

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-aspartico (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 antidepresiva. 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 antidepresivo.

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 antidepresiva 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) 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 antidepresivos 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 antidepresivo habitual, podría convertirse en el tercer antidepresivo con un mecanismo basado en un antagonista del receptor de NMDA. En el estudio de fase 2a, la esmetadona se administró conjuntamente con un antidepresivo 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 antidepresivos 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 antidepresiva 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
• 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	• Migraña • Cefalea en racimo • Depresión y ansiedad de pacientes con enfermedad de Parkinson • Trastornos neurológicos funcionales • Dolor de miembro fantasma
	DOLOR
	• Dolor crónico • Dolor crónico lumbar • Fibromialgia
	TRASTORNOS RELACIONADOS CON EL CÁNCER
TRASTORNOS POR ABUSO DE SUSTANCIAS • 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	• Terapia de grupo para pacientes con cáncer • Ansiedad en pacientes con cáncer avanzado • Dolor por cáncer • Angustia en cuidados paliativos

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 dexmetilfenidato (Azstarys) en 2021 por parte de la FDA ha proporcionado una nueva formulación que combina el profármaco serdexmetilfenidato con dexmetilfenidato¹⁶.

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 norepinefrina (IRNA) (atomoxetina [Strattera]

y viloxazina de liberación prolongada [Qel-bree]). 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. [https://neumora-tx.com/news/neumora-therapeutics-announces-](https://neumora-tx.com/news/neumora-therapeutics-announces-initiation-of-phase-3-clinical-program-for-navacaprant-nmra-140-in-major-depressive-disorder/)

- initiation-of-phase-3-clinical-program-for-navacaprant-nmra-140-in-major-depressive-disorder/
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.