



NUEVOS FÁRMACOS EN PSIQUIATRÍA



Manrique Sauma Montes de Oca*

REVISIÓN
BIBLIOGRÁFICA

Resumen

En las últimas décadas, la psicofarmacología había mostrado pocos avances en comparación con otras áreas médicas, pero en los últimos diez años la FDA ha aprobado fármacos con mecanismos novedosos para la psiquiatría. Se realiza una revisión sobre la xanomelina/trospio, brexanolona, zuranolona, daridorexant y bupropion, los cuales son cinco moléculas aprobadas en los últimos años para el uso en psiquiatría. Estos fármacos representan un cambio importante al introducir nuevos mecanismos de acción a los tradicionalmente utilizados en el tratamiento psiquiátrico.

Palabras claves: Xanomelina/trospio, brexanolona, zuranolona, daridorexant, bupropion.

Abstract

In recent decades, psychopharmacology had shown little progress compared to other medical fields; however, in the last ten years, the FDA has approved drugs with novel mechanisms of action for psychiatry. This review covers xanomeline/trospium, brexanolone, zuranolone, daridorexant, and bupropion, which are five molecules approved in recent years for psychiatric use. These drugs represent a significant shift by introducing new mechanisms of action compared to those traditionally used in psychiatric treatment.

Keywords: Xanomeline trospium, brexanolone, zuranolone, daridorexant, bupropion.

*Médico General. Residente de Psiquiatría. UCR-CENDEISSS. Email. manriquesauma@gmail.com



Introducción

Tras la serendipia de la clorpromazina en 1950, en donde se descubrió por primera vez el bloqueo dopaminérgico y su función clínica en psiquiatría, el campo de la psicofarmacología tuvo un gran auge durante los años 60 y 70. Sin embargo, posteriormente hubo un estancamiento en general en este campo, en donde se realizaron ligeras variaciones de los mismos mecanismos de acción. Mientras que en oncología y en cardiopatías son frecuentes los hallazgos novedosos, en psiquiatría se siguen utilizando los mismos mecanismos de acción descubiertos hace más de medio siglo.

Durante los últimos años, esto ha ido cambiando, pues se ha tratado de innovar en el campo de la psicofarmacología, hasta el punto en que, en los últimos diez años, se han aprobado medicamentos con nuevos mecanismos de acción, desde la esketamina, hasta más recientemente el Cobenfy (xanomelina y cloruro de trospio). En el presente artículo se exponen algunos de los fármacos novedosos que han sido aprobado por la FDA para uso en psiquiatría en los últimos diez años.

Xanomelina y trospio

La xanomelina administrada con trospio (comercializada como Cobenfy) es un fármaco novedoso, único en su clase para el tratamiento de la esquizofrenia que fue aprobado por la FDA en el 2024 (FDA, 2024).

Su gran diferenciador es su mecanismo de acción distinto a los clásicamente utilizados en psicosis, pues combina la xanomelina, un agonista muscarínico, con trospio, un antagonista muscarínico periférico. (Hasan et Abid, 2024).

Previamente, la xanomelina ha sido investigada principalmente para la Enfermedad de Alzheimer, demostrando efectividad en la modulación de receptores muscarínicos en el cerebro, particularmente los M1 y M4, los cuales juegan un papel en la regulación de síntomas cognitivos y psicóticos. Por otro lado, el trospio, sirve como un antagonista periférico para reducir los efectos indeseados de la xanomelina a nivel sistémico sin comprometer la función a nivel central. (Hasan et Abid, 2024).

La aprobación de la FDA se basó principalmente en el estudio EMERGENT, particularmente su última fase, el EMERGENT-3 el cual fue un ensayo fase III, doble ciego, multicéntrico, controlado con placebo en donde se evaluó la eficacia de xanomelina-trospio contra placebo durante cinco semanas. Se utilizó el fármaco en pacientes de 18 centros de Estados Unidos y 12 centros de Ucrania entre el 2021 y el 2022 e incluyó a personas adultas entre los 18 y 65 años con diagnóstico de esquizofrenia basado en los criterios diagnósticos del DSM-V y confirmado por el MINI. Se tomó un PANSS basal y como criterio de inclusión, la puntuación total debía estar entre 80 y 120. Se excluyeron pacientes con algún



otro trastorno psiquiátrico primario distinto a esquizofrenia. Con esta población, de manera aleatoria, a un grupo se le brindó el fármaco a probar y el otro se trató con placebo (control). Los resultados fueron claramente favorables para la xanomelina, puntuando con mejoría en la escala PANSS a nivel global, positiva y negativa. (Kaul et al, 2024)

En general, el fármaco fue bien tolerado, llegando a presentar efectos adversos intolerables en tan solo un 0,8%. Dentro de sus efectos adversos más frecuentes están náuseas, vómitos, dispepsia, constipación, vómitos e hipertensión arterial; en menor medida, retención urinaria, aumento de frecuencia cardíaca y reducción de los movimientos gastrointestinales. Además, el fármaco carga con riesgo de daño hepático y está contraindicado en personas con disfunción hepática y también en insuficiencia renal moderada o severa. A pesar de estos riesgos, el Cobenfy presenta una gran ventaja sobre el tratamiento tradicional de la esquizofrenia, pues no presenta aumento de peso ni síntomas extrapiramidales. (Kaul et al, 2024)

Brexanolona

La brexanolona es una formulación parenteral de la alopregnanolona. La alopregnanolona es metabolito de la progesterona y un potente modulador alostérico positivo de los receptores GABA y sufre una caída abrupta de las concentraciones plasmáticas en el

postparto, lo que se ha visto que incrementa el riesgo de ansiedad y depresión. (Azhar Y et Din AU, 2023) La brexanolona es el primer fármaco aprobado por la FDA para el tratamiento de la depresión postparto. (FDA, 2019)

La brexanolona está indicada para la depresión postparto en adultos y requiere una administración restringida en un centro de atención médica y bajo estrecha supervisión. La brexanolona se administra en una infusión intravenosa continua durante un período de 60 horas, aproximadamente 2,5 días. Este medicamento tiene la particularidad con respecto a otros fármacos utilizados para tratar síntomas depresivos que tiene un inicio del efecto muy rápido, documentándose incluso una importante mejoría a las 12 horas de aplicado el medicamento. (Kanes et al, 2017)

En cuanto a los efectos adversos, los más comunes fueron mareo, presíncope, vértigo, sedación y somnolencia. Otros registrados fueron diarrea, xerostomía, dispepsia y flushing. La sedación excesiva es un efecto adverso que requiere atención particular y es por este motivo que requiere una monitorización continua y solo se debería administrar en un centro médico. (Kanes et al, 2017)

Zuranolona

La zuranolona fue el segundo fármaco aprobado por la FDA para el tratamiento de la depresión postparto y es un esteroide



neuroactivo que modula positivamente el receptor GABA. Su vía de administración es oral y se puede utilizar en monoterapia o en terapia combinada. Fue desarrollado como una mejora de la brexanolona, la cual se encuentra únicamente disponible en vía intravenosa, mientras que la zuranolona se puede administrar de manera oral una vez al día.

En un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, se observó que la zuranolona a una dosis de 50mg al día en depresión postparto mostró una reducción en la escala de depresión HAM-D comparado con placebo. Además, logró mayores tasas de remisión tras el tratamiento por 14 días, comparado con placebo.

Dentro de los efectos adversos descritos, destacan por frecuencia la somnolencia, mareas, diarrea y fatiga. Además, puede generar sedación excesiva y confusión.

Daridorexant

El daridorexant es un fármaco hipnótico aprobado para el tratamiento del insomnio por FDA. El mecanismo de acción es un antagonismo de los receptores de orexina. Al bloquear los receptores OX1R y OX2R, los cuales, al ser activados por los ligandos endógenos, orexina A y orexina B promueven la vigilia. La narcolepsia está asociada a una pérdida de neuronas orexígenas y es de ahí en donde nació el interés por esta molécula y el sueño. Al inhibirlos, se reduce la señal y facilita el inicio y mantenimiento del sueño,

sin efectos sedantes generalizados como las benzodiazepinas. (Jiang et al., 2023)

Dentro de las ventajas con respecto a otros hipnóticos, está que tiene un menor riesgo de dependencia y tolerancias, además de que no afecta la arquitectura del sueño. Dentro de sus efectos adversos más frecuentes se encuentra cefalea, fatiga, mareos, náuseas y somnolencia. (FDA, 2023)

Bupropion/dextrometorfano

Clásicamente, a nivel farmacológico, la depresión ha sido tratada con antidepresivos como los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina, inhibidores de la recaptura de serotonina y norepinefrina y antidepresivos atípicos como el bupropion y mirtazapina. Sin embargo, es sabido que estos medicamentos requieren un tiempo en semanas antes de que inicie la respuesta al tratamiento. De ahí que se haya explorado otras opciones para el tratamiento de la depresión.

El dextrometorfano, tradicionalmente utilizado como antitusivo, ha mostrado un potencial efecto antidepresivo, teóricamente asociado a su antagonismo no competitivo sobre los receptores glutamatérgicos NMDA. En 2019, la FDA aprobó *Auvelity*, combinación de dextrometorfano y bupropion, La aprobación se basó en estudios clínicos que compararon la eficacia de la combinación frente al bupropion solo, encontrando una reducción significativamente mayor y más rápida en la



puntuación de la escala MADRS en el grupo tratado con la combinación. (McCarthy et al., 2023; Tabuteau et al., 2022).

En esta formulación, el bupropion inhibe el citocromo CYP2D6, responsable del metabolismo del dextrometorfano, potenciando así su acción. Los efectos adversos incluyen los compartidos con otros antidepresivos, como riesgo de viraje maniaco/hipomaniaco y aumento del riesgo suicida, especialmente en población infantojuvenil, así como convulsiones, hipertensión arterial, mareo, xerostomía, disminución del apetito y ansiedad. Está contraindicado en casos de trastornos convulsivos, bulimia o anorexia nerviosa, y en la interrupción brusca de alcohol, benzodiacepinas, barbitúricos o fármacos antiepilépticos, así como con el uso concomitante de IMAO (McCarthy et al., 2023; Tabuteau et al., 2022).

Conclusiones

Tras décadas de estancamiento en los mecanismos de acción, la psiquiatría está experimentando una etapa de innovación con fármacos aprobados por la FDA que introducen dianas terapéuticas distintas a las clásicas. Uno de estos medicamentos es la xanomelina en conjunto con trospio, un mecanismo novedoso para el tratamiento de la esquizofrenia, pues es el único en su clase y distinto a los dopaminérgicos clásicamente utilizados. La brexanolona y la zuranolona son los dos primeros

medicamentos aprobados por la FDA para la depresión postparto tiene la excepcionalidad en psiquiatría en que mejoran los síntomas depresivos en poco tiempo, comparado con los antidepresivos tradicionales. Otro medicamento reciente, el daridorexante, utiliza un mecanismo de acción asociado al sistema orexígeno para tratar el insomnio. También, el dextrometorfano/bupropion ha sido otro medicamento recientemente aprobado por la FDA para uso en psiquiatría, ampliando el uso del dextrometorfano en la disciplina. Estas innovaciones no solo diversifican el arsenal terapéutico, sino que permite investigar aún más sobre la fisiopatología de los trastornos psiquiátricos al alumbrar hacia nuevos mecanismos implicados en los trastornos psiquiátricos.

Referencias Bibliográficas

1. Azhar, Y., & Din, A. U. (2025). Brexanolone. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541054/>
2. Deligiannidis, K. M., Meltzer-Brody, S., Maximos, B., Peeper, E. Q., Freeman, M., Lasser, R., ... & Doherty, J. (2023). Zuranolone for the treatment of postpartum depression. *American Journal of Psychiatry*, 180(9), 668–675. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2023.23020210>



3. Hasan, A. H., & Abid, M. A. (2024). Cobenfy (xanomeline-trospium chloride): A new frontier in schizophrenia management. *Cureus*, 16(10), e32754. <https://doi.org/10.7759/cureus.32754>
4. Jiang, F., Li, H., Chen, Y., Lu, H., Ni, J., & Chen, G. (2023). Daridorexant for the treatment of insomnia disorder: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine*, 102(7), e32754. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000032754>
5. Kanes, S. J., Colquhoun, H., Doherty, J., Raines, S., Hoffmann, E., Rubinow, D. R., & Meltzer-Brody, S. (2017). Open-label, proof-of-concept study of brexanolone in the treatment of severe postpartum depression. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*, 32(2), e2576. <https://doi.org/10.1002/hup.2576>
6. Kaul, I., Sawchak, S., Walling, D. P., Tamminga, C. A., Breier, A., Zhu, H., ... & Brannan, S. K. (2024). Efficacy and safety of xanomeline-trospium chloride in schizophrenia: A randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry*, 81(8), 749–756. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2024.0367>
7. Markham, A. (2022). Daridorexant: First approval. *Drugs*, 82(5), 601–607. <https://doi.org/10.1007/s11096-022-01366-1>
8. McCarthy, B., Bunn, H., Santalucia, M., Wilmouth, C., Muzyk, A., & Smith, C. M. (2023). Dextromethorphan-bupropion (Auvelity) for the treatment of major depressive disorder. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*, 21(4), 609. <https://doi.org/10.9758/cpn.2023.21.4.609>
9. Tabuteau, H., Jones, A., Anderson, A., Jacobson, M., & Iosifescu, D. V. (2022). Effect of AXS-05 (dextromethorphan-bupropion) in major depressive disorder: A randomized double-blind controlled trial. *American Journal of Psychiatry*, 179(7), 490–499. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2022.22020210>
10. U.S. Food and Drug Administration. (2019). *ZULRESSO™ (brexanolone) injection, for intravenous use*. Sage Therapeutics, Inc.
11. U.S. Food and Drug Administration. (2023). *ZURZUVA™ (zuranolone) capsules, for oral use*. Biogen Inc.
12. U.S. Food and Drug Administration. (2024). *Cobenfy™ (xanomeline and trospium chloride) capsules, for oral use: Highlights of prescribing information*. Bristol-Myers Squibb Company.