 revisiones sistemáticas analizadas, resulta imposible poder mencionar con exactitud el número de sujetos, su sexo y su edad. Para ello, en la *Tabla 1* se encuentra un resumen de las principales características de los artículos incluidos en el estudio. Asimismo, en la *Tabla 2* aparecen los estudios incluidos en cada revisión sistemática.

Estas revisiones, además del TEPT, también estudiaban el uso de la ketamina para el tratamiento de otros trastornos psicológicos como Trastorno Depresivo Mayor (TDM) y Trastorno Depresivo Mayor Resistente al Tratamiento, Trastorno de Ansiedad Social (TAS), Trastorno de Ansiedad Generalizada (TAG), Trastorno Obsesivo Compulsivo (TOC) y Trastornos de la Conducta Alimentaria. Otros estudios de las revisiones sistemáticas incluidas también investigaban el efecto de esta sustancia psicoactiva en la adicción a sustancias como la heroína, la cocaína, el alcohol y el cannabis y el dolor crónico. Con respecto al tipo de sustancia, todos los estudios utilizaban la ketamina en sus distintas vías de administración para su investigación; Únicamente en el estudio de Du et al., (2022) se utilizó también la s-ketamina, sin realizar por ello distinción en cuanto a los resultados obtenidos con ambas.

Tabla 1. Estudios definitivos incluidos

<b>Tabla de estudios definitivos</b>					
<b>Autores</b>	<b>Número de estudios que incluye (fechas)</b>	<b>Tipo de estudios que incluye la revisión</b>	<b>Trastorno psicológico sobre el que se realiza la revisión</b>	<b>Población</b>	<b>Principales resultados de la revisión</b>
Albuquerque, et al., 2022	14 estudios (2012-2022)	14 artículos para la revisión (6 de ellos incluidos para el metaanálisis). (64,28% ensayos clínicos dirigidos, 28,57% estudios observacionales de cohortes, 7,14% estudios abiertos de prueba de concepto).	TEPT	-262 sujetos -58 sujetos -83 sujetos -21 sujetos -30 sujetos -41 sujetos -20 sujetos -57 sujetos -24 sujetos -12 sujetos -30 sujetos -24 sujetos -171 sujetos -274 sujetos (Todos en un rango de edad entre 18 y 80 años)	La ketamina se considera efectiva para controlar la sintomatología del TEPT, sobre todo las 24 primeras horas de la administración del tratamiento en comparación con la línea base, con la cual muestra diferencias estadísticamente significativas. -Tamaño del efecto tras la administración: efecto bajo ( $r= 0,42$ ). -Solamente se emplearon estudios con bajo riesgo de sesgo. Sin embargo, en los ítems se reveló que los ocho trabajos mostraban riesgo de sesgo muy alto.
Shiroma, et al., 2022	12 estudios (1994-2017)	-2 estudios doble ciego aleatorizado cruzado -Estudio doble ciego (controlado con placebo)	Trastorno de Depresión Mayor y TEPT	-19 sujetos (12 de ellos hombres) edad 23,7 años y 10 sujetos varones con una media de edad de 24,7 años	El uso de ketamina en personas diagnosticadas con Depresión y TEPT no muestra un deterioro cognitivo significativo a corto plazo, comparando con las variaciones momentáneas sufridas por pacientes sanos.

		<p>-5 estudios doble ciego aleatorizados (controlado con placebo)</p> <p>-2 estudios DC, cruzado (placebo)</p> <p>-Estudio doble ciego</p> <p>-Estudio doble ciego, aleatorizado, cruzado, 2x2</p>		<p>-15 sujetos (12 hombres) con 27,9 años</p> <p>-10 sujetos (5 hombres) con 35,2 años; 26 sujetos (10 hombres) con edades entre los 21,5 y los 22,2 años; 54 sujetos (27 hombres) con 22,5 años; 27 sujetos (16 hombres) con 33 años y las mujeres con 28 años; 44 sujetos con edades de 23 años (sexo sin comunicar)</p> <p>-19 hombres con edades entre 29,3 y 31,3 años y 22 sujetos (13 hombres) con 31,5 años</p> <p>-16 sujetos (8 hombres) con 34 años</p> <p>-37 sujetos (20 hombres) con 27 años</p>	<p>-Tamaño del efecto: no determinado</p> <p>-Riesgo de sesgo: no determinado</p>
Williams, et al., 2022	66 estudios (1990-2018)	<p>66 ensayos clínicos (58 incluidos en el metaanálisis, 18 estudios pendientes de clasificación y 1 estudio en curso)</p> <p>-17 ensayos unicéntricos, aleatorizados, controlados con placebo, brazo paralelo, dosis flexible, doble ciego (72 hombres y 28 mujeres con edad media 35,5 años/ 5 hombres y 49 mujeres; edad media 37</p>	TEPT comórbido	<p>-41 sujetos (22 hombres y 19 mujeres con edad media de 36 años (ensayo TEPT)</p>	<p>El resultado principal fue el agravamiento de la sintomatología de TEPT tras 24 horas de la administración.</p> <p>-Tamaño del efecto: medio</p> <p>-Intervalo de Confianza (CI) del 95%: 0,59-0,74</p> <p>-Cociente de riesgo: 0,66</p>

---

años/ 18 sujetos/ 46 sujetos/ 7 hombres y 13 mujeres; edad media 46,5 años/ 15 hombres y 10 mujeres; edad media 43 años/ / 28 hombres y una mujer; edad media 52,35 años/ 12 hombres; edad media 46 años/ 3 hombres y 17 mujeres; edad media 39,8 años/ 70 hombres; edad media 48,8 años/ 21 mujeres; edad media 27,9 años/ 13 hombres y 41 mujeres; 41,5 años/ 13 sujetos; edad media 38,5 años/ 149 hombres y 173 mujeres/ 15 hombres y 43 mujeres; edad media 38,5 años/ 8 hombres y 30 mujeres; edad media 38 años/ 10 hombres y 21 mujeres; edad media 40,1 años/35 hombres y 7 mujeres; edad media 40 años)

-Ensayo multicéntrico, aleatorizado, controlado con placebo, comparativo, paralelo, dosis flexible, doble ciego (92 hombres y 22 mujeres; media de edad 44 años)

-29 ensayos multicéntricos, aleatorizados, controlados con placebo, paralelos, dosis flexible y doble ciego (24 hombres y 6 mujeres; media de edad 50,39 años/ 50 hombres y 137 mujeres; media de edad 39,9 años/ 1 hombre y 15 mujeres; edad

---

---

media 43,2 años/ 11 hombres y 17 mujeres;  
edad media 40, 75 años/ 46 hombres y 162  
mujeres; edad media 37,1 años/ 151  
hombres y 178 mujeres; edad media 41,35  
años/ 538 sujetos; edad media 32 años/ 79  
hombres y 153 mujeres; edad media 42,6  
años/ 40 hombres y 1 mujer; edad media  
53,8 años/ 135 hombres y 34 mujeres; edad  
media 42,4 años/ 149 hombres y 173  
mujeres; edad media 39,2 años/ 9 hombres  
y 5 mujeres; edad media 43,4 años/ 49  
hombres y 15 mujeres; edad media 39  
años/ 60 hombres; edad media 39 años/ 63  
hombres y 9 mujeres; edad media 46  
años/6 hombres y 20 mujeres; edad media  
40,3 años/ 86 hombres y 5 mujeres; edad  
media 37 años/ 28 mujeres/ 20 mujeres;  
edad media 41,3 años/ 49 hombres y 144  
mujeres; edad media 37 años/ 135 hombres  
y 34 mujeres; edad media 45 años/ 297  
hombres y 7 mujeres; edad media 51,85  
años/ 88 hombres y 24 mujeres; 38,3  
años/83 hombres y 2 mujeres; edad media  
55,2 años/ 73 hombres y 5 mujeres; edad  
media 38 años/ 128 mujeres; edad media  
40,5 años/ 105 hombres y 202 mujeres;  
edad media 40,8 años/42 hombres y 22  
mujeres; edad media 40,4 años/ 75  
hombres y 5 mujeres; edad media 53 años)

---

---

-2 ensayos unicéntricos, aleatorizados, controlados con placebo, cruzados, dosis flexible y doble ciego (16 sujetos con edad media de 37,7 años/ 13 sujetos; edad media 38,5 años)

-2 ensayos unicéntricos, aleatorizados, controlados, abiertos, paralelos, dosis flexible, no ciego (113 hombres; media de edad 59,8 años/ 14 hombres y 18 mujeres; edad media 51,34 años)

-3 ensayos multicéntricos, aleatorizados, controlados con placebo, doble ciego (estudio de mantenimiento) (29 hombres y 67 mujeres; edad media 43,4 años/ 17 hombres y 35 mujeres; edad media 39,8 años/ 8 hombres y 51 mujeres; 34,9 años)

-Ensayo multicéntrico, aleatorizado, controlado con placebo, brazo paralelo, dosis flexible, doble ciego (estudio de discontinuación) (28 hombres y 29 mujeres; edad media 44,05 años)

-2 ensayos unicéntricos, aleatorizados, controlados con placebo, brazo paralelo, dosis fija, doble ciego (estudio cruzado) (22

---

---

hombres y 19 mujeres; edad media 36,05 años/ 21 hombres y 19 mujeres; edad media 40,1 años)

-Ensayo multicéntrico, aleatorizado, controlado con placebo, paralelo, cruzado, dosis flexible y doble ciego (8 hombres y 5 mujeres; edad media 39,7 años)

-4 ensayos multicéntricos, aleatorizados, controlados con placebo, paralelos, dosis fija y doble ciego (236 hombres y 315 mujeres; edad media 41,8 años/ 117 hombres y 294 mujeres; edad media 40,7 años/ 16 hombres y 23 mujeres; edad media 40,85 años/ 30 hombres y 99 mujeres; edad media 36,7 años/ )

-Ensayo multicéntrico, aleatorizado, controlado con placebo, paralelo, dosis flexible y doble ciego (24 semanas en fase prevención de recaídas) (244 hombres y 57 mujeres; edad media 37,9 años)

-Ensayo multicéntrico, aleatorizado, controlado con placebo, paralelo, dosis flexible, doble ciego (prevención de recaídas) (106 hombres y 25 mujeres; edad media 38,2 años)

---

-Ensayo multicéntrico, aleatorizado, controlado con placebo, dosis flexible, doble ciego (4 días cambiado transversal) (27 hombres; edad media 38 años)

-Ensayo aleatorizado, controlado con placebo, paralelo, dosis fija, doble ciego (prevención de recaídas) (59 hombres y 114 mujeres; edad media 43 años)

Whittaker, et al., 2021	8 estudios (2013-2020)	-6 ECA tratamiento agudo doble ciego (5 cruzados y 1 paralelo) -1 análisis agudo de dosis-respuesta -1 ensayo abierto de terapia de mantenimiento	Sintomatología ansiosa en Trastorno de Ansiedad Social (TAS), Trastorno de Estrés Postraumático (TEPT) y Trastorno Obsesivo Compulsivo (TOC)	-12 sujetos -10 sujetos -41 sujetos -15 sujetos	Resultados específicos en TEPT: En comparación con el placebo, la ketamina se relacionó con una mejora significativamente mayor de la gravedad de la sintomatología a las 24h. p=0,21 -Riesgo de sesgo: riesgo del sesgo de rendimiento alto (debido a la disociación ejercida por la ketamine), riesgo de efecto de arrastre y de periodo. Diseños cruzados: alto riesgo de sesgo Diseños paralelos: bajo riesgo de sesgo -Odds ratio para TEPT: 2,03 -IC 95%: 0,67-6,15
Du, et al., 2022	10 estudios (2005-2021)	-5 estudios ECA -3 estudios de casos y controles -2 estudios de cohortes	TEPT	705 participantes (asignados a grupos de estudio elegibles): -442 pacientes de ketamina o s-ketamina -263 pacientes control	No se mostró una disminución significativa de los síntomas de TEPT utilizando ketamina y s-ketamina indistintamente. Sí se reportaron mejoras conforme pasaban las semanas. En otros estudios se dio el incremento de los síntomas en TEPT inicial.



					<p>Mejoras significativas en pacientes con TEPT crónico en relación con pacientes con TEPT inicial.</p> <p>Estudios sin diferencias significativas entre grupo ketamina y grupo control:</p> <p>p=0,10</p> <p>-IC del 95%: 0,63-1,04%</p> <p>-Cociente de riesgo: 0,81</p> <p>Estudios que reflejaron incremento de síntomas TEPT inicial:</p> <p>p&lt;0,001</p> <p>-IC del 95%: 1,33-3,58</p> <p>-Cociente de riesgo: 2,45</p> <p>Estudios que reflejan mejoras en TEPT crónico:</p> <p>p= 0,03</p> <p>-IC del 95%: -7,05 a -0,27</p> <p>-Cociente de riesgo: -3,66</p>
Varker, et al., 2021	9 estudios (2015-2019)	-7 estudios ECA -1 estudio diseño pre-post -1 estudio de casos	TEPT	-41 sujetos con edades comprendidas entre los 26 y 51 años (en 5 estudios mayor prevalencia de mujeres; en los 4 estudios restantes mayor prevalencia de hombres)	<p>Las disminuciones autoinformadas de la sintomatología de TEPT fueron significativamente mayores en el grupo de ketamina que en el grupo control 24h después del tratamiento.</p> <p>Una semana después de la toma de la infusión, las puntuaciones medias del CAPS no difirieron significativamente entre los grupos.</p> <p>Tratamiento independiente ketamina:</p> <p>-Tamaño del efecto: muy bajo</p> <p>-Calidad (GRADE): muy baja</p> <p>-Riesgo de sesgo: sin determinar</p> <p>Tratamiento combinado ketamina y psicoterapia:</p> <p>-Tamaño del efecto: bajo</p>

					-Calidad (GRADE): baja -Riesgo de sesgo: sin determinar
Philipp-Muller, et al., 2023	4 estudios (2017-2020)	-4 estudios de evaluación pre-post	TEPT	-34 sujetos	Los resultados indican que la combinación entre psicoterapia y ketamina para el TEPT puede ser muy eficaz, dado las mejoras significativas de la sintomatología en sus diversas medidas. Clinician-Administered PTSD Scale (CAPS): p= 0,005 -IC del 95%: -12,28 a -2,25 -Diferencia de Medias Estandarizada (DME): -7,26 PTSD Checklist (PCL): p< 0,001 -IC del 95%: -7,99 a -2,35 -DME: -5,17
Kew, et al., 2023	19 estudios (1996-2022)	-10 estudios de un solo brazo -8 estudios ECA -1 estudio no ECA	Adicción a sustancias (heroína, cocaína, alcohol, cannabis), Trastorno de Ansiedad Generalizada, Trastorno de Depresión Mayor, Trastorno de Estrés Postraumático.	-589 sujetos -419 sujetos (1008 sujetos abarcando todos los estudios)	Combinación psicoterapia TIMBER y ketamina: no se dan diferencias significativas entre los grupos en las primeras 24h de la administración. Sin embargo, se dio un efecto del tratamiento más prolongado en el grupo de la ketamina tras la intervención. -Tamaño del efecto: alto (d= 1,44) y (d= 1,21) -IC del 95%: -0,55 a 1,82 -Riesgo de sesgo: 7 estudios: riesgo bajo 9 estudios: riesgo moderado 3 estudios: riesgo alto

Drozd, et al., 2022	17 estudios (1973-2021)	-7 estudios ECA -5 estudios de casos -4 ensayos abiertos -1 estudio retrospectivo	Dolor crónico, abuso de sustancias, TEPT, TDAH, Trastorno Bipolar, Trastornos de la Conducta Alimentaria, Trastorno de Ansiedad Generalizada (TAG), Trastorno de Depresión Mayor (TDM), TOC.	-603 sujetos	<p>Psicoterapia TIMBER combinada con ketamina: no se dieron diferencias significativas entre grupo ketamina y grupo control. Sin embargo, el grupo ketamina tuvo mejoras más prolongadas en el tiempo.</p> <p>Terapia de exposición con dosis única de ketamina: ambos grupos disminución de los síntomas de TEPT reportados hasta 30 días después de la administración de ketamina; el grupo de la ketamina reportó síntomas aún menos graves.</p> <p>Terapias MBCT y FAP junto con ketamina: síntomas reducidos de TEPT hasta 6 meses después (después volvió la sintomatología severa).</p> <p>-Tamaño del efecto: sin determinar</p> <p>-Riesgo de sesgo: no evaluado</p> <p>-Nivel de calidad: no determinado</p>
---------------------	-------------------------	--	--	--------------	--

Tabla 2. Estudios incluidos en cada revisión sistemática

	Albuquerque, et al., (2022)	Varker, et al., (2021)	Shiroma, et al., (2022)	Kew, et al., (2023)	Whittaker, et al., (2021)	Du, et al., (2022)	Philipp-Muller, et al., (2023)	Williams, et al., (2022)	Drozd, et al., (2022)
(Abdallah et al., 2022b)	*								
(Margaret T. Davis et al., 2021)	*			*					

(Sean E. Rossiter, Madison H. Fletcher, 2021)	*								
(Norbury et al., 2021)	*								
(Feder et al., 2021)	*					*			
(Dadabayev et al., 2020 b)	*				*	*			
(Pradhan et al., 2018 b)	*	*		*		*	*		*
(Feder et al., 2014)	*	*			*	*		*	
(Soleimani et al., 2014)	*								
(Shiroma et al., 2020)	*			*			*		*
(Ross et al., 2019)	*								
(Albott et al., 2018)	*	*							
(Hartberg et al., 2018)	*								
(Mion et al., 2017)	*					*			
Womble (2013)		*							
Pradhan et al. (2017)		*		*	*	*	*		
Mithoefer et al. (2011, 2013)		*							
Mithoefer et al. (2018)		*							
Oehen et al. (2013)		*							
Ot'alara G et al. (2018)		*							
Krystal et al., 1994				*					
Malhotra et al., 1996				*					

<i>Adler et al., 1998</i>			*						
<i>Krystal et al., 1998</i>			*						
<i>Anand et al., 2000</i>			*						
<i>Krystal et al., 2000</i>			*						
<i>Hetem et al., 2000</i>			*						
<i>Morgan et al. 2004</i>			*						
<i>Krystal et al., 2005</i>			*						
<i>Rowland et al., 2005</i>			*						
<i>D'Souza et al., 2012</i>			*						
<i>Koychev et al., 2017</i>			*						
<i>Dakwar et al, 2019</i>				*					*
<i>Dakwar et al, 2020</i>				*					*
<i>Grabski et al, 2022</i>				*					
<i>Krupitsky &amp; Grinenko, 1996</i>				*					
<i>Krupitsky et al, 2002</i>				*					*
<i>Krupitsky et al, 2007</i>				*					*
<i>Wilkinson et al, 2021</i>				*					*
<i>Azhari et al, 2021</i>				*					*
<i>Dames et al, 2022</i>				*					
<i>Dore et al, 2019</i>				*					*
<i>Keizer et al, 2020</i>				*			*		*
<i>Robison et al, 2022</i>				*					
<i>Rodriguez et al, 2016</i>				*					*
<i>Wilkinson et al, 2017</i>				*					*
<i>Zydb &amp; Hart, 2021</i>				*					
<i>Glue, 2020</i>					*				
<i>Rodríguez, 2013</i>					*				









## ***Resultados sobre el uso de la ketamina para el tratamiento de TEPT***

### ***Uso de la ketamina como tratamiento único***

Algunas revisiones sistemáticas demostraron que la administración de ketamina generaba una diferencia estadísticamente significativa en comparación con la línea base, mostrando una mejoría más favorable de la sintomatología en las primeras 24 horas (Albuquerque, et al., 2022; Whittaker, et al., 2021).

En el análisis de otros estudios, se dieron reducciones autoinformadas significativamente más elevadas en la sintomatología del TEPT en el grupo que recibió la sustancia psicoactiva en comparación con el grupo control, específicamente 24 horas después de la administración (Varker, et al., 2021). Sin embargo, las puntuaciones obtenidas una semana después de la administración, evaluadas mediante el Clinician-Administered PTSD Scale (CAPS), indicaron que los resultados no se mantuvieron a largo plazo (Varker, et al., 2021).

Asimismo, se evidenció una tasa de remisión del 80% en los participantes después del tratamiento con ketamina, lo cual resultó una mejoría en la sintomatología depresiva comórbida de las personas con TEPT del estudio (Varker, et al., 2021). Además, también informaron de mejoras subjetivas en ansiedad, sueño reparador y pesadillas después de recibir una única dosis intravenosa de ketamina (Varker, et al., 2021).

En otro estudio publicado, se exploró el efecto de la ketamina sobre el rendimiento neurocognitivo en el TEPT (Shiroma, et al., 2022). Se encontró que las infusiones repetidas de ketamina durante 12 días no tuvieron efectos negativos en ninguna de las medidas de cognición (Shiroma, et al., 2022). De hecho, se observó una mejora significativa en las puntuaciones de la memoria de trabajo después de completar el tratamiento, comparando con el grupo control (Shiroma, et al., 2022). Además, se encontró que una menor memoria de trabajo, una velocidad de procesamiento más lenta y un cambio de conjuntos más rápido al inicio del estudio fueron predictivos de una mayor mejoría en el TEPT y la depresión, lo que sugiere una correlación positiva entre el rendimiento neurocognitivo inmediato y a corto plazo (Shiroma, et al., 2022).

Los hallazgos clínicos indicaron la ausencia de efectos neurocognitivos nocivos a corto plazo y resaltaron que los efectos rápidos de la ketamina sobre el estado de ánimo podrían estar relacionados con la mejora de la funcionalidad del córtex prefrontal, lo cual podría ayudar a restaurar el control cognitivo alterado en las estructuras relacionadas con el estado de ánimo en pacientes con TEPT (Shiroma, et al., 2022). La mejora en la gravedad del TEPT después del tratamiento con ketamina también se asoció con la normalización de funciones ejecutivas como la memoria de trabajo, el desplazamiento y la regulación emocional (Shiroma, et al., 2022).

Al analizar los resultados de los estudios, en la mayoría se observó que no hubo una diferencia significativa en los síntomas del TEPT entre los grupos tratados con ketamina y los grupos de control pasadas las 24 horas del tratamiento (Varker, et al., 2021; Du, et al., 2022).

En comparación con el midazolam, se encontró que la ketamina se asociaba con una mejoría significativamente mayor en la gravedad de los síntomas del TEPT a las 24 horas (Varker, et al., 2021; Whittaker, et al., 2021). En un estudio específico, se encontró que la ketamina no tenía efectos en el desarrollo del TEPT en soldados heridos en combate, pero mejoraba los síntomas en aquellos con TEPT crónico (Du, et al., 2022). En el estudio de Williams y sus colaboradores (2022) se reportó únicamente una gravedad de la sintomatología de TEPT 24 horas después de ingerir la infusión.

### ***Uso de la ketamina en combinación con psicoterapia***

En cuanto a los resultados de la ketamina en combinación con la psicoterapia para el TEPT, se determinó que la administración junto con la terapia de Intervenciones en Trauma mediante Extinción y Reconsolidación basadas en Mindfulness (TIMBER) no mostró diferencias significativas en cuanto al grupo control (Varker, et al., 2021). Sin embargo, cuando se realizó un cambio en el tratamiento entre los grupos tras una recaída en los resultados de las escalas, se observó que el grupo TIMBER-K (psicoterapia combinada con ketamina) mostraba una mayor duración de las respuestas en CAPS, con promedio de 24 días, aunque no se realizaron seguimientos posteriores (Varker, et al., 2021). A pesar de esto, la combinación psicoterapia-ketamina se calificó de baja calidad por presentar una serie de limitaciones en sus estudios (Varker, et al., 2021). La segunda revisión que estudiaba la relación entre la psicoterapia TIMBER y la ketamina no mostró evidencia de una diferencia significativa en los resultados del grupo control en comparación con el grupo al que se le administró la ketamina (Kew, et al., 2023), aunque el efecto del tratamiento perduró más en el grupo al que se le suministró la sustancia psicoactiva (Drozd, Goel, McGarr, Katz, Ritvo, Mattina, Bhat, Diep & Ladha, 2022; Kew, et al., 2023).

Sin embargo, otros pacientes participantes en otro de los estudios de este autor se les recetó ketamina sublingual para tomar en casa, junto con la combinación psicoterapia-ketamina en consulta (Kew, et al., 2023). En este caso, se reportaron mejorías en el 86% de las personas, las cuales dejaron de mostrar sintomatología propia del trastorno (Kew, et al., 2023).

Los estudios recopilados por Drozd y colaboradores (2022), incluyeron la combinación entre la ketamina con terapias de exposición, Terapia Cognitiva Basada en Mindfulness y Psicoterapia Analítica Funcional (Drozd, et al., 2022). Los resultados en cuanto a la Terapia de Exposición en combinación con la ketamina no mostraron diferencias entre grupos en cuanto a las mejorías (Drozd, et al., (2022), pero los beneficios en el grupo de la ketamina perduraron durante 30 días (Drozd, et al., 2022). La terapia basada en Mindfulness y la

Analítica Funcional reportaron una disminución de la sintomatología en el grupo de la ketamina hasta 6 meses después (Drozd, et al., 2022). Posterior a este periodo de tiempo, los síntomas se agravaron de nuevo (Drozd, et al., 2022).

### ***Efectos adversos del uso de la ketamina***

En cuanto a los efectos adversos del uso de la ketamina como tratamiento único, se dieron los siguientes síntomas: incremento de la presión sanguínea, disociación, visión borrosa, fatiga, vómitos, dolor de cabeza, mala coordinación, inquietud y sequedad bucal (Varker, et al., 2021), además de efectos mentales y hemodinámicos (Du, et al., 2022).

Con respecto a los efectos adversos del uso de la ketamina en combinación con psicoterapia únicamente se reportó la aparición de náuseas leves en algunos participantes (Varker, et al., 2021). El resto de estudios incluidos en esta revisión paraguas no hicieron mención sobre los posibles efectos secundarios del uso de la ketamina en sus investigaciones.

## **DISCUSIÓN**

El objetivo principal de esta revisión fue mostrar la evidencia científica sobre el uso de la ketamina para el tratamiento del Trastorno de Estrés Postraumático.

Los resultados obtenidos muestran que el uso de la ketamina se considera eficaz en la mayoría de ocasiones las primeras 24 horas después de su administración (Albuquerque, et al., 2022; Varker, et al., 2021; Shiroma, et al., 2022; Whittaker, et al., 2021), pero no demuestran que su efecto se prolongue a largo plazo (Varker, et al., 2021; Shiroma, et al., 2022; Whittaker, et al., 2021). En diversos casos, no se dio una disminución significativa de la sintomatología en comparación con el grupo control (Du, et al., 2022). Otra investigación refleja que los síntomas de los diagnosticados empeoraron (Williams, et al., 2022). Se evidenciaron además mejoras significativas en algunos procesamientos neurocognitivos relacionados con el TEPT a corto plazo (Shiroma, et al., 2022). Asimismo, se redujeron los síntomas en pacientes con TEPT cronificado en comparación con los pacientes con TEPT inicial (Du, et al., 2022). En cuanto a la combinación de la ketamina con la psicoterapia TIMBER, no se mostraron diferencias significativas entre el grupo ketamina y grupo control (Varker, et al., 2021; Kew, et al., 2023), aunque los efectos obtenidos en el grupo de la ketamina fueron más dilatados en el tiempo en ambos estudios (Drozd, et al., 2022; Varker, et al., 2021; Kew, et al., 2023). Con la combinación entre la ketamina y las terapias Cognitiva basada en Mindfulness y la Analítica Funcional se evidenciaron mejoras en los síntomas de TEPT hasta 6 meses después (Drozd, et al., 2022) aunque después de este periodo temporal incrementaron de nuevo (Drozd, et al., 2022).

Los resultados obtenidos se han relacionado con otras revisiones sistemáticas que utilizan la ketamina para tratar trastornos como pensamientos y conductas suicidas (Jollant, et al., 2023), ansiedad refractaria (Tully, Dahlén, Schiöth, Haggarty & Brooks, 2022) y depresión resistente al tratamiento en adultos (Sapkota, et al., 2021). Los resultados reflejados en esta revisión paraguas son similares a los de las revisiones mencionadas en cuanto a los efectos a corto plazo de la ketamina y esketamina en los trastornos tratados (Jollant, et al., 2023; Tully, et al., 2022). Además, también son comparables en la falta de generalización fuera del contexto de ensayos clínicos y en la aparición de numerosos efectos adversos (Sapkota, et al., 2021). Además, en el estudio sobre pensamientos y conductas suicidas, se demostró el efecto del placebo en el grupo control, sin mostrar diferencias significativas en la sintomatología utilizando esketamina intranasal (Jollant, et al., 2023) al igual que en el estudio de Du y colaboradores (2022). Asimismo, los estudios de Sapkota y colaboradores (2021) en relación con Albuquerque, et al., (2022), Shiroma, et al., (2022) y Whittaker, et al., (2021) argumentaron la necesidad de realizar más estudios para poder demostrar la eficacia de la ketamina como tratamiento. Otros estudios comentaron la alta heterogeneidad de sus investigaciones (Tully, et al., 2022; Kew, et al., 2023).

Las diferencias encontradas comparando con otras revisiones sistemáticas muestran que los estudios incluidos en este trabajo no hacen distinción entre los derivados de la ketamina empleados para el estudio (Du, et al., 2022) utilizando indistintamente ketamina y esketamina en el desarrollo de los resultados (Du, et al., 2022). Además, no se han hecho diferenciaciones en cuanto a las distintas vías de administración utilizadas (Tully, et al., 2022). Por tanto, se desconoce si la vía de administración de la ketamina puede estar relacionada con su efectividad en el tratamiento (Tully, et al., 2022).

Con respecto a las limitaciones presentes en esta revisión, es necesario incrementar las investigaciones en lo relativo al uso de la ketamina en el tratamiento de TEPT (Albuquerque, et al., 2022; Shiroma, et al., 2022; Whittaker, et al., 2021) debido a que las presentes no terminan de reflejar resultados esclarecedores sobre el uso de la ketamina para este trastorno.

Además, la mayoría de ellas comentan haber obtenido un grado bajo de certeza en cuanto a sus resultados (Albuquerque, et al., 2022; Varker, et al., 2021; Philipp-Muller, et al., 2023; Williams, et al., 2022). Por tanto, podría ser conveniente añadir otros procedimientos además del comúnmente utilizado (GRADE) para aumentar la calidad de los resultados. Tras la falta de resultados en esta línea, se considera necesario realizar estudios longitudinales con mayor margen temporal y que estos centren su atención en la posible efectividad de la ketamina a largo plazo (Shiroma, et al., 2022) ya que desconoce si existe una efectividad prolongada en el tiempo superior a 6 meses (Drozd, et al., 2022).

Asimismo, se evidencian como limitaciones de este trabajo la falta de estudios sobre el uso de la ketamina en el tratamiento del TEPT realizados en determinadas franjas de edad. Además, esta revisión no ha realizado clasificaciones sobre las vías de administración de la ketamina ni de los derivados de esta sustancia psicoactiva para emplearla como tratamiento. Además, aglutina resultados de artículos publicados hace más de 20 años en las revisiones incluidas. Hubiese sido conveniente en este caso hacer una distinción entre lo evidenciado en estudios más antiguos y lo demostrado en la actualidad, y si se muestra consonancia o no entre dichos resultados. Otra de las limitaciones halladas en esta revisión paraguas es la ausencia de un análisis de calidad de revisiones sistemáticas empleando la herramienta de evaluación AMSTAR. Continuando por esta línea, otra de las barreras encontradas ha sido limitar la búsqueda en las bases de datos a la aparición de las palabras clave únicamente en el título y el resumen. Además, tampoco se ha realizado una distinción por países del diagnóstico de TEPT en los resultados obtenidos. Estos datos podrían haber sido interesantes para compararlos posteriormente con la prevalencia registrada a día de hoy y si esta ha podido modificarse a lo largo del tiempo por motivos de carácter socio-político latentes actualmente en los diversos países.

En cuanto a las líneas futuras de investigación en el análisis del uso de la ketamina en el TEPT sería conveniente tener en cuenta las limitaciones mencionadas y solventarlas en futuras investigaciones. Asimismo, sería interesante poder estudiar el uso de la ketamina separando sus efectos en base al evento traumático que haya propiciado dicho trastorno, además de desagregar por sexo los resultados obtenidos. Se propone esta línea de investigación futura dado que algunas revisiones reflejan que, con la presencia mayoritaria de mujeres en el estudio, los motivos para ser diagnosticadas de TEPT son abusos sexuales y violaciones sufridas (Williams, et al., 2022). En el caso de los hombres, el evento traumático está relacionado con conflictos bélicos o con su profesión ejercida (Williams, et al., 2022). Por ello, sería prometedor focalizar futuros estudios con la perspectiva de género correspondiente.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Albuquerque, T. R. de, Macedo, L. F. R., Delmondes, G. de A., Rolim Neto, M. L., Almeida, T. M., Uchida, R. R., Cordeiro, Q., Lisboa, K. W. de S. C., & Menezes, I. R. A. de. (2022). Evidence for the beneficial effect of ketamine in the treatment of patients with post-traumatic stress disorder: A systematic review and meta-analysis. In *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism* (Vol. 42, Issue 12, pp. 2175–2187). SAGE Publications Ltd. <https://doi.org/10.1177/0271678X221116477>
- Drozd, S. J., Goel, A., McGarr, M. W., Katz, J., Ritvo, P., Mattina, G. F., Bhat, V., Diep, C., & Ladha, K. S. (2022). Ketamine Assisted Psychotherapy: A Systematic Narrative Review of the Literature. In *Journal of Pain Research* (Vol. 15, pp. 1691–1706). Dove Medical Press Ltd. <https://doi.org/10.2147/JPR.S360733>
- Du, R., Han, R., Niu, K., Xu, J., Zhao, Z., Lu, G., & Shang, Y. (2022). The Multivariate Effect of Ketamine on PTSD: Systematic Review and Meta-Analysis. In *Frontiers in Psychiatry* (Vol. 13). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.813103>
- Kew, B. M., Porter, R. J., Douglas, K. M., Glue, P., Mentzel, C. L., & Background, B. B. (2023). Ketamine and psychotherapy for the treatment of psychiatric disorders: systematic review. *BJ Psych Open*. <https://doi.org/10.1192/bjo>
- Philipp-Muller, A. E., Stephenson, C. J., Moghimi, E., Shirazi, A. H., Milev, R., Vazquez, G., Reshetukha, T., & Alavi, N. (2023). Combining Ketamine and Psychotherapy for the Treatment of Posttraumatic Stress Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 84(2). <https://doi.org/10.4088/JCP.22br14564>
- Shiroma, P. R., Velit-Salazar, M. R., & Vorobyov, Y. (2022). A Systematic Review of Neurocognitive Effects of Subanesthetic Doses of Intravenous Ketamine in Major Depressive Disorder, Post-Traumatic Stress Disorder, and Healthy Population. In *Clinical Drug Investigation* (Vol. 42, Issue 7, pp. 549–566). Adis. <https://doi.org/10.1007/s40261-022-01169-z>
- Varker, T., Watson, L., Gibson, K., Forbes, D., & O'Donnell, M. L. (2021). Efficacy of Psychoactive Drugs for the Treatment of Posttraumatic Stress Disorder: A Systematic Review of MDMA, Ketamine, LSD and Psilocybin. In *Journal of Psychoactive Drugs*

(Vol. 53, Issue 1, pp. 85–95). Routledge.  
<https://doi.org/10.1080/02791072.2020.1817639>

Whittaker, E., Dadabayev, A. R., Joshi, S. A., & Glue, P. (2021). Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of ketamine in the treatment of refractory anxiety spectrum disorders. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*, 11, 204512532110567. <https://doi.org/10.1177/20451253211056743>

Williams, T., Phillips, N. J., Stein, D. J., & Ipser, J. C. (2022). Pharmacotherapy for post traumatic stress disorder (PTSD). In *Cochrane Database of Systematic Reviews* (Vol. 2022, Issue 3). John Wiley and Sons Ltd.  
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD002795.pub3>

American Psychological Association (2017). *Clinical practice guideline for the treatment of posttraumatic stress disorder (PTSD) in adults*. <http://www.apa.org/ptsd-guideline/ptsd.pdf>

Asociación Americana de Psiquiatría (2014). *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-5)*. Madrid: Editorial Médica Panamericana.

Beck, K., Hindley, G., Borgan, F., Ginestet, C., McCutcheon, R., Brugger, S., Driesen, N., Ranganathan, M., D'Souza, D. C., Taylor, M., Krystal, J. H., & Howes, O. D. (2020). Association of Ketamine with Psychiatric Symptoms and Implications for Its Therapeutic Use and for Understanding Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-analysis. In *JAMA Network Open* (Vol. 3, Issue 5). American Medical Association.  
<https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.4693>

García-Romeu, A., Kersgaard, B. & Addy, P. H., (2016). Clinical applications of hallucinogens: A review. *Experimental and Clinical Psychopharmacology* 24 (4):229–68.  
[doi:10.1037/pha0000084](https://doi.org/10.1037/pha0000084).

Jollant, F., Colle, R., Nguyen, T. M. L., Corruble, E., Gardier, A. M., Walter, M., Abbar, M. & Wagner, G. (2023). Ketamine and esketamine in suicidal thoughts and behaviors: a systematic review. *Ther Adv Psychopharmacol* (Vol. 13, pp. 1-25).  
<https://doi.org/10.1177/20451253231151327>

- Magruder, K. M., Goldberg, J., Forsberg, C. W., Friedman, M. J., Litz, B. T., Vaccarino, V., Heagerty, P. J., Gleason, T. C., Huang, G. D., & Smith, N. L. (2016). Long-Term Trajectories of PTSD in Vietnam-Era Veterans: The Course and Consequences of PTSD in Twins. *Journal of Traumatic Stress*, 29(1), 5–16. <https://doi.org/10.1002/jts.22075>
- Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., Altman, D. G. y The PRISMA Group. (2009). Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *PLoS Medicine*, 6(7), e1000097. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000097>
- Sapkota, A., Khurshid, H., Qureshi, I. A., Jahan, N., Went, T. R., Sultan, W., & Alfonso, M. (2021). Efficacy and Safety of Intranasal Esketamine in Treatment-Resistant Depression in Adults: A Systematic Review. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.17352>
- Steenkamp, M. M., Litz, B. T., Hoge, C. W. & Marmar, C. R. (2015). Psychotherapy for Military-Related PTSD: A Review of Randomized Clinical Trials. *JAMA*. Vol. 314(5):489-500. doi: 10.1001/jama.2015.8370
- Tully, J. L., Dahlén, A. D., Haggarty, C. J., Schiöth, H. B., & Brooks, S. (2022). Ketamine treatment for refractory anxiety: A systematic review. In *British Journal of Clinical Pharmacology* (Vol. 88, Issue 10, pp. 4412–4426). John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1111/bcp.15374>