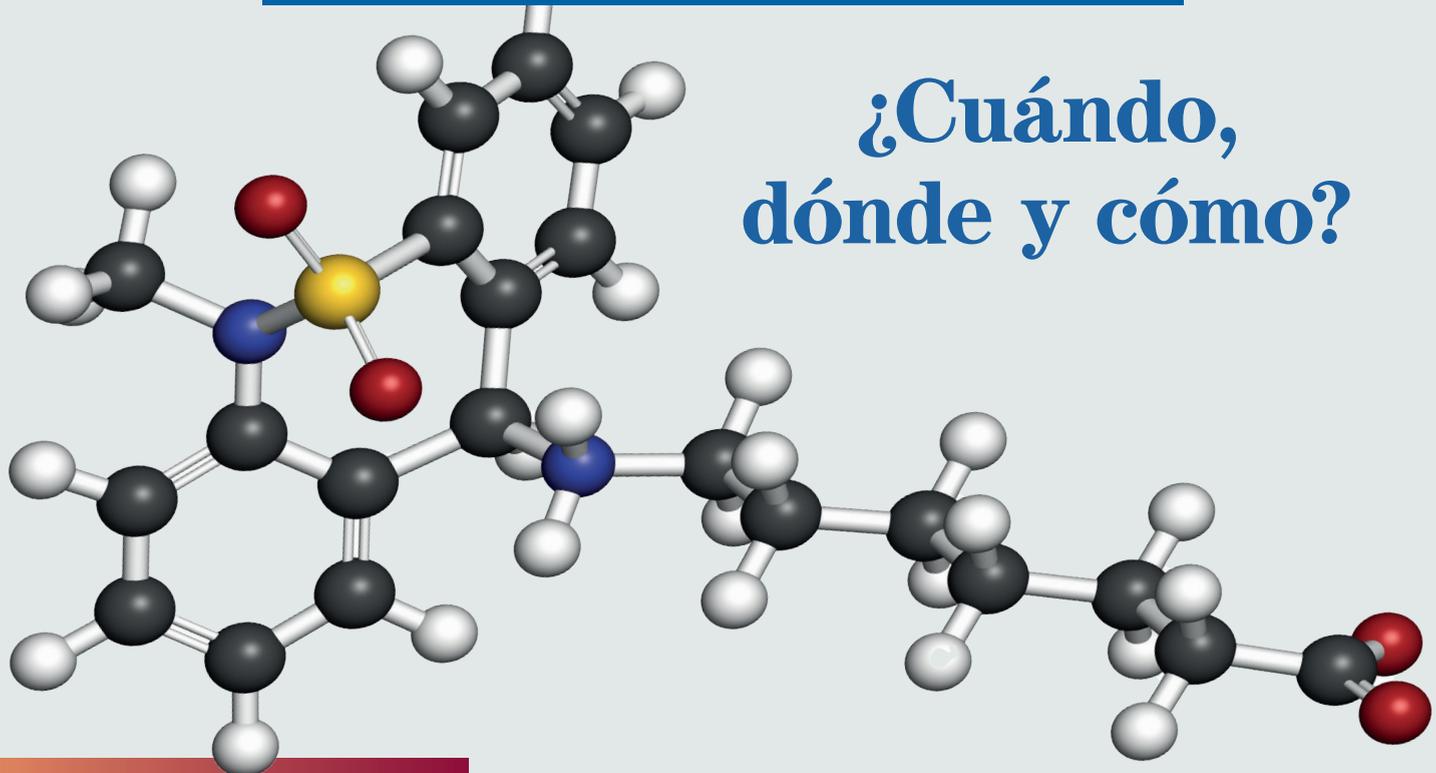


Psychiatric Times

www.PsychiatricTimes.com

NÚMERO 9 - Año 2024

TIANEPTINA



¿Cuándo, dónde y cómo?

Dr. José Antonio Campos Pérez

Este antidepresivo atípico cuenta con un mecanismo de acción único y distintivo, a lo que se suman su demostrada eficacia en diversas poblaciones y su buen perfil de seguridad: una perspectiva única y prometedora para el tratamiento de la depresión y los trastornos de ansiedad.

1. Introducción

La tianeptina es un antidepresivo atípico con un perfil neuroquímico único, descubierto hace varias décadas, pero su uso ha sido relativamente limitado en comparación con otros antidepresivos más conocidos como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN). Este fármaco modula el sistema glutamatérgico y presenta efectos neuroprotectores, diferenciándose significativamente de los antidepresivos convencionales. Este mecanismo de acción sugiere que podría ser beneficioso en casos donde otros antidepresivos no son efectivos o tienen comorbilidades como la ansiedad (Atmaca 2003, McEwen 2010, Álamo 2019).

Su perfil farmacológico es distintivo, ya que no presenta efectos adversos significativos sobre la cognición, psicomotricidad, sueño,

Informe especial

La IA en la psiquiatría: cambios en el escenario de la asistencia en salud mental

Michael Asbach / Rachel Menon
Matthew Long

sistema cardiovascular, peso corporal o función sexual, y tiene un bajo potencial de abuso. Estos factores hacen que la tianeptina sea una opción valiosa en el tratamiento de la depresión, dado que la tolerabilidad de un medicamento es crucial para la adherencia a largo plazo para el tratamiento exitoso de trastornos depresivos crónicos (Alby 1993, Loo 1992, Lepine 2001, Wagstaff 2001).

Su singularidad mecánica y farmacológica, la eficacia demostrada en diversas poblaciones y su buen perfil de seguridad junto con el gran abanico de posibilidades de combinación convierten la tianeptina en un tema

de interés continuo para la investigación y la práctica clínica en psiquiatría (Álamo 2019).

2. Efectos de la depresión y estrés crónico. Mecanismos cerebrales y neurobiológicos en la depresión y la neurodegeneración

La depresión mayor está vinculada con una disminución en la señalización del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF según sus siglas en inglés) y su receptor TrkB, esenciales para la formación, mantenimiento y plasticidad de las sinapsis. La neuroinflamación contribuye a los síntomas depresivos al disminuir la expresión génica de BDNF y afectar la plasticidad neuronal, lo que provoca cambios patológicos en la densidad sináptica y la señalización neurotrófica. Esto resulta en un mal funcionamiento de las células y circuitos cerebrales, manifestándose en síntomas como sesgo afectivo negativo, anhedonia y estado de ánimo deprimido (Bailey 2017, Álamo 2019).

La depresión también se asocia con la pérdida de volumen del hipocampo, lo que puede llevar a manifestaciones degenerativas en esta área. Los trastornos afectivos, como la depresión mayor, se caracterizan por una contracción dendrítica de las neuronas, pérdida de

En este número

Psychiatric Times

Portada

Tianeptina: ¿cuándo, dónde y cómo?

Página 5

Psicoterapia asistida por medicación: pasado y presente de la psiquiatría

Página 10

Medicamentos en desarrollo en 2024: antidepresivos y tratamiento del TDAH

Página 15

STAR*D: mirando a través de un telescopio

Página 16

La IA en la psiquiatría. Cambios en el escenario de la asistencia en salud mental

Ci Capital intelectual

Los artículos de esta edición de la revista PSYCHIATRIC TIMES (U.S.A.) son publicados con el permiso de UBM LLC. Los artículos que aparecen en estas páginas fueron traducidos y reimpresos con el permiso de UBM LLC. Copyright 2011, UBM LLC. Todos los derechos reservados en inglés y español.

STAFF

Psychiatric Times Argentina es una publicación de Capital Intelectual S.A. Edificio Insud, Paraguay 1535 (C1061 ABC) Ciudad de Buenos Aires. Tel. 4872-1300. Editores de la versión española: L.F. Aguera y J.M. Montes
Diagramación: Fabiana Di Matteo
Corrección: Verónica Oevirk
Traducción: Juan Décima
Imágenes de tapa e interior: Freepik

Registro de propiedad intelectual: Todos los derechos reservados. Prohibida su reproducción total o parcial.

células gliales y disminución de la neuroplasticidad. Además, se ha observado una relación entre el estrés, la depresión y la degeneración neuronal en las neuronas piramidales CA3 del hipocampo (Bailey 2017).

Los tratamientos antidepresivos influyen positivamente en la conectividad sináptica y la plasticidad cerebral, lo que potencialmente mejora los síntomas depresivos al restaurar el equilibrio neurobiológico. La tianeptina, en particular, ha demostrado efectos antioxidantes al normalizar los niveles de marcadores oxidativos y revertir la disminución de la actividad de enzimas antioxidantes en regiones cerebrales clave. Estos efectos contribuyen a la mejoría de los síntomas depresivos al restaurar la función neuronal y promover la adaptación cerebral.

Factores genéticos también juegan un papel crucial en la depresión y la neurodegeneración. Variantes genéticas como el polimorfismo Val66Met del BDNF pueden influir en la señalización neurotrófica y la estructura cerebral, aumentando la vulnerabilidad a la depresión y a condiciones relacionadas con la neurodegeneración (Álamo 2019).

En definitiva, los tratamientos para la depresión, incluyendo la tianeptina, mejoran la neuroplasticidad, reconfigurando la conectividad sináptica y restaurando la función cerebral. Estos tratamientos potencian la neuroplasticidad y modifican las conexiones neuronales, lo cual ayuda a aliviar los síntomas depresivos. El aumento de la neuroplasticidad inducido por los tratamientos antidepresivos es crucial para la recuperación de la función cerebral y la reducción de los síntomas depresivos. La capacidad de estos tratamientos para modificar la plasticidad neuronal es fundamental en la mejora del estado de ánimo y la cognición en pacientes con depresión (Bailey 2017).

3. Mecanismo de acción de la tianeptina

La tianeptina es un antidepresivo atípico con un mecanismo de acción glutamatérgico, es decir, único y distintivo en comparación con los antidepresivos tradicionales (Álamo 2019). A continuación, se detallan los aspectos clave de su mecanismo de acción:

Modulación del Sistema Glutamatérgico

Uno de los mecanismos más importantes de la tianeptina es su capacidad para modular el sistema glutamatérgico. Específicamente, la tianeptina estabiliza la liberación de glutamato, un neurotransmisor excitatorio clave en el cerebro. Esta acción contribuye a la protección y viabilidad de las neuronas, especialmente en condiciones de estrés crónico que pueden llevar a la excitotoxicidad y la neurodegeneración. Al reducir la liberación excesiva de glutamato, la tianeptina ayuda a prevenir el daño neuronal y a mantener la integridad sináptica (Álamo 2019).

Efectos neuroprotectores

La tianeptina tiene efectos neuroprotectores que son cruciales en la mitigación del impacto

del estrés en el cerebro. En modelos animales, la tianeptina ha demostrado reducir la atrofia dendrítica inducida por el estrés, especialmente en áreas del cerebro como el hipocampo y la corteza prefrontal, que son vitales para la regulación del estado de ánimo y la memoria. Este efecto neuroprotector puede estar relacionado con la capacidad de la tianeptina para normalizar los niveles de glutamato y reducir la producción de radicales libres. La protección contra el daño oxidativo y la inflamación neuronal son componentes esenciales de su acción terapéutica (Álamo 2019).

Modulación de los receptores opioides

Recientemente, se ha descubierto que la tianeptina también actúa como un modulador de los receptores opioides Mu y Delta. Esta modulación puede contribuir a sus efectos antidepresivos y ansiolíticos. Sin embargo, a diferencia de otros agentes que actúan sobre estos

La tianeptina es un antidepresivo atípico con un mecanismo de acción glutamatérgico, es decir, único y distintivo en comparación con los antidepresivos tradicionales.

receptores, la tianeptina no induce tolerancia ni dependencia, debido a que la potencia de la tianeptina sobre receptores Mu es seis veces menor que la de morfina, lo que la hace una opción segura incluso para pacientes con un historial de polidrogodependencia. La acción sobre los receptores opioides también puede influir en la modulación del dolor, añadiendo un beneficio adicional en el manejo de la comorbilidad entre depresión y dolor crónico (Álamo 2019, Belinskaia 2019).

Reducción de la liberación de cortisol

La tianeptina también puede influir en el eje hipotalámico-pituitario-adrenal (HPA), reduciendo la liberación de cortisol, la hormona del estrés. Niveles elevados de cortisol están asociados con la depresión y el estrés crónico, por lo que la reducción de esta hormona puede ayudar a aliviar los síntomas depresivos y mejorar la respuesta al estrés. La normalización de la actividad del eje HPA contribuye a la homeostasis y al bienestar general del paciente.

El mecanismo de acción de la tianeptina es multifacético y abarca la modulación del sistema glutamatérgico, el aumento del BDNF, efectos neuroprotectores, la modulación de los receptores opioides y la reducción de la liberación de cortisol. Estos mecanismos



combinados no solo la diferencian de otros antidepresivos, sino que también ofrecen una perspectiva única y prometedora para el tratamiento de la depresión y los trastornos de ansiedad, especialmente en pacientes que no responden bien a los tratamientos convencionales (Bailey 2017, Álamo 2019).

4. Eficacia y comparación con otros antidepresivos

Comparada con otros antidepresivos, la tianeptina tiene varias características distintivas que pueden ofrecer ventajas clínicas. A diferencia de los ISRS, que pueden ser ansiogénicos en algunos casos, la tianeptina no induce ansiedad y ha demostrado ser superior en la reducción del miedo condicionado en estudios preclínicos. Es más, la tianeptina ha mostrado un efecto ansiolítico muy bueno, sobre todo si hay presencia de síntomas somáticos. Además, tiene un inicio rápido de acción antidepresiva, generalmente observándose efectos terapéuticos dentro de los 7 a 14 días de tratamiento (Lepin 2001, Wagstaff 2001, Bailey 2017, Álamo 2019).

Comparaciones con placebo

La tianeptina ha demostrado ser más efectiva que el placebo en el tratamiento de la depresión mayor y otros trastornos depresivos. En ensayos clínicos, los pacientes tratados con tianeptina mostraron una reducción significativa en la puntuación de depresión en comparación con aquellos que recibieron placebo. Esto destaca la robustez de la tianeptina como una opción terapéutica eficaz para la depresión (Wagstaff 2001, Bailey 2017).

La falta de interacción
con el citocromo P450 hace
que la tianeptina
sea una opción segura
y efectiva.

Comparaciones con ISRS

La tianeptina también ha sido comparada con ISRS, mostrando una eficacia antidepresiva similar. Además, presenta una eficacia ansiolítica asociada que es beneficiosa en pacientes con depresión comórbida con ansiedad. En estudios comparativos, la tianeptina ha mostrado ventajas en términos de menor incidencia de efectos secundarios relacionados con la función sexual y la ganancia de peso, además de los gastrointestinales, que son comunes con los ISRS. Además, la tianeptina no induce el síndrome de discontinuación, un problema frecuente con los ISRS (Alby 1993, Bailey 2017).

5. Dianas terapéuticas: perfiles y subgrupos de pacientes Pacientes mayores

La tianeptina es particularmente útil en pacientes mayores debido a su menor riesgo de interacciones medicamentosas y pocos efectos adversos. En este grupo demográfico, la tianeptina ha mostrado no solo mejorar los síntomas depresivos, sino también tener

efectos beneficiosos en la función cognitiva, la ansiedad y la calidad de vida general. Dado que los pacientes mayores a menudo están polimedificados, la falta de interacción con el citocromo P450 hace que la tianeptina sea una opción segura y efectiva. De hecho, se ha visto su eficacia como antidepresivo con su efecto pro-cognitivo en una cohorte de pacientes con Alzheimer (García-Alberca 2022). Además, su perfil de efectos secundarios, que incluye una baja incidencia de sedación, aumento de peso y disfunción sexual (Atmaca 2003, McEwen 2010), es particularmente ventajoso para este grupo de pacientes (Emsley 2018, Iglesia-García 2017, Aguera 2021a, Aguera 2021b).

Pacientes con depresión y ansiedad comórbida

La tianeptina es especialmente beneficiosa en pacientes con depresión y trastornos de ansiedad comórbidos. Su capacidad para modular el sistema glutamatérgico permite una reducción efectiva de los síntomas ansiosos junto con los síntomas depresivos. En estudios comparativos con otros antidepresivos, la tianeptina ha mostrado una eficacia ansiolítica muy buena, sin los efectos secundarios asociados con estos últimos, como el aumento de la ansiedad al inicio del tratamiento, o efectos adversos gastrointestinales (Wagstaff 2001, Bailey 2017).

Pacientes con enfermedades somáticas comórbidas

La tianeptina ha demostrado ser segura y efectiva en pacientes depresivos con enfermedades



somáticas comórbidas, como enfermedades cardiovasculares, diabetes y trastornos neurológicos. Su perfil de seguridad cardiovascular favorable y su falta de interacción significativa con otros medicamentos hacen que la tianeptina sea una opción adecuada para pacientes con múltiples condiciones de salud. Además, la mejora en el estado de ánimo y la reducción de los síntomas depresivos pueden contribuir a una mejor gestión de las enfermedades somáticas comórbidas (Lepine 2001, Bailey 2017).

Pacientes con depresión y alcoholismo crónico: patología dual

La tianeptina también es eficaz en pacientes con depresión que tienen antecedentes de alcoholismo, mostrando una mejora tanto en los síntomas depresivos como en la reducción del consumo de alcohol. Este efecto dual puede atribuirse a la modulación de la tianeptina sobre los sistemas glutamatérgico y opioide, que juegan un papel crucial en la adicción y la depresión. La capacidad de la tianeptina para reducir la ansiedad y estabilizar el estado de ánimo sin inducir dependencia la convierte en una opción viable para pacientes depresivos con comorbilidades complejas como el alcoholismo crónico (Vukovic 2009, Szerman 2021).

6. Conclusión

La tianeptina emerge como un antidepresivo atípico no monoaminérgico con un mecanismo de acción único que modula el sistema glutamatérgico, incrementa el BDNF y ofrece efectos neuroprotectores y ansiolíticos. A diferencia de los antidepresivos convencionales, como los ISRS y los antidepresivos tricíclicos, la tianeptina no induce ansiedad ni disfunción sexual, y tiene un perfil de efectos secundarios más favorable, lo que la hace adecuada para una amplia gama de pacientes, sea en combinación o monoterapia.

En particular, la tianeptina es efectiva en pacientes mayores, aquellos con depresión y trastornos de ansiedad y pacientes con comorbilidades como el alcoholismo crónico (patología dual). Su capacidad para estabilizar el

glutamato, reducir la liberación de cortisol y modular los receptores opioides sin inducir dependencia o tolerancia, añade un valor significativo a su perfil terapéutico.

La evidencia sugiere que la tianeptina no solo mejora los síntomas depresivos, sino que también ofrece beneficios para la ansiedad, la función cognitiva y la calidad de vida, especialmente en subgrupos de pacientes que enfrentan desafíos adicionales como el envejecimiento, deterioro cognitivo o la resistencia a otros tratamientos. Además, su rápido inicio de acción y la ausencia de síndrome de discontinuación la convierten en una opción atractiva para el manejo a largo plazo de la depresión y los trastornos de ansiedad. Por este motivo, su uso más extendido es en combinación con otros antidepresivos; en pacientes ancianos, dada su buena tolerabilidad y su perfil de interacciones son garantías de seguridad en pacientes que están frecuente polimedcados; sin olvidar su rendimiento a nivel cognitivo en pacientes con patología neurológica (Enf. Parkinson, demencia, pacientes con daño cerebral, etc.) y clínica ansioso-depresiva comórbida.

En resumen, la tianeptina presenta una combinación única de mecanismos de acción y beneficios clínicos que la diferencian de otros antidepresivos. Su eficacia, seguridad y tolerabilidad en diversos perfiles de pacientes la posicionan como una opción terapéutica valiosa en la práctica clínica para el tratamiento de la depresión y la ansiedad. A medida que continuamos explorando sus capacidades y aplicaciones, la tianeptina ofrece una perspectiva fresca y prometedora para el manejo integral de estos trastornos.

El Dr. José Antonio Campos Pérez es psiquiatra en la Unidad de Agudos Psiquiatría del Hospital Universitario Álvaro Cunqueiro de Vigo.

Referencias

• Aguera-Ortiz L et al. Depression in Alzheimer's Disease: A Delphi Consensus on Etiology, Risk Factors, and Clinical Management. *Front Psychiatry*. 2021 Feb 26;12:638651.

- Aguera-Ortiz L et al. Focus on Depression in Parkinson's Disease: A Delphi Consensus of Experts in Psychiatry, Neurology, and Geriatrics. *Parkinsons Dis*. 2021 Feb 8;2021:6621991.
- Alamo C, García-García P, Lopez-Muñoz F, Zaragoza C. Tianeptine, an atypical pharmacological approach to depression. *Rev Psiquiatr Salud Ment*. (2019) 12:170–86.
- Alby JM, et al. Efficacy of tianeptine (Stablon(TM)) for the treatment of major depression and dysthymia with somatic complaints. A comparative study versus fluoxetine (Prozac(TM)). *Ann Psychiatr* 1993, 8(2):136–144.
- Atmaca M, et al. Switching to tianeptine in patients with antidepressant-induced sexual dysfunction. *Hum Psychopharmacol*. 2003 Jun;18(4):277–80.
- Bailey SJ et al. Tianeptine: An atypical antidepressant with multimodal pharmacology. *Current Psychopharmacology*, vol. 6, no. 2, pp. 94–110.
- Belinskaia DA et al. Psychotropic Drugs for the Management of Chronic Pain and Itch. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2019 Jun 24;12(2):99.
- Emsley R, et al. Efficacy of tianeptine 25–50 mg in elderly patients with recurrent major depressive disorder: an 8-week placebo-and escitalopram-controlled study. *J Clin Psychiatry*. 2018;79(4):17m11741.
- García-Alberca, José María, et al. "Effects of Tianeptine Treatment on Depression and Cognitive Function in Patients with Alzheimer's Disease: A 12-Month Retrospective Observational Study". 2022;1–14.
- Iglesia-García C. Utilización de tianeptina en pacientes ancianos. *Psicogeriatría* 2017; 7 (2): 47–52.
- Lepine JP et al (2001). Tianeptine and paroxetine in major depressive disorder, with a special focus on the anxious component in depression: an international, 6-week double-blind study dagger. *Hum Psychopharmacol* 16(3):219–227
- Lôo H, et al. Tianeptine and amitriptyline: controlled double-blind trial in depressed alcoholic patients. *Neuropsychobiology* 1988; 19: 79–85.
- McEwen BS et al. The neurobiological properties of tianeptine (Stablon): from monoamine hypothesis to glutamatergic modulation. *Mol Psychiatry*. 2010 Mar;15(3):237–49.
- Szerman N et al. Effectiveness of tianeptine in patients with major depressive disorder and substance use disorder. *Actas Esp Psiquiatr*. 2021 Jul;49(4):135–144. Epub 2021 Jul 1.
- Tobe EH & Rybakowski J. Possible usefulness of tianeptine in treatment-resistant depression. *Int J Psychiatry Clin Pract*. 2013 Oct;17(4):313–6.
- Vukovic O et al. Efficacy, tolerability and safety of tianeptine in special populations of depressive patients. *Psychiatr Danub*. 2009 Jun;21(2): 194–8.
- Wagstaff AJ, Ormrod D, Spencer CM. Tianeptine: a review of its use in depressive disorders. *CNS Drugs*. 2001;15(3):231–59.
- Woo YS et al. Tianeptine combination for partial or non-response to selective serotonin re-uptake inhibitor monotherapy. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2013 May;67(4):219–27. doi: 10.1111/pcn.12042.
- Yoo I, et al (2015). Influence of anxiety symptoms on improvement of neurocognitive functions in patients with major depressive disorder: A 12-week, multicenter, randomized trial of tianeptine versus escitalopram, the CAMPION study. *J Affect Disord*. 185:24–30.

Psicoterapia asistida por medicación: pasado y presente de la psiquiatría



Ioannis Alex Malidelis, MD, Andrew Hunt, MD, y Awais Aftab, MD.

A pesar de que se acepte, de modo general, que para la mayoría de los pacientes la farmacología por sí sola no es suficiente, a lo largo de las últimas décadas la práctica psiquiátrica se ha centrado más en el tratamiento con medicamentos que en la psicoterapia. Sin embargo, la combinación entre el tratamiento farmacológico y el psicosocial sigue siendo el objetivo primordial de la asistencia psiquiátrica. A esto hay que sumar el crecimiento del interés público en esta cuestión y la explosión de nuevas investigaciones sobre sustancias psicodélicas, lo que parece indicar que en un futuro cercano los tratamientos combinados jugarán un papel importante en la práctica clínica psiquiátrica. Las preguntas que deben hacerse los psiquiatras son cómo entender el potencial de interacción de la medicación y la psicoterapia, y cómo comprender y emplear los medicamentos como herramientas para promover el avance en psicoterapia. Para contestar a estas preguntas de la mejor forma posible, necesitamos comprender mejor la bibliografía existente sobre la combinación de medicación y psicoterapia, así como sobre la psicoterapia asistida por medicación.

La psiquiatría se distingue del resto de especialidades médicas debido al énfasis particular que pone sobre la psicoterapia como modalidad de tratamiento.

La bibliografía reciente indica que la combinación de farmacología y psicoterapia ha empleado compuestos psicoactivos de acción rápida para intensificar las sesiones de psicoterapia. Esta estrategia es conocida como *terapia asistida por medicamentos* (*medication assisted psychotherapy*, MAP por sus siglas en inglés), *psicoterapia asistida por sustancias* (*substance assisted psychotherapy*, SAPT) y *psicoterapia psicodélica* (*psychedelic psychotherapy*, PAP), dependiendo de la medicación utilizada y el contexto en que es administrada. No existe un consenso claro respecto de la definición exacta de estos términos ni en qué se diferencian unos de otros.

Para mantener la consistencia, se usan las siglas MAP para referirse a la combinación

de medicación y psicoterapia, que incluye los psicotrópicos convencionales como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), con el propósito de facilitar y mejorar el proceso de psicoterapia. Se usan las siglas PAP para aludir a las sustancias que alteran la actividad mental y que son de acción más rápida; es decir, compuestos psicodélicos tanto típicos como atípicos (por ejemplo, 3,4-metilendioximetanfetamina [MDMA], ketamina, psilocibina, LSD, ibogaína) que se usan en sesiones intensas de psicoterapia. Actualmente se están llevando a cabo ensayos clínicos sobre el uso de compuestos psicodélicos en el marco de la intervención psicológica, con el objetivo de tratar cuadros psiquiátricos específicos.

El trasfondo histórico

La psiquiatría se distingue del resto de especialidades médicas debido al énfasis particular que pone sobre la psicoterapia como modalidad de tratamiento. A mediados del siglo XX, el psicoanálisis era el paradigma dominante de la psiquiatría norteamericana y el enfoque principal para el tratamiento de desórdenes psiquiátricos. La revolución farmacológica empezó en las décadas de los 50 y 60 con el desarrollo y la popularidad de los tratamientos farmacológicos para los trastornos

psicóticos graves, así como para los desórdenes del estado de ánimo y ansiedad. Durante esas décadas iniciales, sin embargo, la farmacología se usaba como un medio para facilitar la psicoterapia, lo cual se reflejaba así en la publicidad farmacéutica de la época¹. Por ejemplo, uno de los primeros anuncios del medicamento Elavil (amitriptilina) decía lo siguiente²:

“La consulta del psiquiatra todavía representa el espacio en el cual el proceso psicoanalítico alcanza su máximo potencial. Sin embargo, muchas veces es necesario usar un antidepresivo para crear un vínculo terapéutico. Con el alivio efectivo de los síntomas que ofrece Elavil, los pacientes depresivos pueden concentrarse en los factores subyacentes, en vez de hacerlo en las manifestaciones somáticas”.

Esta actitud respecto al uso de medicación en el contexto de la psicoterapia empezó a cambiar en la década de los 90 con la popularización de los ISRS, los cuales, por su mejor tolerancia, permitieron que los médicos de atención primaria empezaran a recetarlos (por lo general sin terapia). Al mismo tiempo, la influencia de la medicina gestionada sobre el sistema de salud de Estados Unidos hizo menos factible el tratamiento integral del paciente. Desde entonces, el número de psiquiatras que practica psicoterapia ha venido bajando de forma constante. Un estudio de 2021 reveló que, entre 1996 y 2016, el porcentaje de sesiones psiquiátricas donde también se practicaba psicoterapia había caído a la mitad. En 2016, sólo el 21,6% de pacientes³ recibía sesiones de este tipo. Es probable que esta cifra haya bajado aún más desde entonces.

Curiosamente, la psiquiatría no ha dejado de requerir que los residentes que siguen los programas para especializarse en esta disciplina tengan formación en psicoterapia. Muchos psiquiatras aún se identifican como psicoterapeutas, y se enorgullecen del hecho de dominar tanto el tratamiento psicológico como el farmacológico. Los médicos psiquiatras poseen una amplia y específica capacitación para tratar a pacientes psiquiátricos, ya que son los profesionales de salud mental autorizados a proporcionar psicoterapia y farmacoterapia de forma integral.

Como se reconoce, una perspectiva plenamente integrada, en la cual un solo profesional ofrece tratamiento psicoterapéutico y farmacológico, ofrece varias ventajas; entre ellas, una mejor asistencia continuada, la coordinación entre estas formas de tratamiento y una mayor conveniencia para el paciente. Este enfoque integrado también proporciona una mejor comprensión del estado de los pacientes y capacidad para diseñar tratamientos a la medida de la persona.

Este enfoque, sin embargo, tiene desventajas potenciales que probablemente hayan contribuido a su declive. Es posible que para los médicos sea difícil mantener una alta competencia tanto en farmacoterapia como en psicoterapia debido a la extensa preparación requerida por ambas prácticas. A esto hay que

TABLA 1

Los 6 principios esenciales de la psicofarmacología psicodinámica

- Evitar la disociación entre la mente y el cuerpo.
- Conocer al paciente.
- Abordar la ambivalencia que genera la desaparición de síntomas.
- Abordar las transferencias negativas y la resistencia a la medicación.
- Ser consciente de los usos de la medicación que entorpecen la acción terapéutica.
- Identificar y contener instancias de contratransferencia relacionadas a la prescripción.

sumarle las limitaciones en el tiempo dedicado al paciente, que pueden afectar a la profundidad y calidad de cada forma de tratamiento y, finalmente, las presiones financieras incentivan a los psiquiatras a especializarse solamente en el manejo de la medicación.

Una mirada histórica

El uso de compuestos psicoactivos durante la psicoterapia tiene antecedentes históricos en la psiquiatría que se remontan hasta la década

La consulta del psiquiatra todavía representa el espacio en el cual el proceso psicoanalítico alcanza su máximo potencial. Sin embargo, muchas veces es necesario usar un antidepresivo para crear un vínculo terapéutico.

de los 30 del siglo pasado, cuando el médico William J. Bleckwenn empezó a realizar experimentos con dosis subanestésicas de amobarbital combinado con técnicas analíticas⁴. Bleckwenn demostró el potencial que las sesiones combinadas con medicación podían tener para la psiquiatría y sentó las bases para los avances futuros en este campo y su aplicación en el tratamiento psiquiátrico. Durante la Segunda Guerra Mundial, llevar a cabo entrevistas asistidas con amobarbital a los

pacientes fue una práctica que empezó a ganar terreno. La técnica fue usada en especial para facilitar la “abreacción”, es decir la revelación de emociones reprimidas, sobre todo en el tratamiento de desórdenes postraumáticos. El entusiasmo por la práctica de entrevistas asistidas por barbitúricos continuó después de la guerra en el tratamiento psiquiátrico de la población civil a través de varias técnicas, entre ellas la narcosis y el análisis hipnótico bajo narcosis. A comienzos de los 60, sin embargo, la práctica empezó a declinar, principalmente debido a la preocupación sobre posibles adicciones, la introducción de nuevos psicofármacos como la clorpromazina y los antidepresivos tricíclicos, y la popularidad de las drogas alucinógenas (p. ej. LSD)⁴.

Psicofarmacología psicodinámica

La psicofarmacología psicodinámica es un enfoque que busca integrar los principios de la teoría psicodinámica con la farmacología. Este campo de investigación se ha consolidado como una importante opción para el tratamiento en salud mental y ha jugado un papel importante en el desarrollo de intervenciones que combinan psicoterapia y farmacología. La psicofarmacología psicodinámica reconoce el papel que juega la idea de sentido, así como los factores psicosociales y las dinámicas interpersonales en las enfermedades mentales resistentes al tratamiento. Es un enfoque que sostiene que los factores psicosociales y la relación entre paciente y terapeuta son cuestiones que el tratamiento psiquiátrico muchas veces deja de lado, lo que genera resistencia al tratamiento del proceso y conduce a unos resultados limitados. Esto se logra reconociendo la importancia que tiene integrar la psiquiatría biológica y las introspecciones psicodinámicas (Tabla 1). Al incorporar los principios psicodinámicos a la práctica psicofarmacológica, los psiquiatras pueden comprender y abordar los complejos factores psicológicos que influyen los resultados de los tratamientos. Este enfoque mejora la integración entre la idea de sentido y la biología, lo que lleva a una intervención centrada en el paciente de las personas con enfermedades mentales resistentes al tratamiento^{5,6}.

Un tratamiento combinado

Los ensayos clínicos de eficacia comparativa a lo largo de las últimas décadas han demostrado que la combinación de psicoterapia y psicofarmacología es más eficaz que estas dos terapias por separado para numerosos diagnósticos⁷⁻¹⁰, dado que la psicoterapia y la medicación tienen, o bien una distinta eficacia para diversos síntomas, o diferentes formas de acción, o porque mejoren la duración del tratamiento efectivo^{11,12}. El hecho de que las hipótesis contemporáneas en torno al mecanismo de acción de los antidepresivos se basan en la neuroplasticidad¹³ sugeriría una vez más que los tratamientos psicosociales podrían jugar un papel crucial en proporcionar el entorno óptimo de aprendizaje para lograr lo que metafóricamente se

TABLA 2 Mecanismos hipotéticos de la acción farmacológica y del proceso que facilita la psicoterapia

MEDICACIÓN	HIPOTÉTICO MECANISMO FARMACOLÓGICO	HIPOTÉTICO MECANISMO A TRAVÉS DEL CUAL SE FACILITA LA PSICOTERAPIA
Amobarbital	Agonistas de receptores de GABA	A mediados del siglo XX, el amobarbital era usado en entrevistas diagnósticas para revelar contenidos mentales aberrantes que no se expresaban en estados de consciencia normal.
Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)	Promover la neuroplasticidad y la sinaptogénesis	Los cambios en la neuroplasticidad promueven nuevos aprendizajes y cambios de comportamiento a largo plazo en la psicoterapia ¹³ .
Propranolol	Los betabloqueantes no selectivos evitan que los sistemas adrenérgico y noradrenérgico desarrollen síntomas, cuando son expuestos a situaciones de estrés después de un trauma.	Interfiere en la consolidación de recuerdos traumáticos durante la psicoterapia y reduce su intensidad emocional ¹⁵ .
MDMA	Induce la activación serotoninérgica, produciendo sensaciones de euforia, empatía y apertura emocional.	Facilita el desarrollo de la confianza y el establecimiento de una alianza terapéutica, mientras que los cambios afectivos y la apertura emocional ayudan a reprocesar el trauma durante la psicoterapia ²² .
Psilocibina	Es un agonista 5-HT, más potente sobre los receptores 5-HT _{2A} , que induce cambios agudos en la actividad neuronal, en especial en la corteza prefrontal, la red neuronal por defecto y el tálamo; los cambios en la actividad neuronal pueden llevar a la alteración de la percepción, del estado de ánimo y de los patrones de pensamiento.	La experiencia psicodélica les permite a los pacientes entender mejor los patrones de comportamiento de su psicopatología, mientras que los cambios en la neuroplasticidad facilitan nuevos aprendizajes y cambios de comportamiento a largo plazo ²⁶ .

conoce como el “recableado del cerebro” (Tabla 2). Por consiguiente, la posibilidad de que la combinación entre medicación y psicoterapia logre una sinergia de efectos complementarios se sustenta tanto por la bibliografía neurocientífica como clínica.

Psicoterapia asistida por propranolol

El uso de propranolol en combinación con psicoterapia para tratar el trastorno de estrés posttraumático (TEPT) empezó a generar interés una vez que las investigaciones realizadas en la década del 80 postularan que la adrenalina jugaba un papel en la formación de recuerdos traumáticos en los cuadros de TEPT¹⁴.

El propranolol es un betabloqueante que actúa como un antagonista competitivo y que inhibe las catecolaminas. Debido a esto, se hipotetizó que podría tener usos terapéuticos para la prevención y el tratamiento del TEPT. Las investigaciones sobre el uso del propranolol se han centrado sobre dos recomendaciones centrales: 1) usarlo inmediatamente después de experimentar un evento traumático para prevenir la consolidación de recuerdos traumáticos; 2) usarlo en combinación con terapia para reactivar los recuerdos traumáticos. Se hipotetiza que el propranolol

La posibilidad de que la combinación entre medicación y psicoterapia logre una sinergia de efectos complementarios se sustenta tanto por la bibliografía neurocientífica como clínica.

interfiere en el proceso de re-consolidación y debilita la intensidad emocional asociada con los recuerdos traumáticos¹⁵.

Se han llevado a cabo ensayos clínicos para investigar la eficacia de la psicoterapia asistida por medicación para el tratamiento del TEPT. Estos estudios se basan en la administración de propranolol antes o después de las sesiones de psicoterapia, bien de terapia de exposición o cognitiva-conductual. Uno de los primeros estudios investigó los efectos de propranolol a la hora de reducir la

intensidad de los recuerdos traumáticos en sesiones de terapia con veteranos de guerra de Vietnam que sufrían TEPT. Los investigadores descubrieron que administrarles propranolol previamente a las sesiones reducía de forma significativa la angustia subjetiva asociada a los recuerdos traumáticos¹⁶. Si bien una revisión en 2018 no aportó ninguna prueba de peso de que propranolol fuera efectivo para interrumpir los recuerdos traumáticos en pacientes con TEPT, probablemente debido a que las muestras eran pequeñas y que las dosis eran heterogéneas¹⁷, otro estudio demostró que propranolol combinado con la terapia de bloqueo de re-consolidación produjo una reducción significativa de síntomas de TEPT, comparado con la misma terapia y el uso de placebo; esto indica que el abordaje con un tratamiento combinado posee un potencial efecto sinérgico¹⁸.

MDMA

La MDMA ha sido recientemente estudiada como una forma de tratamiento para el TEPT en el contexto de la psicoterapia. En 2017, la Oficina de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (*Food and Drug Administration*, FDA, por sus siglas en inglés) otorgó la

designación de terapia innovadora a la terapia asistida por MDMA para cuadros de TEPT. Los primeros hallazgos de los ensayos clínicos de fase 3 se publicaron en 2021 con resultados alentadores¹⁹. Los participantes del ensayo eran pacientes con TEPT grave quienes, de forma aleatoria, recibieron tratamiento con MDMA (n=46) o placebo (n=44) en alguno de los 15 centros del estudio, ubicados en Estados Unidos, Canadá e Israel. Los participantes se sometieron a tres sesiones experimentales de ocho horas cada una, una cada cuatro semanas, en las cuales recibían una sola dosis de entre 80 y 180 miligramos de MDMA o placebo, administrada de forma dividida. Además, recibieron entre 3 y 9 sesiones de terapia integradora.

En la primera sesión experimental, los participantes recibían una dosis inicial de 80 miligramos seguida de una dosis adicional de 40 miligramos, entre una 1,5 y 2,5 horas más tarde. En la segunda y tercera sesión experimental, recibían una dosis inicial de 120 miligramos a la que seguía una dosis adicional de 60 miligramos. A cada sesión experimental le seguían tres sesiones integradoras de 90 minutos cada una, una por semana, para permitir a los pacientes incorporar esas experiencias. Tras la finalización del estudio, a las 18 semanas, el 67% de pacientes del grupo de MDMA ya no cumplía con criterios diagnósticos de TEPT, comparado con el 32% de los que habían recibido placebo¹⁹. También se han comunicado resultados positivos provenientes de un segundo ensayo de fase 3²⁰.

Se hipotetiza que la MDMA funcione reduciendo la intensidad emocional asociada a los recuerdos traumáticos, mediante la re-consolidación de estos durante la psicoterapia, de tal forma que sean recordados con menor activación excitatoria. Se ha señalado también que la MDMA aumenta emociones como la confianza, la seguridad y la empatía, posiblemente debido a la descarga de oxitocina y serotonina, las cuales pueden mejorar la alianza terapéutica entre el terapeuta y el paciente^{22,23}.

Psilocibina

Si bien la psilocibina ha sido analizada junto con psicoterapia como alternativa para el tratamiento de varios diagnósticos psiquiátricos, entre ellos la adicción a la nicotina y el alcohol, el trastorno obsesivo compulsivo (TOC), la cefalea en racimos, la angustia existencial provocada por el cáncer y los trastornos de ansiedad, una gran parte de la investigación se ha centrado en el tratamiento de pacientes diagnosticados de depresión resistente al tratamiento²³.

Varios ensayos clínicos de fase 2 han demostrado la potencial eficacia de la psicoterapia asistida por psilocibina para el tratamiento de pacientes con depresión resistente al tratamiento. En 2018, la FDA le otorgó a la terapia asistida por psilocibina para el tratamiento de depresión resistente al tratamiento la designación de terapia innovadora. En uno



de los estudios de fase 2, 24 pacientes con depresión grave recibieron una dosis de psilocibina, o de placebo, durante una sesión terapéutica, y luego fueron seguidos durante cuatro semanas tras el tratamiento²⁴. Los resultados demostraron que la terapia asistida por psilocibina produjo una reducción

La actividad neurofisiológica sustenta las experiencias psicológicas, mientras que los factores psicológicos influyen en el funcionamiento neurofisiológico.

significativa de los síntomas depresivos, medida por la Escala de Depresión de Hamilton (HAM-D). Una semana después de comenzar el tratamiento, la puntuación media de la HAM-D era significativamente menor en los que recibieron psilocibina, comparado con los que recibieron placebo (8,0 vs 14,4). Cuatro semanas después del tratamiento, los que habían recibido psilocibina seguían mostrando una reducción significativa de los valores promedio de HAM-D, en comparación con la situación basal (10,9 vs 22,8), a diferencia de los del grupo de placebo, que no la presentaban (19,3 vs 21,7). Un estudio de seguimiento 12 meses después reveló que la terapia asistida por psilocibina produjo una notoria mejoría en los síntomas depresivos a la semana, cuatro semanas y doce meses después del tratamiento, con un descenso de las puntuaciones promedio de la HAM-D: de 22,8 en situación basal a 8,0 en la primera semana, a 8,5 en la cuarta semana y a 9,8 a los doce meses del tratamiento²⁵.

Consideraciones adicionales

A diferencia de lo que sucede con el uso de medicación fuera de un contexto terapéutico, el tipo de experiencia tiene una importancia adicional en las sesiones de PAP. Específicamente, las experiencias místicas, las introspecciones significativas y los cambios de creencias son citados frecuentemente como pronosticadores de que una intervención psicodélica tendrá un desenlace positivo, dado que les permite a los individuos trascender sus patrones habituales con los que piensan, sienten y actúan^{26,27}. Estas experiencias pueden aumentar su entendimiento, introspección, pensamiento divergente y capacidad para una atención plena (*mindfulness*), reducir la evitación e inducir experiencias liberadoras de avance emocional que pueden resolver la angustia existencial²⁷.

En la PAP, se considera que la actitud y el entorno tienen un gran impacto sobre el resultado de la terapia. La actitud se refiere a la mentalidad del individuo, es decir sus actitudes internas, expectativas y estado psicológico con el cual llegan a la experiencia terapéutica. El entorno, por otro lado, se refiere al ambiente físico, social y cultural en donde tiene lugar la terapia. Incluye el confort y la seguridad del entorno físico, la presencia y conducta del terapeuta y las actitudes sociales y culturales respecto a los compuestos psicodélicos y la salud mental. Un entorno alentador, tranquilo y confortable es esencial para facilitar una experiencia terapéutica positiva.

Visión neurofisiológica y psicológica

El uso integrado de medicación para facilitar la recuperación psicológica rompe con la dicotomía entre una mirada neurofisiológica y otra psicológica. Después de todo, los procesos mentales son producto de las actividades del cerebro. Las experiencias y los entornos pueden producir cambios neurofisiológicos duraderos, mediados por fenómenos como la neuroplasticidad y la epigenética.

La medicación psiquiátrica incita una cascada de neurotransmisión en la que intervienen mediadores neuroquímicos claves, como la serotonina, la dopamina, la noradrenalina, el glutamato y la oxitocina. Estas alteraciones neuroquímicas actúan como potentes facilitadores de la neuroplasticidad, sirven para atenuar la reactividad de la amígdala durante el procesamiento emocional e instigan reducciones en la actividad de la red neuronal por defecto (*default mode network*). Las consiguientes alteraciones psicológicas son múltiples y abarcan la atenuación de las respuestas de temor y de sentimiento de vergüenza, el aumento de la empatía emocional, una mayor capacidad de procesar recuerdos traumáticos y un marcado incremento de la franqueza y la confianza interpersonal²⁹. La actividad neurofisiológica sustenta las experiencias psicológicas, mientras que los factores psicológicos influyen en el funcionamiento neurofisiológico. Reconocer su interdependencia es crucial para una comprensión cabal de la salud mental y para la convergencia hacia un entendimiento común.

Conclusión

Hay una gran cantidad de bibliografía a favor de la eficacia de combinar medicaciones, desde las convencionales como los ISRS y el propranolol hasta los compuestos psicoactivos como la MDMA y la psilocibina (todas expuestas en esta revisión), con las intervenciones psicoterapéuticas para el tratamiento de cuadros psiquiátricos. El MAP enfatiza la necesidad de usar los aspectos experienciales de los fármacos psicotrónicos para mejorar el progreso en la psicoterapia. Aún persisten numerosos desafíos metodológicos respecto a los ensayos clínicos con los compuestos psicodélicos (ver Van Elk y Fried³⁰), pero los resultados disponibles hasta el momento son prometedores.

La evidencia científica sigue corroborando los beneficios adicionales de la sinergia entre medicación y psicoterapia. De forma contraria al modelo dominante actual que postula la medicación como vía primordial de tratamiento, varios de estos enfoques subrayan la importancia de la experiencia en sí misma y apuntan a procesos por los que la medicación altera la neurobiología para facilitar la neuroplasticidad, el aprendizaje y las modificaciones de comportamiento.

Los psiquiatras tienen la responsabilidad de familiarizarse con los tratamientos integrales para el beneficio de sus pacientes. Conocer los aspectos tanto farmacológicos como psicológicos de la atención del paciente es clave a la hora de proporcionarle el mejor cuidado posible.

El Doctor Malidelis es residente de cuarto año de posgrado (PGY4) en la Universidad Case Western Reserve, Hospital Universitario Cleveland Medical Center, Programa de Residencia de Psiquiatría para Adultos, Cleveland, Ohio. **El doctor Hunt** es director asistente de programa, Universidad Case Western Reserve, Hospital Universitario Cleveland

Medical Center, Programa de Residencia de Psiquiatría para Adultos. **El doctor Aftab** es Profesor Asociado de Clínica. Departamento de Psiquiatría, Facultad de Medicina de la Universidad Case Western Reserve. También es miembro de consejo editorial del *Psychiatric Times*. Ningún autor manifiesta tener conflictos de interés ni comunica información al respecto.

Referencias

- Neill JR. A social history of psychotropic drug advertisements. *Soc Sci Med*. 1989;28(4):333-338.
- Elavil (amitriptyline). Accessed December 6, 2023. https://slatestarcodex.com/blog_images/psychad16.png
- Tadmon D, Olfson M. Trends in outpatient psychotherapy provision by U.S. psychiatrists: 1996–2016. *Am J Psychiatry*. 2022;179(2):110-121.
- Patrick M, Howells R. Barbiturate-assisted interviews in modern clinical practice. *Psychol Med*. 1990;20(4):763-765.
- Mintz D, Belnap B. A view from Riggs: Treatment resistance and patient authority—III. What is psychodynamic psychopharmacology? An approach to pharmacologic treatment resistance. *J Am Acad Psychoanal Dyn Psychiatry*. 2006;34(4):581-601.
- Mintz D. *Psychodynamic psychopharmacology: caring for the treatment-resistant patient*. American Psychiatric Association Publishing; 2022.
- Keller MB, McCullough JP, Klein DN, et al. A comparison of nefazodone, the cognitive behavioral-analysis system of psychotherapy, and their combination for the treatment of chronic depression. *N Engl J Med*. 2000;342(20):1462-1470.
- Dixon LB, Dickerson F, Bellack AS, et al. The 2009 schizophrenia PORT psychosocial treatment recommendations and summary statements. *Schizophr Bull*. 2010;36(1):48-70.
- Mavissakalian M. Combined behavioral therapy and pharmacotherapy of agoraphobia. *J Psychiatr Res*. 1993;27(suppl 1):179-191.
- Cuijpers P, Noma H, Karyotaki E, Vinkers CH, Cipriani A, Furukawa TA. A network meta analysis of the effects of psychotherapies, pharmacotherapies and their combination in the treatment of adult depression. *World Psychiatry*. 2020;19(1):92-107.
- Boschloo L, Bekhuis E, Weitz ES, et al. The symptom-specific efficacy of antidepressant medication vs. cognitive behavioral therapy in the treatment of depression: Results from an individual patient data meta-analysis. *World Psychiatry*. 2019;18(2):183-191.
- Boschloo L, Hieronymus F, Cuijpers P, et al. Clinical response to SSRIs relative to cognitive behavioral therapy in depression: a symptom-specific approach. *World Psychiatry*. 2022;21(1):152-153.
- Casarotto PC, Giryck M, Fred SM, et al. Antidepressant drugs act by directly binding to TRKB neurotrophin receptors. *Cell*. 2021;184(5):1299-1313.e19.
- Pitman RK. Post-traumatic stress disorder, hormones, and memory. *Biol Psychiatry*. 1989;26(3):221-223.
- Young C, Butcher R. Propranolol for Post-Traumatic Stress Disorder: A Review of Clinical Effectiveness. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; March 18, 2020. Accessed December 6, 2023. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562942/>
- Pitman RK, Sanders KM, Zusman RM, et al. Pilot study of secondary prevention of posttraumatic stress disorder with propranolol. *Biol Psychiatry*. 2002;51(2):189-192.
- Raut SB, Canales JJ, Ravindran M, et al. Effects of propranolol on the modification of trauma memory reconsolidation in PTSD patients: a systematic review and meta-analysis. *J Psychiatr Res*. 2022;150:246-256.
- Brunet A, Saumier D, Liu A, et al. Reduction of PTSD symptoms with pre-reactivation propranolol therapy: a randomized controlled trial. *Am J Psychiatry*. 2018;175(5):427-433.
- Mitchell JM, Bogenschutz M, Lilienstein A, et al. MDMA-assisted therapy for severe PTSD: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Nat Med*. 2021;27(6):1025-1033.
- Mitchell JM, Ot'alora G M, van der Kolk B, et al. MDMA-assisted therapy for moderate to severe PTSD: a randomized, placebo-controlled phase 3 trial. *Nat Med*. 2023;29(10):2473-2480.
- Jerome L, Feduccia AA, Wang JB, et al. Long-term follow-up outcomes of MDMA-assisted psychotherapy for treatment of PTSD: a longitudinal pooled analysis of six phase 2 trials. *Psychopharmacology (Berl)*. 2020;237(8):2485-2497.
- Singleton SP, Wang JB, Mithoefer M, et al. Altered brain activity and functional connectivity after MDMA-assisted therapy for post-traumatic stress disorder. *Front Psychiatry*. 2023;13:947622.
- Hodge AT, Sukpraput-Braaten S, Narlesky M, Strayhan RC. The use of psilocybin in the treatment of psychiatric disorders with attention to relative safety profile: a systematic review. *J Psychoactive Drugs*. 2023;55(1):40-50.
- Davis AK, Barrett FS, May DG, et al. Effects of Psilocybin-Assisted Therapy on Major Depressive Disorder: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*. 2021;78(5):481-489.
- Gukasyan N, Davis AK, Barrett FS, et al. Efficacy and safety of psilocybin-assisted treatment for major depressive disorder: Prospective 12-month follow-up. *J Psychopharmacol*. 2022;36(2):151-158.
- Yaden DB, Griffiths RR. The subjective effects of psychedelics are necessary for their enduring therapeutic effects. *ACS Pharmacol Transl Sci*. 2020;4(2):568-572.
- Krediet E, Bostoen T, Breksema J, et al. Reviewing the potential of psychedelics for the treatment of PTSD. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2020;23(6):385-400.
- Gräff J, Mansuy IM. Epigenetic codes in cognition and behaviour. *Behav Brain Res*. 2008;192(1):70-87.
- Thal SB, Bright SJ, Sharbanee JM, et al. Current perspective on the therapeutic preset for substance-assisted psychotherapy. *Front Psychol*. 2021;12:617224.
- van Elk M, Fried EI. History repeating: guidelines to address common problems in psychedelic science. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2023;13:20451253231198466.

Medicamentos en desarrollo en 2024: antidepresivos y tratamiento del TDAH



John J. Miller, MD

Esta segunda parte, de una revisión de dos partes dedicada a analizar los nuevos medicamentos en desarrollo en psiquiatría, se centra en los tratamientos para el trastorno depresivo mayor (TDM) y el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH). En la primera parte, publicada el mes pasado, se revisaron los nuevos fármacos con potencial para ampliar la panoplia de tratamiento de los tres dominios sintomáticos de la esquizofrenia (síntomas positivos, negativos y síntomas cognitivos), así como la largamente esperada presentación a la Administración de Medicamentos y Alimentos de Estados Unidos (*Food and Drug Administration*, FDA, por sus siglas en inglés) de la terapia asistida por 3,4-metilendioximetanfetamina (MDMA) para el tratamiento del trastorno por estrés postraumático (TEPT).

Es posible que pronto se cuente con nuevos fármacos que actúen sobre los tres receptores cerebrales asociados a la depresión que ampliarán nuestro arsenal terapéutico para el tratamiento de TDM: el receptor de glutamato del ácido N-metil-D-aspartato (NMDA), el receptor opioide κ y el receptor 5-HT_{2A} de serotonina. El TDM sigue siendo aún un reto incluso para los psiquiatras más avezados. Se ha escrito mucho acerca de la alta frecuencia con la que los pacientes que sufren una depresión moderada o grave experimentan una

Es posible que pronto se cuente con nuevos fármacos que actúen sobre los tres receptores cerebrales asociados a la depresión que ampliarán nuestro arsenal terapéutico para el tratamiento de TDM.

respuesta parcial y a veces una resistencia total al tratamiento. Lo primero que debe hacerse con un paciente con depresión que experimente este tipo de resistencia parcial o total es llevar a cabo una reevaluación extensa y libre de prejuicios para considerar otros diagnósticos como la causa principal, o como una contribución principal a la etiología (**Tabla 1**).

Es posible que en muchos de estos casos, aunque cumplan con criterios diagnósticos de un episodio depresivo mayor, a menos que se modifique el plan de tratamiento para abordar otros factores y etiologías adicionales, sea difícil conseguir una respuesta o la remisión.

El trastorno depresivo mayor unipolar provoca un importante sufrimiento y discapacidad,

tanto en Estados Unidos como en el resto de países. Existen numerosos tratamientos no farmacológicos, que deben considerarse y comentarse con todo paciente con depresión, como parte del proceso de consentimiento informado acerca de las opciones de tratamiento. Cuando se toma la decisión de iniciar un tratamiento con medicación antidepresiva, no faltan las opciones. En aquellos pacientes que experimentan una respuesta parcial o nula frente a uno o varios medicamentos en monoterapia existen numerosas opciones de intensificación aprobadas por la FDA, tanto farmacológicas como de neuromodulación.

Además, se debe utilizar la psicoterapia, desde los métodos psicodinámicos generales hasta las psicoterapias más enfocadas en la depresión, que incluyen las terapias cognitivo-conductuales, la terapia interpersonal, la terapia cognitiva basada en el *mindfulness*, la terapia de aceptación y compromiso y las terapias de grupo.

A pesar de la amplia variedad de tratamientos que actualmente existe, alrededor de un tercio de los pacientes con depresión continúa con síntomas significativos. Por tanto, el aporte de nuevas medicaciones en desarrollo siempre será bienvenida.

Los últimos dos años han sido especialmente complicados en relación con el acceso a los dos tipos de fármacos más efectivos a la hora de tratar el TDAH: el metilfenidato y la anfetamina. Las razones que explican esto

son múltiples y se vieron agravadas por las consultas virtuales para el tratamiento del TDAH que se instalaron durante la pandemia de COVID-19. Estas consultas se multiplicaron una vez que la Administración de Control de Drogas (*Drug Enforcement Administration*, DEA, por sus siglas en inglés) relajó temporalmente su reglamentación para permitir la evaluación y el tratamiento virtuales de pacientes, y de la prescripción de medicaciones controladas, que hasta entonces debía de hacerse de forma presencial.

Una consecuencia de este desabastecimiento fue un incremento en la prescripción de medicaciones para el TDAH no controladas, en especial de medicamentos cuyo mecanismo principal es la inhibición del transportador de la noradrenalina, lo cual genera una mayor cantidad de noradrenalina y dopamina sináptica en la corteza prefrontal¹. Un nuevo fármaco podría sumarse a este grupo de medicaciones para el TDAH.

Nuevos fármacos para el tratamiento del TDM Esmetadona

El antagonismo del receptor de NMDA es el presunto mecanismo de acción de los dos medicamentos recientemente aprobados por la FDA para el tratamiento del TDM: esketamina intranasal (Spravato) como un agente intensificador y la combinación de dextrometorfano y bupropión (Auvelity) como monoterapia de primera línea. Sin embargo, no todos los antagonistas del receptor de NMDA tienen actividad antidepressiva. Dos ejemplos notables de esto son la memantina y la amantadina.

Desde una perspectiva científica básica, esto no resulta sorprendente dada la complejidad de los receptores NMDA, que son canales iónicos heterotetraméricos con una gran cantidad de variantes polimórficas de tres subunidades: GluN1, GluN2 y GluN3. Esto ofrece una gran abundancia de puntos de enlace que pueden determinar una amplia variedad de resultados clínicos específicos². La esmetadona es un antagonista del receptor de NMDA no-competitivo que, se hipotetiza, modula el sistema glutamatérgico y produce un efecto antidepressivo.

La metadona es una mezcla racémica que contiene concentraciones de dextrometadona (esmetadona) y levometadona a partes iguales. La esmetadona tiene bastante menos afinidad sobre el receptor opioide μ que la levometadona. Estudios preclínicos en el animal demostraron que la esmetadona no producía un efecto opioide, aunque sí manifestaba una repuesta antidepressiva asociada a un incremento de proteínas sinápticas en la corteza prefrontal medial del ratón, junto con niveles más elevados del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF/BDNF según sus siglas en inglés) y de mTOR (diana de rapamicina en células de mamífero), dos efectos frecuentes derivados de un antagonista del receptor de NMDA.

Se realizó, en un único centro, un ensayo clínico de fase 1 aleatorizado, doble ciego,

TABLA 1 Diferentes diagnósticos de depresión (lista parcial)

• Trastorno bipolar tipo 1 o 2
• Depresión secundaria por un trastorno primario de ansiedad grave
• Depresión secundaria por un trastorno primario del sueño
• Depresión secundaria por un trauma actual o del pasado
• Depresión secundaria por un trastorno primario de la personalidad
• Depresión debida al abuso de sustancias, intoxicación o abstinencia
• Depresión debida a un duelo sin complicaciones
• Depresión debida a una disfunción interpersonal severa
• Depresión debida a factores que causan un importante estrés psicosocial
• Depresión debida a una afección médica principal
• Depresión debida a medicación prescrita con receta o de venta libre
• Depresión debida a una deficiencia vitamínica o nutricional de algún tipo

controlado con placebo, en voluntarios sanos que ingresaron en la unidad de investigación durante 14 días. Se les administró 25 miligramos de esmetadona o placebo, por vía oral, durante 10 días. En los días 2, 6 y 10, se les midió los niveles de BDNF plasmático previamente a la administración de la dosis. En el día 10, los niveles de BDNF plasmático en

El trastorno depresivo mayor unipolar provoca un importante sufrimiento y discapacidad, tanto en Estados Unidos como en el resto de países.

los participantes que habían recibido esmetadona registraron incrementos de entre 2 y 17 veces, comparados con los niveles previos al comienzo del tratamiento. En el grupo que recibió placebo, los niveles de BDNF plasmático no se modificaron a lo largo de los diez días. A esto hay que agregar que los niveles de BDNF plasmático se correlacionaron significativamente con los niveles plasmáticos de esmetadona³.

A este estudio inicial le siguió un estudio de 7 días de fase 2a aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo con pacientes hospitalizados por TDM que habían experimentado respuestas inadecuadas con hasta tres ciclos de antidepressivos durante el episodio depresivo actual, el cual había durado entre 8 semanas y 36 meses. Todos los pacientes continuaron recibiendo su medicación habitual,

ya fuera un inhibidor selectivo de recaptación de serotonina, un inhibidor selectivo de recaptación de serotonina y noradrenalina, o bupropión. Recibieron dosis diarias de esmetadona (25 o 50 miligramos) o de placebo durante 7 días. Las manifestaciones de la depresión se evaluaron mediante la Escala de Depresión de Montgomery-Asberg en los días 2, 4, 7 y 14. Ambas dosis de esmetadona mostraron mejoras significativas comparadas con placebo en el día 7, y esta mejora se mantuvo hasta el día 14. Actualmente se están llevando a cabo los estudios de fase 3⁴.

Importancia clínica

Si la esmetadona continúa demostrando su utilidad como un agente intensificador para cuadros de TDM en pacientes que experimentan una respuesta inadecuada a un antidepressivo habitual, podría convertirse en el tercer antidepressivo con un mecanismo basado en un antagonista del receptor de NMDA. En el estudio de fase 2a, la esmetadona se administró conjuntamente con un antidepressivo establecido durante 7 días, y se mantuvo en el día 14 la mejoría observada a los 7 días. En línea con la complejidad del receptor de NMDA, los diferentes puntos de unión de los diversos antidepressivos pudieran aparentemente requerir diferentes dosis y protocolos de tratamiento.

Navacaprant

En 2019, la FDA rechazó la combinación de buprenorfina/samidorfano como tratamiento adyuvante para pacientes que no respondan a medicación antidepressiva en monoterapia para tratar un episodio de trastorno depresivo mayor unipolar. Se postuló que la desregulación del sistema opioide endógeno jugaba un papel en los episodios depresivos agudos. Se utilizó buprenorfina, antagonista/agonista



parcial del receptor μ y antagonista funcional del receptor κ , por sus propiedades sobre el receptor κ . Samidorfano, un potente antagonista del receptor μ , fue empleado en la combinación para prevenir que la buprenorfina ejerciese un agonismo parcial sobre el receptor μ , eliminando así cualquier potencial de abuso⁵.

Las dinorfinas son péptidos opioides endógenos con efecto agonista sobre el receptor κ , lo cual causa disforia y se cree que contribuyen a la depresión. La hipótesis es que esta combinación de fármacos podría mejorar los cuadros depresivos debido a que el efecto antagonista de buprenorfina desplazaría a las dinorfinas del receptor κ de la buprenorfina, mientras que samidorfano antagonizaría el receptor μ y evitaría la actividad de la buprenorfina sobre él.

En un reciente estudio de fase 2, de 8 semanas, se demostró cómo navacaprant, un receptor antagonista κ , que está siendo desarrollado por Neumora Therapeutics, alivió de forma significativa los síntomas depresivos en 100 pacientes que sufrían un TDM entre moderado y grave, mejorando a su vez los síntomas de anhedonia. Navacaprant es un nuevo antagonista del receptor κ altamente selectivo que se

A pesar de la amplia variedad de tratamientos que actualmente existe, alrededor de un tercio de los pacientes con depresión continúa con síntomas significativos.

administra como monoterapia, por vía oral, a dosis de 80 mg. Neumora ha empezado su programa clínico de desarrollo (KOASTAL), el cual incluye tres ensayos clínicos de fase 3⁶.

Importancia clínica

El agonismo del sistema opioide κ por dinorfinas endógenas ha sido largamente asociado con la depresión y la anhedonia. Es posible que el antagonismo altamente selectivo que navacaprant manifiesta por este sistema, a la vez su falta de afinidad por los receptores opioides μ y δ , actúe, en monoterapia, selectivamente sobre los síntomas de depresión aguda y anhedonia. El novedoso

mecanismo de acción de este fármaco ofrecería circuitos adicionales para tratar la depresión, posiblemente mejorando los síntomas en pacientes con depresión que actualmente responden pobremente, o directamente no responden, a los antidepresivos. Se espera con expectación los resultados de los tres ensayos de fase 3.

Psilocibina

La psilocibina se ha convertido en una palabra familiar en todo Estados Unidos, y existe la idea equivocada de que ya ha sido autorizada como un medio seguro y efectivo para el tratamiento de la depresión. En realidad, y aunque estudiada ampliamente mediante ensayos clínicos doble ciego y controlados con placebo, registrados en la FDA, la psilocibina aún permanece en la fase de investigación en su desarrollo como medicamento.

La psilocibina es una molécula producida naturalmente que se encuentra en más de 200 variedades de hongos basidiomicetos presentes en todo el mundo. Los ensayos clínicos han empleado psilocibina extraída de los hongos, o en forma sintética. Está catalogada como un alucinógeno y, de forma similar a la dietilamida de ácido lisérgico (LSD) y la mescalina, su mecanismo de acción parece deberse a su agonismo sobre el receptor de serotonina 5-HT_{2A}, si bien pudiera ser que hubiera otros receptores que también contribuyesen al mecanismo de estas tres drogas.

Este receptor agonista 5-HT_{2A} es muy importante para la psicofarmacología, ya que muchos fármacos actualmente usados en los EEUU para tratar la depresión y desórdenes psicóticos ejercen un efecto de antagonismo de este receptor. Entre ellos están los fármacos antidepresivos mirtazapina y trazodona, así como la mayoría de los antipsicóticos atípicos.

La DEA actualmente tiene a estos tres compuestos alucinógenos catalogados como Drogas de Tipo 1 (ilegales en Estados Unidos), pero es probable que esta designación cambiase si la FDA las autoriza. La psilocibina y el LSD actualmente están siendo estudiados en numerosos ensayos clínicos registrados en la FDA dirigidos a una amplia variedad de diagnósticos psiquiátricos y no psiquiátricos.

En enero de 2021 publiqué en el *Psychiatric Times* un artículo en el que revisaba los psicofármacos en desarrollo en ese momento, incluyendo la psilocibina. Según la base de datos ClinicalTrials.gov, perteneciente a la Biblioteca Nacional de Medicina de Estados Unidos, hasta el 29 de noviembre de 2020 había 56 ensayos clínicos registrados en varias fases de desarrollo. Cuando consulté esta base de datos el 30 de diciembre de 2023, había 147 ensayos registrados de psilocibina⁷.

Entre los presuntos mecanismos neurofisiológicos que podrían derivarse del agonismo por la psilocibina sobre el receptor 5-HT_{2A} se cuenta la alteración de circuitos cerebrales desregulados asociados a la depresión; alteración de la red neuronal por

TABLA 2

Trastornos sobre los que actualmente se están realizando ensayos clínicos para evaluar los beneficios de la psilocibina⁷

TRASTORNOS PSIQUIÁTRICOS PRIMARIOS	TRASTORNOS NEUROLÓGICOS
<ul style="list-style-type: none"> • Trastorno depresivo mayor (TDM) • TDM resistente al tratamiento • Trastorno bipolar tipo 2 • Trastorno de estrés postraumático (TEPT) • TEPT resistente al tratamiento • Tratamiento asistido por medicación para TDM y TEPT • Trastorno obsesivo compulsivo • Trastorno por atracón • Anorexia nerviosa • Trastorno dismórfico corporal • Trastorno del espectro autista 	<ul style="list-style-type: none"> • Migraña • Cefalea en racimo • Depresión y ansiedad de pacientes con enfermedad de Parkinson • Trastornos neurológicos funcionales • Dolor de miembro fantasma
	DOLOR
	<ul style="list-style-type: none"> • Dolor crónico • Dolor crónico lumbar • Fibromialgia
	TRASTORNOS RELACIONADOS CON EL CÁNCER
	<ul style="list-style-type: none"> • Terapia de grupo para pacientes con cáncer • Ansiedad en pacientes con cáncer avanzado • Dolor por cáncer • Angustia en cuidados paliativos
TRASTORNOS POR ABUSO DE SUSTANCIAS	
<ul style="list-style-type: none"> • Trastorno por uso del alcohol • Trastorno por uso de opioides • Trastorno por uso de tabaco • Trastorno por uso de cocaína • Trastorno por uso de metanfetamina 	

defecto; actividad decreciente en el área subgenual del giro cingulado; creciente neuroplasticidad sináptica y la modificación de las conexiones entre la corteza frontal y zonas subcorticales como la amígdala⁸.

Si bien los ensayos clínicos más comentados, tanto en el ámbito de la psiquiatría como en los foros públicos, son aquellos que exploran los beneficios de la psilocibina para el tratamiento del TDM, la amplia diversidad de diagnósticos bajo estudio, listados en la tabla 2, apoya la idea de que la psilocibina afecta a la consciencia humana de una forma más general que aún no comprendemos.

Un estudio de imagen por resonancia magnética funcional (IRMf), realizado en dos ensayos clínicos distintos en depresión, demostró una rápida repuesta antidepresiva a la psilocibina, la cual se correlaciona con un incremento global de la red de integración cerebral, lo cual sugiere que la neuroplasticidad sea un presunto mecanismo de su efecto⁹.

La mayoría de los ensayos clínicos de fase 2 y 3 para el tratamiento del TDM cuentan con un protocolo de tratamiento integral, con la administración de una o dos dosis de psilocibina (por terapeutas formadas especialmente para este tratamiento), englobada dentro de un modelo psicoterapéutico amplio. Los resultados iniciales de los estudios de fase 2 han sido mayoritariamente positivos¹⁰.

Un estudio de fase 2, doble ciego, aleatorizado y controlado, comparó psilocibina con escitalopram, durante 6 semanas, en 59 pacientes que padecían un TDM entre moderado y grave. Los pacientes recibieron de forma aleatoria y equilibrada (1:1), bien dos dosis de 25 mg de psilocibina, separadas por 3 semanas, y placebo diario durante 6 semanas, o bien dos dosis de 1 mg de psilocibina,

A pesar de la amplia variedad de tratamientos que actualmente existe, alrededor de un tercio de los pacientes con depresión continúa con síntomas significativos.

separadas por 3 semanas, y escitalopram diario, durante 6 semanas. Todos los participantes también recibieron apoyo psicológico. La variable principal fue una mejoría en la semana 6, medida por el inventario rápido de sintomatología depresiva (*Quick Inventory of Depressive Symptomatology*, QIDS-SR16) auto-administrado. La diferencia entre los dos grupos al cabo de las 6 semanas favoreció a la psilocibina por dos puntos, pero esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($P = 0,17$)¹¹.

Actualmente se están llevando a cabo ensayos de fase 3 que, una vez completados, seguramente proporcionarán la información necesaria para determinar la eficacia y seguridad de la psilocibina como monoterapia para el tratamiento del TDM y de la depresión resistente al tratamiento¹².

Importancia clínica

Las drogas alucinógenas, entre ellas el LSD y la psilocibina, fueron ampliamente estudiadas por la psiquiatría entre 1938 y 1966. Una búsqueda del término “LSD” en publicaciones de 1950 a 1970 hecha en Google Scholar el 30 de diciembre de 2023 arrojó 20.200 resultados. Una búsqueda idéntica en

la base de datos PubMed produjo 1999 resultados. Gran parte de la psiquiatría actual ha olvidado, o no conoce, las valiosas y ampliamente publicadas investigaciones hechas por psiquiatras sobre el LSD combinado con psicoterapias.

A principios de los 60, corrientes legales, culturales y políticas condujeron a leyes que en 1966 prohibieron la síntesis, venta e ingesta de alucinógenos. Finalmente, en 1970 se promulgó la Ley de Sustancias Controladas, la cual catalogó al LSD, la psilocibina y a otros alucinógenos como Drogas de tipo 1. A lo largo de la última década, las noticias de mejorías sintomáticas notorias en pacientes diagnosticados de TDAH han hecho que se fije la atención nuevamente en el potencial papel clínico que podrían desempeñar los alucinógenos, especialmente la psilocibina.

De forma análoga a lo que pasó con la investigación de MDMA para el tratamiento del TEPT, los ensayos clínicos que emplean la psilocibina para el tratamiento de depresión grave combinan dosis limitadas del alucinógeno con un protocolo de psicoterapia altamente estructurado que es esencial para el tratamiento. Al igual que lo visto con la administración intravenosa de ketamina, los estudios de IRMf muestran un incremento en la conectividad global del cerebro^{13,14}.

Parecería que hubiera un movimiento importante para que la FDA apruebe la psilocibina como tratamiento para la depresión, sumado a muchas otras posibles aplicaciones clínicas que también se están estudiando. Si la FDA la aprueba, seguramente habrá pautas específicas de tratamiento, y tendremos que educar a nuestros pacientes y al público sobre las salvaguardas clínicas del uso de la psilocibina que todos deberemos respetar.

**Tratamiento del TDAH
Centanafadina**

Las dos medicaciones que han probado ser las más efectivas para el tratamiento del TDAH son el metilfenidato (se usa desde la década de los 60) y las anfetaminas (se usan desde los 70), ambas consideradas estimulantes. Las dos son tan efectivas que hay al menos 35 medicamentos para el TDAH aprobadas por la FDA y actualmente disponibles en Estados Unidos que las incluyen, en diferentes formulaciones, modificaciones estructurales y formas de administración¹⁵. La aprobación de serdexmetilfenidato y dextmetilfenidato (Azstarys) en 2021 por parte de la FDA ha proporcionado una nueva formulación que combina el profármaco serdexmetilfenidato con dextmetilfenidato¹⁶.

Cuando ninguno de estos estimulantes funciona, o por algún motivo su uso está contraindicado, existen otros dos tipos de medicaciones: los agonistas de receptores adrenérgicos alfa 2 presinápticos (clonidina de liberación prolongada [Kapvay] y guanfacina de liberación prolongada [Intuniv]), y los inhibidores de la recaptación de noreadrenalina (IRNA) (atomoxetina [Strattera])

y viloxazina de liberación prolongada [Qelbree]). La centanafadina, un IRNA inédito, descrito como un inhibidor triple de la recaptación de monoaminas, está en las fases finales de desarrollo clínico, con ensayos de fase 3 ya completados y podría sumarse a las opciones de medicación para el TDAH. Los efectos adversos más frecuentemente reportados en estos ensayos de fase 3 fueron dolor de cabeza y reducción de apetito¹⁷.

Si bien se describe como un inhibidor de la recaptación de los transportadores de noradrenalina (NAT), dopamina (DAT) y serotonina (SERT), un ensayo con PET, de fase 1, de diseño adaptativo en adultos sanos, evaluó el patrón temporal de ocupación de NAT, DAT y SERT, como así también su relación respecto a concentraciones plasmáticas de centanafadina. Las estimaciones de afinidad *in vivo* demostraron que la centanafadina se ligaba 11,9 veces más intensamente a NAT que a DAT, 13,3 veces más intensamente a NAT que a SERT, y 1,1 veces más intensamente a DAT que a SERT, tras una dosis diaria total de 400 miligramos¹⁸.

Estas cifras *in vivo* son razonablemente similares a la medición *in vitro* de la concentración inhibitoria media (IC50) de centanafadina sobre los tres transportadores de monoaminas previamente establecida¹⁹. En ese estudio, la IC50 para el NAT, DAT y SERT fue de 6 nm, 38 nm y 83 nm, respectivamente. Por lo tanto, y de modo similar a las formulaciones de liberación prolongada de atomoxetina y viloxazina, el mecanismo primordial de centanafadina para el tratamiento de síntomas del TDAH parece ser la inhibición del NAT. Los tres fármacos demostraron tener diferentes propiedades de ligado secundario y cinéticas.

Importancia clínica

Es un hecho establecido que, a pesar de que los dos tipos de estimulantes tengan mecanismos de acción similares, algunos pacientes con TDAH respondan, y toleren bien, a uno de ellos mientras que experimentan una reacción adversa con el otro. Otros pacientes no toleran ninguno de los dos estimulantes, y los IRNA han demostrado ser efectivos para muchos de ellos. Además, algunos pacientes y sus familias prefieren los INRA a los estimulantes porque no son medicamentos controlados, lo que les exime de los estrictos requisitos que conlleva la prescripción de una Droga de Tipo 2.

Finalmente, todos los pacientes responden de forma distinta a diferentes medicaciones, y contar con un tercer INRA como opción de tratamiento para el TDAH puede beneficiar al subgrupo de pacientes que no haya recibido un tratamiento óptimo con las medicaciones actualmente disponibles.

Los tres INRA comparten el mismo mecanismo primario de acción, pero tienen mecanismos secundarios y farmacocinéticas muy diferentes y, en última instancia, son moléculas distintas. Dentro de poco, la centanafadina podría sumarse al conjunto de medicaciones

disponibles para el TDAH; si así lo hace, nuestros pacientes nos mostrarán sus beneficios y limitaciones^{20,21}.

Conclusiones

Esta revisión de dos partes sobre los fármacos en desarrollo en 2024 es solo una selección de la amplia gama de medicamentos innovadores que se están desarrollando con el objetivo de brindar tratamientos novedosos para ayudar a los psiquiatras en nuestro intento de reducir el sufrimiento de los pacientes y mejorar su funcionalidad y calidad de vida.

Cada una de las medicaciones revisadas cuenta con una historia singular de décadas, en algunos casos de milenios. A medida que la investigación y el conocimiento del cerebro humano gradualmente evoluciona, seguirán apareciendo dianas de fármacos que los científicos básicos deberán considerar y desarrollar, con la esperanza última de mejorar nuestro arsenal de medicaciones.

La convergencia e integración de todo el conocimiento, que la neurociencia recoge de forma prácticamente diaria, seguirá llenándonos de asombro y nos animará a regresar todos los días a la trinchera clínica para aportar nuestra pequeña contribución a la sanación de la humanidad.

Dr. Miller es Director Médico de *Brain Health, Exeter, New Hampshire, EE.UU.* Editor en *Jefe del Psychiatric Times; Psiquiatra de plantilla, Centro de Salud Mental Seacoast, Exeter; Psiquiatra consultor, Hospital Exeter, Exeter; Psiquiatra consultor, Sociedad de Meditación Insight, Barre, Massachusetts, EE.UU.*

Referencias

1. Carboni E, Silvagni A. Dopamine reuptake by norepinephrine neurons: exception or rule? *Crit Rev Neurobiol.* 2004;16(1-2):121-128.
2. Liu W, Jiang X, Zu Y, et al. A comprehensive description of GluN2B-selective N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonists. *Eur J Med Chem.* 2020;200:112447.
3. De Martin S, Gabbia D, Folli F, et al. REL-1017 (esmethadone) increases circulating BDNF levels in healthy subjects of a phase 1 clinical study. *Front Pharmacol.* 2021;12:671859.
4. Fava M, Stahl S, Pani L, et al. REL-1017 (esmethadone) as adjunctive treatment in patients with major depressive disorder: a phase 2a randomized double-blind trial. *Am J Psychiatry.* 2022;179(2):122-131.
5. Fava M, Memisoglu A, Thase ME, et al. Opioid modulation with buprenorphine/samidorphan as adjunctive treatment for inadequate response to antidepressants: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry.* 2016;173(5):499-508.
6. Neumora Therapeutics announces initiation of phase 3 clinical program for navacaprant (NMRA-140) in major depressive disorder. News release. Neumora Therapeutics. July 18, 2023. Accedido el 30 de diciembre de 2023. [7. Psilocybin search results. ClinicalTrials.gov. Accedido el 30 de diciembre de 2023. <https://clinicaltrials.gov/search?intr=Psilocybin>
 8. Nutt D. Psychedelic drugs—a new era in psychiatry? *Dialogues Clin Neurosci.* 2019;21\(2\):139-147.
 9. Daws RE, Timmermann C, Giribaldi B, et al. Increased global integration in the brain after psilocybin therapy for depression. *Nat Med.* 2022;\(4\):844-851.
 10. Goodwin GM, Aaronson ST, Alvarez O, et al. Single-dose psilocybin for a treatment-resistant episode of major depression. *N Engl J Med.* 2022;387\(18\):1637-1648.
 11. Carhart-Harris R, Giribaldi B, Watts R, et al. Trial of psilocybin versus escitalopram for depression. *N Engl J Med.* 2021;384\(15\):1402-1411.
 12. Borissova A, Rucker JJ. The development of psilocybin therapy for treatment-resistant depression: an update. *BJPsych Bull.* Published online June 26, 2023.
 13. Abdallah CG, Dutta A, Averill CL, et al. Ketamine, but not the NMDAR antagonist lanicemine, increases prefrontal global connectivity in depressed patients. *Chronic Stress \(Thousand Oaks\).* 2018;2:2470547018796102.
 14. Abdallah CG, Averill LA, Collins KA, et al. Ketamine treatment and global brain connectivity in major depression. *Neuropsychopharmacology.* 2017;42\(6\):1210-1219.
 15. ADHD medications approved by the US FDA. Children and Adults with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder \(CHADD\). Accedido el 20 de diciembre de 2023. <https://chadd.org/about-adhd/adhd-medications-approved-by-the-us-fda/>
 16. Kollins SH, Braeckman R, Guenther S, et al. A randomized, controlled laboratory classroom study of serdexmethylphenidate and d-methylphenidate capsules in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2021;31\(9\):597-609.
 17. Adler LA, Adams J, Madera-McDonough J, et al. Efficacy, safety, and tolerability of centanafadine sustained-release tablets in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: results of 2 phase 3, randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled trials. *J Clin Psychopharmacol.* 2022;42\(5\):429-439.
 18. Matuskey D, Gallezot JD, Nabulsi N, et al. Neurotransmitter transporter occupancy following administration of centanafadine sustained-release tablets: a phase 1 study in healthy male adults. *J Psychopharmacol.* 2023;37\(2\):164-171.
 19. Bymaster FP, Golembiowska K, Kowalska M, et al. Pharmacological characterization of the norepinephrine and dopamine reuptake inhibitor EB-1020: implications for treatment of attention deficit hyperactivity disorder. *Synapse.* 2012;66:522-532.
 20. Cortese S. Pharmacologic treatment of attention deficit-hyperactivity disorder. *N Engl J Med.* 2020;383\(11\):1050-1056.
 21. Cortese S, Adamo N, Del Giovane C, et al. Comparative efficacy and tolerability of medications for attention-deficit hyperactivity disorder in children, adolescents, and adults: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Psychiatry.* 2018;5\(9\):727-738.](https://neumora-tx.com/news/neumora-therapeutics-announces-

</div>
<div data-bbox=)

DEL EDITOR

STAR*D: mirando a través de un telescopio

John J. Miller, MD

El ensayo STAR*D es, sin duda, uno de los estudios fundamentales más importantes en psiquiatría para orientar el tratamiento del trastorno depresivo mayor unipolar. A pesar de la importante evolución de las farmacoterapias que se han añadido a nuestro arsenal de antidepresivos desde la publicación de STAR*D en 2006, los hallazgos principales sobre los porcentajes de respuesta al tratamiento y remisión en pacientes con depresión, en cada uno de los cuatro pasos, siguen siendo tan relevantes hoy como lo fueron hace 18 años.

Es por eso que en diciembre de 2023 escribí el artículo de portada del *Psychiatric Times*, titulado “¿Ha sido destronado el STAR*D?”¹. Recibimos comentarios al poco tiempo, incluyendo una breve nota del doctor Edmund Pigott y colegas, los autores del artículo del BMJ² que fue el disparador del artículo que escribí. Pedían que el *Psychiatric Times*, la voz de la psiquiatría, les permitiera explayarse sobre su postura y plantear un diálogo con los autores del estudio STAR*D original³ en nuestro foro. Sus puntos de vista y comentarios se presentan de forma exclusiva para que ustedes, nuestros lectores, puedan leerlos.

Nuevas reflexiones

Tras reflexionar acerca de los dos comentarios y mi artículo de portada, leí (y en muchos casos releí) numerosas publicaciones relacionadas con el STAR*D. Los investigadores de STAR*D especificaban lo siguiente en la publicación acerca de la justificación y diseño del estudio⁴:

“La variable principal es la puntuación Escala de Depresión de Hamilton (HDRS, por sus siglas en inglés) de 17 ítems, realizada por el médico, que se administra al comienzo y al final de cada nivel de tratamiento mediante entrevistas telefónicas hechas por asesores ‘ciegos’ que no conocen los tratamientos asignados”.

“Un resultado satisfactorio para los fines de la investigación es una puntuación de la HDRS inferior a 8. (Nota: los participantes que tienen una puntuación de HDRS <8 al inicio serán excluidos de los análisis)”.

En cualquier ensayo clínico, la variable principal es el dato más importante. De hecho, si el resultado de la variable principal no es positivo, aun si hubiera varios resultados de variables secundarias estadísticamente significativos, se consideraría que el ensayo tuvo un resultado negativo. Una revisión de los cuatro manuscritos que describen los diversos pasos (o pasos intermedios) del STAR*D publicados en la misma revista especializada en el mismo año, así como el resumen de los hallazgos del STAR*D, indica que en todos los abstracts se presenta el valor de la HDRS como variable principal⁵⁻⁸.

En su comentario, Rush y sus colaboradores afirman que eligieron el Inventario rápido de Sintomatología Depresiva (*Quick Inventory of Depressive Symptomatology-Self Report*,



QIDS-SR, por sus siglas en inglés) para confirmar la remisión, tanto en cada paso como en el acumulado, en lugar de presentar la puntuación la puntuación de la HDRS, como “una variable secundaria *post-hoc*, por requerimiento específico del editor en jefe de la revista *The American Journal of Psychiatry* de aquel momento, con el objetivo de resumir los resultados clínicos”. Es un curioso requerimiento, dado que los análisis STAR*D publicados ese mismo año en *The American Journal of Psychiatry* indicaban que la variable principal predefinida era la HDRS como medida de que se hubiera producido una remisión con el tratamiento. Además, la justificación y diseño, en la publicación del 2004 del STAR*D, especificaban que la evaluación doble ciego del HDRS era la variable principal. Por lo tanto, sería extraño no usar estos datos para indicar la remisión secuencial y acumulada en la publicación estelar (a saber, el resumen del estudio de 2006, que sigue siendo el escaparate del ensayo clínico STAR*D).

Permítanme que sea claro: no creo que Rush y colaboradores hayan inflado intencionalmente las tasas de remisión al usar los resultados del QIDS-SR en el cálculo de la remisión. Más bien, según mi punto de vista, creo que el resultado de la variable principal especificada previamente hubiera sido una opción clínicamente más relevante.

Estoy de acuerdo con que un mayor empleo de las autoevaluaciones realizadas por los pacientes (*patient-reported outcomes*, PROs, por sus siglas en inglés) ha sido una adición beneficiosa en los ensayos clínicos más recientes. Los PROs, sin embargo, son considerados generalmente como resultados secundarios, y son raramente usados como variable principal de los ensayos clínicos, en los que el método de evaluación preferido es una medición objetiva hecha por evaluadores en condiciones doble ciego. Es igualmente sorprendente la ausencia de datos del Inventario rápido de Sintomatología Depresiva de 16 puntos realizado por el médico, del cual se informa que fue llevado a cabo por los coordinadores de investigación clínica en cada visita a la consulta, para evaluar los síntomas experimentados durante la semana previa. Si bien constituye asimismo un resultado secundario no ciego, hubiera sido altamente

informativo comparar la autoevaluación hecha por pacientes con la evaluación hecha por el médico en la misma visita.

Por último, el doctor Maurizio Fava, uno de los coautores del informe original del STAR*D, envió una referencia adicional para ser incluida junto a su comentario⁹. El texto es una carta al editor publicada en *World Psychiatry* en febrero de 2024 que re-analizaba los resultados del STAR*D de 2006. Los autores utilizaron “la probabilidad inversa del método ponderado con datos censurados de Kaplan-Meier” y concluyeron que la remisión acumulada “en el artículo STAR*D original” era del 87,5%, en lugar del 67% que se informó originalmente. Incluyo esta referencia final como un ejemplo de por qué los datos de la variable principal especificada previamente es lo más significativo en cualquier ensayo clínico y, de hecho, lo primordial.

Dejaré que el lector saque sus propias conclusiones. Agradecemos los comentarios y las opiniones para seguir explorando este controvertido informe resumido del STAR*D.

Referencias

1. Miller JJ. STAR*D dethroned? *Psychiatric Times*. 2023;40(12).
2. Pigott HE, Kim T, Xu C, et al. What are the treatment remission, response and extent of improvement rates after up to four trials of antidepressant therapies in real-world depressed patients? A reanalysis of the STAR*D study's patient-level data with fidelity to the original research protocol. *BMJ Open*. 2023;13(7):e063095.
3. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. *Am J Psychiatry*. 2006;163(11):1905-1917.
4. Rush AJ, Fava M, Wisniewski SR, et al; STAR*D Investigators Group. Sequenced treatment alternatives to relieve depression (STAR*D): rationale and design. *Control Clin Trials*. 2004;25(1):119-142.
5. Trivedi MH, Rush AJ, Wisniewski SR, et al; STAR*D Study Team. Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR*D: implications for clinical practice. *Am J Psychiatry*. 2006;163(1):28-40.
6. Fava M, Rush AJ, Wisniewski SR, et al. A comparison of mirtazapine and nortriptyline following two consecutive failed medication treatments for depressed outpatients: a STAR*D report. *Am J Psychiatry*. 2006;163(7):1161-1172.
7. Nierenberg AA, Fava M, Trivedi MH, et al. A comparison of lithium and T(3) augmentation following two failed medication treatments for depression: a STAR*D report. *Am J Psychiatry*. 2006;163(9):1519-1530; quiz 1665.
8. McGrath PJ, Stewart JW, Fava M, et al. Tranylcypromine versus venlafaxine plus mirtazapine following three failed antidepressant medication trials for depression: a STAR*D report. *Am J Psychiatry*. 2006;163(9):1531-1541.
9. Sakurai H, Noma H, Watanabe K, et al. Cumulative remission rate after sequential treatments in depression: reappraisal of the STAR*D trial data. *World Psychiatry*. 2024;23(1):156-157.

La IA en la psiquiatría. Cambios en el escenario de la asistencia en salud mental

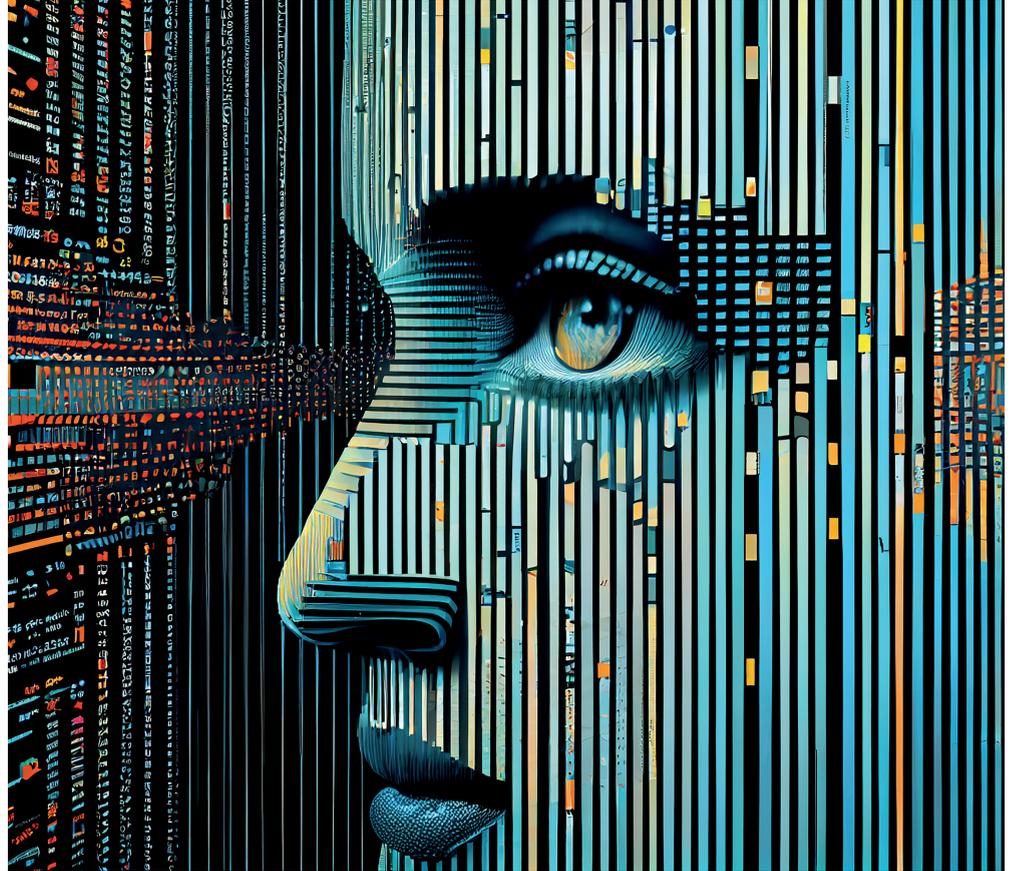
Michael Asbach, doctor en ciencias médicas, asistente médico certificado (PA-C); Rachel Menon, asistente médica certificada (PA-C); Matthew Long, estudiante de asistente médico (PA-S).

Los sistemas informáticos que realizan tareas que usualmente requieren inteligencia humana son conocidos como inteligencia artificial (IA). Estas tareas pueden incluir la solución de problemas, entender un lenguaje escrito o hablado, aprender de la experiencia previa y hasta la toma de decisiones. Los modelos de lenguaje de gran tamaño (*Large Language Models*, LLM, por sus siglas en inglés) son un tipo de IA diseñado especialmente para entender y generar el lenguaje natural. A estos modelos se les entrena de antemano con gran cantidad de diversos textos, lo que les permite llevar a cabo tareas relacionadas con el lenguaje, como traducir, resumir, responder preguntas y completar textos. Una vez recibida una instrucción, o el contexto apropiado, los LLM pueden generar respuestas similares a las humanas, coherentes y fluidas.

El transformador generador pre-entrenado (*Generative Pretrained Transformer*, GPT, por sus siglas en inglés) es un LLM desarrollado por la empresa OpenAI. Los modelos han ido mejorando rápidamente desde que OpenAI lanzó el GPT-1 en 2018, logrando una mayor cohesión y un razonamiento complejo mejorado. Los parámetros de conocimiento del modelo han crecido desde 110 millones (del GPT-1 en 2018) a 175.000 millones (del GPT-3 en 2020)^{1,2}. Lanzado el 14 de marzo de 2023, el GPT-4 es el más reciente modelo de la serie GPT de OpenAI; se cree que ha sido pre-entrenado con más de 1 billón de parámetros. Cuenta con un razonamiento más avanzado y una mayor capacidad para trabajar con instrucciones más complejas, además de que tiene un 40% más de probabilidades de proporcionar una respuesta basada en hechos reales en comparación con el GPT-3³. Las limitaciones del GPT, sin embargo, son que puede ofrecer respuestas sesgadas, inapropiadas y erróneas.

El potencial revolucionario de la IA y los modelos generadores de lenguaje

Un informe de 2023 de McKinsey & Company estimó que el impacto de la IA generadora sobre la productividad podría llegar a un total anual de entre 2,6 y 4,4 billones de dólares⁴. Los LLM poseen el potencial de transformar numerosas industrias. Desde la automatización y la personalización de la atención al cliente en comercio electrónico (*e-commerce*) hasta la posibilidad de analizar y resumir



grandes cantidades de texto legal, las aplicaciones para mejorar la productividad son extraordinarias (Tabla 1)⁵.

Aplicaciones en psiquiatría

Al igual que en muchas industrias y diversas especialidades médicas, la aplicación de IA y de los LLM en psiquiatría podrían transformar la forma en que los pacientes y profesionales reciben y proporcionan, respectivamente, asistencia médica. A pesar de haber sido pre-entrenado con información general, el ChatGPT es capaz de realizar correctamente muchas tareas médicas y de asistencia sanitaria⁶. Los médicos de salud mental podrían recurrir a la IA y a las herramientas de los LLM para que les ayuden a reducir la carga administrativa y ofrecerles asistencia en decisiones clínicas. Los pacientes podrían beneficiarse de estas herramientas en campos como la educación, el autocuidado y la comunicación con su equipo de cuidadores, entre otras cosas.

La industria se muestra optimista respecto a sus aplicaciones, ya que algunos estudios han demostrado que los modelos podrían ofrecer apoyo a las decisiones clínicas con gran precisión. Los modelos de aprendizaje profundo han demostrado una alta exactitud a la hora de pronosticar un trastorno mental y su gravedad⁷. Según un estudio realizado sobre 36 historias médicas, el ChatGPT logró un diagnóstico mental correcto en el 76,9% (IC95, 67,8%-86,1%) de los casos⁸. Es importante señalar, sin embargo, que este estudio

fue llevado a cabo en un entorno experimental con una muestra pequeña de casos. Estos ejemplos tal vez no reflejen cabalmente la situación de un paciente en la vida real, o el texto que un usuario naturalmente introduciría al usar un bot de chateo.

Numerosas organizaciones están liderando la aplicación de ChatGPT, pero aún falta por comprobar cómo se comportaría en un entorno clínico real^{6,9}. No obstante, el uso clínico de la IA en el mundo real no está libre de controversia. Una poco conocida aplicación de salud mental se hizo viral cuando reemplazó las respuestas proporcionadas por seres humanos por las generadas por IA sin avisar a los pacientes¹⁰. Las capacidades de la tecnología están evolucionando rápidamente, y su utilización y los aspectos éticos de su uso deben darse prisa para alcanzarla. Y si bien la mejora de cada modelo aumenta la exactitud y disminuye las respuestas incorrectas e inventadas, aún persisten grandes limitaciones y preocupaciones en torno a la herramienta¹¹.

Limitaciones clave de los modelos de generación de lenguaje

A pesar del entusiasmo respecto al potencial impacto de la IA sobre la psiquiatría, la industria se ha mostrado cautelosa y ha sido lenta a la hora de desarrollar la tecnología dadas sus limitaciones. Si bien existen varias potenciales limitaciones, las preocupaciones más frecuentes afectan a la precisión, la calidad y la transparencia de los datos utilizados en el

entrenamiento, así como los resultados inventados (alucinaciones) y los sesgos.

La precisión diagnóstica puede ser alta en estudios con clichés clínicos, aunque estas tasas positivas disminuyen cuando la complejidad de los casos aumenta. Los hallazgos de un estudio de clichés clínicos mostraron que el ChatGPT-4 tuvo una eficacia del 100% a la hora de seleccionar entre los tres principales diagnósticos sugeridos para los casos más comunes, mientras que los médicos diagnosticaban correctamente el 90% de las veces entre las dos sugerencias principales, pero no llegaban al 100% en situaciones con hasta 10 propuestas. Para casos más complicados, solo el 40% fueron acertados con el primer diagnóstico sugerido, mientras que se requirieron al menos ocho sugerencias para llegar a una precisión del 90%. Los médicos, por su parte, rozaron el 50% de eficiencia con los dos diagnósticos propuestos en primer lugar¹².

Lograr transparencia, calidad y un entrenamiento con datos actualizados es aún un desafío. El ChatGPT fue entrenado con un gran volumen de datos de texto, procedente principalmente de páginas web y libros². Si el modelo GPT no es capaz de diferenciar entre evidencia de alta y baja calidad, esto puede llevar a resultados incorrectos o erróneos. Al tener miles de millones de parámetros, el re-entrenamiento de los modelos requiere desarrollos informáticos intensivos que son caros¹¹. Para su entrenamiento, el ChatGPT-3.5 (la versión gratuita actualmente disponible para el público general) emplea datos de hasta septiembre de 2021, y no puede acceder ni utilizar datos o eventos en tiempo real posteriores a esa fecha¹⁴.

Los LLM pueden generar resultados absurdos que son conocidos como "alucinaciones". Las alucinaciones son especialmente preocupantes en entornos médicos, dado que la información incorrecta puede tener consecuencias sobre la morbilidad y mortalidad. Un estudio reveló que el ChatGPT construyó referencias falsas dentro de un trabajo de investigación¹⁵. En otro estudio, en el cual le pedían que respondiera a una consulta clínica respecto a la viabilidad, seguridad y efectividad de un desfibrilador automático implantable, el ChatGPT hizo referencias a dos estudios distintos que no existían¹⁶. Es posible que el ChatGPT también tenga "alucinaciones" sobre conocimientos médicos o deducciones matemáticas¹¹.

Los sesgos de los datos de entrenamiento (como aquellos que se refieren al género, la etnicidad y la cultura) son los que llevan a que el ChatGPT sea capaz de generar contenido estereotipado y con prejuicios^{2,17}. Durante su lanzamiento inicial, cuando se le pidió que identificase quién podría ser un buen científico, según la etnicidad y el género, el ChatGPT respondió "un hombre blanco", y ofreció respuestas negativas para todos los otros subgrupos¹⁸.

Reducción de las limitaciones con los GPT personalizados

En noviembre de 2023, OpenAI introdujo los GPT personalizados como una poderosa nueva

TABLA 1

Potenciales aplicaciones de los modelos generadores de lenguaje en distintas industrias y campos⁵

CAMPO	POTENCIALES APLICACIONES
Atención al cliente	Responder a consultas, resolver problemas, gestionar la devolución de productos y dirigir los clientes al empleado apropiado.
Creación de contenidos	Generar contenidos creativos o ideas, incluyendo artículos, textos para marketing y redes sociales.
Educación	Ofrecer enseñanza personalizada mediante la generación de contenido educativo interactivo, respondiendo a las preguntas de los alumnos, y proporcionar una valoración instantánea de tareas asignadas.
Finanzas	Realizar análisis financieros y automatizar la extracción de conclusiones de informes financieros, artículos periodísticos y datos de mercado.
Videojuegos	Crear narrativas de videojuegos dinámicas y que ofrezcan respuestas, generar diálogos y adaptar tramas basadas en las interacciones de los jugadores.
Salud	Proporcionar asistencia en la toma de decisiones clínicas, <i>triage</i> , traducción y actividades de apoyo clínicas (por ejemplo, redacción de informes de alta de pacientes); así como apoyo en la educación y participación del paciente, el reclutamiento de participantes para ensayos clínicos, la educación médica, la redacción de textos médicos, el descubrimiento y desarrollo de medicamentos y la investigación médica.
Recursos humanos	Ayudar en la revisión de currículums, búsqueda de candidatos y proporcionar respuestas a preguntas relacionadas con temas de RRHH.
Derecho	Realizar y resumir hallazgos de investigación legal, escribir borradores de contratos y revisar documentos.
Investigación y análisis de datos	Revisar grandes cantidades de datos y contrastarlos para el reconocimiento de patrones.
Asistente personal virtual	Programar citas, mandar correos electrónicos y llevar a cabo diversas tareas administrativas.

funcionalidad de su producto más emblemático, el ChatGPT. El GPT personalizado permitía a los usuarios configurar los LLM conforme a sus parámetros específicos, mediante instrucciones proporcionadas con lenguaje habitual. Esta nueva funcionalidad permitía a los usuarios introducir conjuntos de datos y recursos y, a la vez, instruir al GPT personalizados sobre cuáles eran las referencias que debía usar para sus respuestas. En medicina, la IA se ha mostrado prometedora en su capacidad para responder correctamente a consultas médicas, pero los riesgos de alucinaciones y de respuestas incorrectas actualmente limitan que sea adoptada de forma amplia como una herramienta para la toma de decisiones médicas.

Los LLM no diferencian entre la validez de sus fuentes, sino que más bien configuran

la mejor respuesta en base a patrones de palabras. En medicina, se considera que una respuesta generada por una revista académica revisada por expertos es más confiable y de mayor calidad, así como muy diferente de la proveniente de un foro de internet. El creador del GPT personalizado está trabajando para corregir esta cuestión.

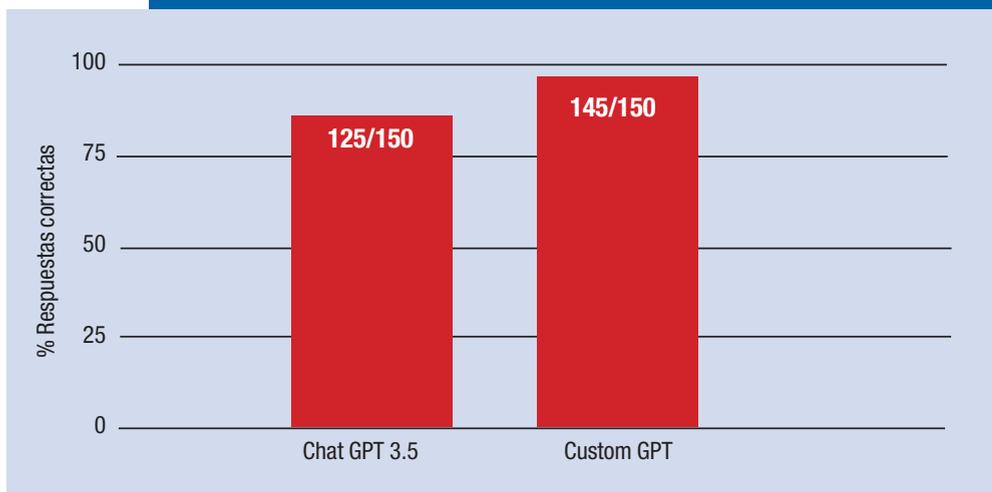
Métodos

El GPT personalizado Neuro Scholar de la plataforma ChatGPT de OpenAI fue creado para especializarse en neurociencia y psiquiatría. A Neuro Scholar se le instruyó que se comunicara con un estilo formal, que reflejara una postura académica y profesional apropiada para discutir temas complejos y basados en evidencia acerca de neurociencia y

TABLA 2 Datos introducidos y recursos de entrenamiento del GPT personalizado Neuro Scholar

- *DSM-5*
- *Primary Care Psychiatry*, Second Edition
- *Stahl's Essential Psychopharmacology: Prescriber's Guide*, 7th Edition
- *Memorable Psychopharmacology* by Jonathan Heldt, MD
- *The Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry*, 13th Edition
- *Goodman & Gilman's Manual of Pharmacology and Therapeutics*
- *Adams and Victor's Principles of Neurology*, 6th Edition
- *The Neuroscience of Clinical Psychiatry: The Pathophysiology of Behavior and Mental Illness*, Third Edition
- *The Ninja's Guide to PRITE 2022 Study Guide*, Loma Linda Department of Psychiatry, 15th Edition
- *Kaplan & Sadock's Synopsis of Psychiatry*, 12th Edition
- *Lange Q&A Psychiatry*, 10th Edition

FIGURA Resultados de ChatGPT-3.5 vs GPT personalizado Neuro Scholar en el examen del ABPN



psiquiatría. Se lo diseñó con el objetivo de realizar preguntas aclaratorias cuando fuera preciso, para asegurarse de que las respuestas fueran relevantes y correctas. Neuro Scholar busca ofrecer información amplia y basada en evidencia sobre temas de neurociencia y psiquiatría, adhiriéndose estrictamente a la literatura científica que se le introdujo en su colección de referencia. Al modelo también se le indicó que notificara al usuario si la respuesta a su consulta no se encontraba entre los recursos introducidos, y prevenirle si se usaba conocimiento de índole general (referencias que se encuentran fuera de los datos introducidos).

La colección de referencia de Neuro Scholar incluye libros de texto de referencia y otros recursos que abarcan una amplia gama de temas de neurociencia, psiquiatría y campos relacionados. Los recursos introducidos que se usaron para configurar este GPT personalizado están listados en la **tabla 2**. Para comprobar la precisión de Neuro Scholar, se eligió un examen estandarizado del Consejo Americano de Psiquiatría y Neurología (*American Board of Psychiatry and Neurology*, ABPN,

por sus siglas en inglés). El examen 1 de la *Tercera Edición del Manual de Revisión de la Preparación de Pruebas Psiquiátricas* tenía 150 preguntas. Neuro Scholar y ChatGPT-3.5 fueron sometidos a este examen.

Resultados

El ChatGPT-3.5 respondió correctamente 125 de las 150 preguntas, mientras que Neuro Scholar acertó 145 de las 150, es decir, presentó una eficacia del 96,67% (**Figura**). Las 5 preguntas que Neuro Scholar respondió incorrectamente están listadas en la **tabla 3**; el ChatGPT-3.5 también falló estas preguntas.

Discusión

En tan solo un año, la IA y los LLM han evolucionado rápidamente y están llegando a un punto de inflexión en cuanto a su viabilidad educativa y clínica. El experimento de prueba de concepto previamente mencionado demuestra que la IA generadora personalizada puede mejorar la precisión y reducir las alucinaciones mediante el control de los recursos que el modelo emplee. En medicina, las

alucinaciones de IA pueden tener consecuencias desastrosas. Los esfuerzos por mejorar la precisión de la IA también deben incluir intentos por eliminar las respuestas incorrectas.

Este experimento de prueba de concepto también pone sobre el tapete las cuestiones problemáticas respecto a la propiedad intelectual de los modelos de IA. El GPT personalizado Neuro Scholar se diseñó usando múltiples libros de referencia de psiquiatría adquiridos a través de proveedores secundarios. OpenAI recientemente anunció la creación de un acuerdo con la editorial Axel Springer¹⁹. Esta sociedad permitirá a OpenAI formalizar el uso de los contenidos de la editorial como fuentes generadoras para las respuestas. A medida que la IA siga evolucionando, se requerirán nuevas pautas respecto al uso de materiales bajo derecho de autor, tales como artículos de revistas especializadas, libros de texto y guías de referencia.

La programación con lenguaje común de los modelos personalizados de IA tiene muchas e interesantes implicaciones para el mundo de la psiquiatría. En el campo de la educación médica, los alumnos pueden dar instrucciones a la IA para obtener respuestas centradas sobre un concepto educativo específico. Como herramienta de apoyo clínico, los modelos de IA personalizados pueden ser configurados para ofrecer algoritmos que muestren todos los tratamientos disponibles para un determinado cuadro. Por último, la industria relacionada con la psiquiatría puede emplear estos modelos para ofrecer a los profesionales sanitarios información referida a sus productos, controlando los recursos específicos que se usan como referencia.

Conclusiones

La IA fue la novedad industrial con mayor potencial transformador de 2023, y seguirá evolucionando y modificando el campo de la medicina y la psiquiatría. Como médicos, es imperativo que entendamos el potencial de la IA en psiquiatría, pero que también seamos conscientes de sus limitaciones. La IA podría ayudar a la psiquiatría a abordar problemas crónicos, entre ellos la adherencia a las guías de tratamiento, limitaciones en el acceso a la asistencia y cuestiones relativas a la educación de diversas profesiones y entornos formativos.

Michael Asbach es un asistente médico en psiquiatría que trabaja como director asociado de psiquiatría intervencionista en el Instituto Neurológico DENT en Nueva York. **Rachel Me-non** es una investigadora independiente que actualmente trabaja en asesoría y desarrollo de productos médicos de IA. **Matthew Long** es estudiante de asistente médico en la Universidad Daemen, en Amherst, Nueva York.

Referencias

1. Cheng SW, Chang CW, Chang WJ, et al. The now and future of ChatGPT and GPT in psychiatry. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2023;77(11):592-596.
2. Brown TB, Mann B, Ryder N, et al. Language models are few-shot learners. *arXiv*. Preprint

TABLA 3 Preguntas que el GPT customizado Neuro Scholar respondió incorrectamente

PREGUNTAS	OPCIONES DE RESPUESTA
31. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones respecto del comienzo de la pubertad es incorrecta?	<ul style="list-style-type: none"> • La pubertad se desencadena por la maduración del eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal. • Las características sexuales primarias son aquellas relacionadas directamente con el coito y la reproducción. • La edad promedio del comienzo de la pubertad es de 11 años para niños y 13 para niñas. • Las niñas experimentan incrementos de altura y peso antes que los niños. • En varones adolescentes, los niveles de testosterona se correlacionan con la libido.
43. ¿Cuál de las siguientes formulaciones es incompatible con un diagnóstico de muerte cerebral?	<ul style="list-style-type: none"> • Ojos completamente abiertos. • Ausencia de reflejo corneal. • Presencia de reflejo oculoestibular. • Actividad espontánea vista en un electroencefalograma. • Pupilas fijas y dilatadas.
57. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones no es característica de la cefalea en racimo?	<ul style="list-style-type: none"> • Episodios cortos de 3 horas o menos. • Episodios durante el día. • Es más predominante entre hombres. • Dolor agudo e intenso en el área retroorbital. • Patrón cíclico de episodios, sobre todo en primavera y en otoño.
64. Un hombre joven ingresa en un hospital con debilitamiento muscular progresivo proximal, fatiga generalizada y un sarpullido rojo, sin picor, en la cara y el cuerpo, sobre todo en las rodillas y los codos. Su exploración debe constatar cuál de las siguientes enfermedades presenta:	<ul style="list-style-type: none"> • Carcinoma • Enfermedad cardiovascular • Sangrado intestinal • Fibrosis pulmonar • Ictus
101. Usted está dando clase a médicos residentes de psiquiatría de su primer año. Repasa algunas de las pruebas psicológicas con ellos y les describe su uso. Una persona muy sabionda de la primera fila le pregunta cuál de ellas tiene mayor fiabilidad. La respuesta correcta es:	<ul style="list-style-type: none"> • Escala Wechsler de inteligencia para adultos. • Test de apercepción temática. • Hacer que dibuje una persona. • Inventario multifásico de personalidad de Minnesota (MMPI, por sus siglas en inglés). • Pruebas proyectivas de personalidad.

posted online July 22, 2020. Accedido el 20 de diciembre de 2023. <https://arxiv.org/pdf/2005.14165.pdf>

3. GPT-4 is OpenAI's most advanced system, producing safer and more useful responses. OpenAI. Accedido el 15 de diciembre de 2023. <https://openai.com/gpt-4>

4. The economic potential of generative AI: the next productivity frontier. McKinsey Digital. June 14, 2023. Accedido el 30 de diciembre de 2023. <https://www.mckinsey.com/capabilities/mckinsey-digital/our-insights/the-economic-potential-of-generative-ai-the-next-productivity-frontier>

5. Sallam M. ChatGPT utility in healthcare education, research, and practice: systematic review on the promising perspectives and valid concerns. *Healthcare (Basel)*. 2023;11(6):887.

6. Li J, Dada A, Puladi B, et al. ChatGPT in healthcare: a taxonomy and systematic review. *medRxiv*. Preprint posted online March 30, 2023. Accedido el 30 de diciembre de 2023. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2023.03.30.23287899v1>

7. Allesøe RL, Thompson WK, Bybjerg-Grauholm J, et al. Deep learning for cross-diagnostic prediction of mental disorder diagnosis and prognosis using Danish nationwide register and genetic data. *JAMA Psychiatry*. 2023;80(2):146-155.

8. Rao A, Pang M, Kim J, et al. Assessing the utility of ChatGPT throughout the entire clinical

workflow: development and usability study. *J Med Internet Res*. 2023;25:e48659.

9. Diaz N. Six hospitals, health systems testing out ChatGPT. Becker's Health IT. June 2, 2023. Accedido el 30 de diciembre de 2023. <https://www.beckershospitalreview.com/innovation/4-hospitals-health-systems-testing-out-chatgpt.html>

10. Ingram D. A mental health tech company ran an AI experiment on real users: nothing's stopping apps from conducting more. NBC News. January 14, 2023. Accedido el 30 de diciembre de 2023. <https://www.nbcnews.com/tech/internet/chatgpt-ai-experiment-mental-health-tech-app-koko-rcna65110>

11. Wang Y, Visweswaran S, Kappor S, et al. ChatGPT, enhanced with clinical practice guidelines, is a superior decision support tool. ResearchGate. Preprint posted online August 13, 2023. Accedido el 30 de diciembre de 2023. https://www.researchgate.net/publication/373190004_ChatGPT_Enhanced_with_Clinical_Practice_Guidelines_is_a_Superior_Decision_Support_Tool

12. Mehnen L, Gruarin S, Vasileva M, Knapp B. ChatGPT as a medical doctor? a diagnostic accuracy study on common and rare diseases. ResearchGate. Preprint posted online April 26, 2023. Accedido el 15 de diciembre de 2023. https://www.researchgate.net/publication/370314255_

[ChatGPT_as_a_medical_doctor_A_diagnostic_accuracy_study_on_common_and_rare_diseases](#)

13. Mello MM, Guha N. ChatGPT and physicians' malpractice risk. *JAMA Health Forum*. 2023;4(5):e231938.

14. Models. OpenAI. Accedido el 30 de diciembre de 2023. <https://platform.openai.com/docs/models>

15. Alkaissi H, McFarlane SI. Artificial hallucinations in ChatGPT: implications in scientific writing. *Cureus*. 2023;15(2):e35179.

16. Siontis KC, Attia ZI, Asirvatham SJ, Friedman PA. ChatGPT hallucinating: can it get any more humanlike? *Eur Heart J*. 2024;45(5):321-323.

17. Ray PP. ChatGPT: a comprehensive review on background, applications, key challenges, bias, ethics, limitations and future scope. *Internet of Things and Cyber-Physical Systems*. 2023;3(1):121-154.

18. Singh S, Ramakrishnan N. Is ChatGPT biased? a review. ResearchGate. Preprint posted online April 2023. Accedido el 30 de diciembre de 2023. https://www.researchgate.net/publication/369899967_Is_ChatGPT_Biased_A_Review

19. Partnership with Axel Springer to deepen beneficial use of AI in journalism. OpenAI. December 13, 2023. Accedido el 30 de diciembre de 2023. <https://openai.com/blog/axel-springer-partnership>.



Venlafaxina, RECOMENDADO
por varias guías de práctica clínica como:

1ª LÍNEA EN EL TRATAMIENTO DE LA DEPRESIÓN MAYOR¹⁻⁴



Comprimidos osmóticos con tecnología OROS® Push-Pull⁵

Azul marino combina con todo



Tianeptina sódica
zinosal
12,5 mg comprimidos recubiertos con película EFG

El objetivo de la **combinación de antidepresivos** es combinar dos o más mecanismos de acción en un intento de obtener una **sinergia** o una mayor **tolerabilidad**⁶



Mecanismo de acción glutamatérgico⁷

ANTIDEPRESIVO⁷

EFFECTO ANSIOLÍTICO⁷

EFFECTO EN TRASTORNOS SOMÁTICOS⁷



1. Ficha Técnica de VENLABRAIN retard 75 mg, VENLABRAIN retard 150 mg, VENLABRAIN retard 225 mg, VENLABRAIN retard 300 mg. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>. Fecha de acceso: Enero 2024. Presentaciones y Precio: Venlabrain Retard 75 mg comprimidos de liberación prolongada - 30 comprimidos: PVP 9,22€; PVP IVA 9,59€. Venlabrain Retard 150 mg comprimidos de liberación prolongada - 30 comprimidos: PVP 18,42€; PVP IVA 19,15€. Venlabrain Retard 225 mg comprimidos de liberación prolongada - 30 comprimidos: PVP 27,63€; PVP IVA 28,74€. Venlabrain Retard 300 mg comprimidos de liberación prolongada - 30 comprimidos: PVP 36,84€; PVP IVA 38,31€. REGIMEN DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN. Con receta médica. Reembolsado por el SNS. 2. Gelenberg AJ et al. Practice Guideline for the Treatment of Patients With Major Depressive Disorder, 3rd ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2010. 3. Kennedy SH et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 clinical guidelines for the management of adults with major depressive disorder: section 3. Pharmacological treatments. Can J Psychiatry. 2016;61:540-560. 4. McIntyre RS et al. Florida Best Practice Psychotherapeutic Medication Guidelines for adults with major depressive disorder. J Clin Psychiatry. 2017;78:703-713. 5. Prason P, et al. Push-Pull Osmotic Tablets - An Overview with Its Commercial Significance. RJPBCS. 2014;5(3):12-25. 6. Moret C. Combination/augmentation strategies for improving the treatment of depression. Neuropsychiatr Dis Treat. 2005 Dec;1(4):301-9. 7. Ficha técnica de Zinosal. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>. Fecha de acceso: Enero 2024. PRESENTACIÓN Y PRECIO: ZINOSAL 12,5 mg comprimidos recubiertos con película E.F.G - 90 comprimidos: PVP 21,62€; PVP IVA 22,48€. 12. REGIMEN DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN. Con receta médica. Reembolsado por el SNS.



Ficha Técnica
Venlabrain retard
75mg-150mg-225mg



Ficha Técnica
Venlabrain retard
300mg



Ficha Técnica
Zinosal