

Brexpiprazol en esquizofrenia

Carlos Fernández Moriano

Editor científico y coordinador de Panorama Actual del Medicamento. Email: cfmoriano@redfarma.org.

Resumen

Brexpiprazol es un nuevo antipsicótico atípico cuyo mecanismo de acción no ha sido completamente dilucidado, pero se cree que su potencial terapéutico se basa en su actividad moduladora en los sistemas de serotonina y dopamina: se ha descrito que actúa como agonista parcial en los receptores serotoninérgicos 5-HT_{1A} y en los dopaminérgicos D₂ (y D₃) y también con cierta actividad antagonista en los receptores 5-HT_{2A} de serotonina y en los receptores $\alpha_{1B/2C}$ de noradrenalina. Con base en ese mecanismo, el medicamento se ha autorizado con indicación en el tratamiento diario por vía oral de la esquizofrenia en pacientes adultos.

La demostración de eficacia se restringe a su superioridad sobre placebo en el abordaje de los síntomas de la esquizofrenia a corto plazo y en la reducción de las recaídas a largo plazo (durante periodos de al menos 1 año de terapia). Los resultados de 4 ensayos con mes y medio de tratamiento apuntan a que el fármaco ejerce una eficacia superior a placebo en la sintomatología de la enfermedad, aunque con variabilidad entre dosis y estudios: se vieron reducciones medias en el entorno de los 20 puntos para la escala PANSS, que suponen una diferencia frente a placebo que mayoritariamente oscila entre -5 y -9 puntos, aunque algunos estudios no revelaron significación estadística para alguno de los niveles de dosis entre 2 y 4 mg/día. Con su uso a largo plazo sí se confirmó de manera consistente que el tratamiento durante al menos 1 año reduce en un 71 % en el riesgo de recaídas frente a placebo ($p < 0,0001$), con una mediana de tiempo hasta la recaída que asciende hasta casi los 6 meses (vs. < 4 meses con placebo). Sin embargo, la alta respuesta al placebo en los ensayos clínicos sugiere que la esquizo-

Fernández Moriano C. Brexpiprazol (Rxulti®) en esquizofrenia. Panorama Actual Med. 2024; 48(475): 772-783

frenia que presentan los pacientes es de baja-moderada intensidad, y plantea incertidumbres sobre la eficacia del fármaco en esquizofrenia de mayor intensidad.

En términos de seguridad, el perfil toxicológico del nuevo fármaco se encuentra en línea con lo ya conocido para otros antipsicóticos atípicos, con una buena tolerabilidad general del tratamiento, que se asocia a una incidencia de eventos adversos similar a placebo tanto en periodos cortos como más largos de uso (en torno al 60 %). La mayoría de las reacciones adversas son leves o moderadas en severidad, siendo las más frecuentes (< 10 %) de las relacionadas con el fármaco las siguientes: cefalea, insomnio, empeoramiento de la esquizofrenia, agitación y trastornos gastrointestinales, como estreñimiento o vómitos. A diferencia de otros antipsicóticos, no se han visto casos de citopenias, aunque se debe valorar clínicamente esa posibilidad.

Brexpiprazol es un nuevo fármaco químicamente muy próximo a aripiprazol cuyo mecanismo de acción no comporta una innovación rompedora respecto al perfil de otros antipsicóticos atípicos. *A priori*, es una terapia diaria por vía oral que, sin ventajas sustanciales en términos de eficacia o seguridad frente a otras similares ya disponibles, no supone tampoco una mejora en términos de adherencia (uno de los principales hándicaps de la terapéutica antipsicótica, pues más del 60 % de los pacientes no cumple bien la pauta prescrita pasados varios años), existiendo actualmente tratamientos inyectables de liberación prolongada que permiten espaciar sustancialmente las dosis. No representa, pues, un avance demasiado notable en el abordaje de los pacientes con esquizofrenia.

Aspectos fisiopatológicos

La **esquizofrenia** es una enfermedad mental grave, persistente (crónica) y debilitante que puede tener una repercusión funcional drástica y forma parte de un amplio y diverso grupo de patologías mentales conocidas como *psicosis*, cuya característica básica es la presencia de diferencias cualitativas con la estructura normal del pensamiento (funciones mentales anormales y comportamiento disruptivo). Existe una gran variedad de presentaciones clínicas (y de severidad), pronósticas y de respuesta al tratamiento farmacológico, no existiendo ningún síntoma o signo patognomónico del trastorno, ya que la clínica puede cambiar conforme evoluciona la enfermedad.

El **diagnóstico** de la esquizofrenia, según los criterios del DSM-5 (última edición del *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*), viene definido por una alteración que persiste al menos 6 meses e incluye al menos 1 mes de la fase activa de al menos 2 de los siguientes *síntomas positivos* característicos: 1) ideas delirantes; 2) alucinaciones; 3) lenguaje desorganizado o incoherente; 4) comportamiento catatónico o gravemente desorganizado; y 5) *síntomas negativos* (aplanamiento afectivo, alogia, abulia y dificultades de atención, entre otros). Ni las alucinaciones ni los delirios son imprescindibles para el diagnóstico de la esquizofrenia, ya que los pacientes pueden cumplir los criterios diagnósticos si solo presentan los tres últimos síntomas. Además, debe existir una disfunción social/ocupacional durante una parte significativa del tiempo desde el inicio de la alteración. Otros síntomas clínicos que también pueden estar presentes son el déficit de funcionamiento cognitivo (déficit de atención y memoria) y las alteraciones del estado de ánimo (depresión, desesperanza, ansiedad, agitación, pensamientos suicidas, etc.).

Según se ha sugerido, los síntomas de la esquizofrenia se dividen clásicamente en: a) **positivos**, que implican una distorsión o exageración de las funciones mentales normales e incluirían las distorsiones del pensamiento inferencial (delirios) o de la percepción (alucinaciones), el lenguaje desorganizado (pérdida de asociaciones) y el comportamiento gravemente desorganizado o catatónico; y b) **negativos**, que implican una disminución o pérdida de estas funciones relacionada con mecanismos neurales subyacentes y otros factores, entre los que destacan: aplanamiento afectivo, restricción de la productividad y fluidez del pensamiento y el lenguaje (alogia), pérdida de la motivación o inicio de un comportamiento dirigido a un fin (abulia), pérdida de la capacidad para disfrutar (anhedonia), déficit de atención y otras alteraciones cognitivas. Hasta dos tercios de pacientes con esquizofrenia pueden presentar síntomas negativos en el curso de su enfermedad, pero mayoritariamente el diagnóstico y el tratamiento se relacionan con los síntomas positivos.

Desde el punto de vista epidemiológico, la prevalencia de la esquizofrenia es importante, del orden del 0,45 % de la población y con escasas variaciones entre países, sin diferencias entre hombres y mujeres. Su incidencia anual está alrededor de 15 casos/100 000 habitantes, y el riesgo de desarrollar la enfermedad durante la vida en la población general es del 0,7 %. En estudios realizados en España en la década pasada se estimó una prevalencia de 3,0 casos por 1000 habitantes/año en varones y 2,86 en mujeres (Ayuso-Mateos *et al.*, 2006). Según la Organización Mundial de la Salud existen entre 24 y 25 millones de personas con esquizofrenia en el mundo, con tasas de prevalencia que parecen ser mayores en entornos urbanos que en áreas rurales.

La presentación de la enfermedad puede ocurrir a cualquier edad, aunque el comienzo de los síntomas suele aparecer entre los 15 y los 25 años en varones (con un segundo pico de incidencia alrededor de los 50 años) y entre los 20 y 30 años en mujeres; son raros los casos de aparición más allá de los 30 años o en edades prepuberales, si bien hay que subrayar que no es fácil determinar el comienzo del trastorno ya que inicialmente puede pasar desapercibido o aparecer con síntomas poco específicos o atípicos.

El **curso** suele ser cíclico en el 60 % de los casos, con múltiples episodios psicóticos y presencia de periodos de relativa estabilidad durante los que suelen evidenciarse diferentes niveles de deterioro (síntomas negativos, deterioro cognitivo, deterioro funcional); además, se ha descrito un curso progresivo sin periodos claros de remisión en un 30 % de los pacientes e incierto en el 10 % restante. El índice de recaídas anuales puede llegar al 40-50 %, por lo que su prevención se sitúa como uno de los objetivos terapéuticos prioritarios.

Sea como fuere, el patrón clínico de la enfermedad en los primeros 5 años generalmente define su curso a lo largo de la vida del paciente. En líneas generales, los pacientes con diagnóstico de esquizofrenia suelen presentar un alto grado de incapacidad y tienen una esperanza de vida 12-15 años menor en promedio respecto a la media de la población, motivado en parte por suicidios, si bien la razón principal del incremento en la mortalidad se ha atribuido al estilo de vida, al desarrollo prematuro de enfermedades cardiovasculares y a la mayor incidencia de trastornos metabólicos¹.

La heterogeneidad de los trastornos del espectro de la esquizofrenia y la gravedad de los síntomas puede predecir

1 La comorbilidad médica es mucho más frecuente en los pacientes con esquizofrenia que en la población general.

factores **pronósticos**, como los déficits cognitivos. El escaso conocimiento general del trastorno suele conllevar un retraso en el diagnóstico, que puede impedir un correcto tratamiento durante los primeros años tras el desarrollo del síndrome, en que suele producirse la mayor parte del deterioro. De igual modo, el resultado funcional final suele relacionarse con la funcionalidad previa a la aparición de los primeros síntomas y con una menor duración de la psicosis sin tratamiento. En general, la respuesta clínica es mejor entre las mujeres que entre los hombres. Por el contrario, el uso de sustancias adictivas (tabaco, mayoritariamente, pero también cannabis o cocaína) es la situación clínica que más frecuentemente acompaña a la esquizofrenia y se asocia con un peor pronóstico, peor rendimiento cognitivo y funcionalidad global y mayor involucración en actos violentos.

Se ha descrito que probablemente existe una contribución genética a la mayoría o todas las formas de esquizofrenia, y la probabilidad de que una persona la sufra está relacionada con la cercanía de parentesco de familiares afectados. No obstante, no se conoce con precisión la **etiopatogenia** de la enfermedad.

Se han puesto de manifiesto algunas anormalidades anatómicas cerebrales, tales como un agrandamiento de hasta un máximo del 20 % de los ventrículos (especialmente en los pacientes con predominio de los síntomas negativos), que sugiere que el volumen del tejido cerebral y de la materia gris cortical está reducido en un 5-10 % en estos pacientes². Además, los estudios de neuroimagen demuestran una activación asincrónica de la corteza prefrontal cerebral, que explicaría las alteraciones cognitivas de las perso-

nas con esquizofrenia; los síntomas afectivos y negativos involucran otras áreas del córtex prefrontal junto a la amígdala y el núcleo *accumbens*, que constituyen el sistema de procesamiento de emociones. Todo parece apuntar, pues, a la hipótesis del origen prenatal (congénito) de la esquizofrenia, ligado al desarrollo neurológico fetal, habiéndose confirmado epidemiológicamente una relación entre el desarrollo de la enfermedad y la exposición durante el embarazo –sobre todo en el 2º trimestre– a epidemias de gripe y estados graves de desnutrición, aunque probablemente están implicados otros factores.

Las últimas investigaciones plantean un modelo teórico en el que la esquizofrenia sería el resultado de una alteración del neurodesarrollo, junto con, en mayor o menor medida, una neurodegeneración de las células cerebrales, existiendo fenotipos identificables mucho antes del comienzo de los síntomas cardinales de la enfermedad. Si bien la disfunción dopaminérgica ha sido tradicionalmente la hipótesis explicativa principal de la esquizofrenia, el conocimiento actual apunta a que su fisiopatología es probablemente mucho más compleja y puede involucrar también la disfunción de otros circuitos y neurotransmisores. De acuerdo con esto se han postulado diversas hipótesis: i) hipótesis dopaminérgica; ii) hipótesis GABAérgica; iii) hipótesis serotoninérgica; iv) hipótesis glutaminérgica; v) implicación del sistema inmunitario; y vi) hipótesis del neurodesarrollo.

En cuanto a su **tratamiento**, la esquizofrenia no tiene curación definitiva por el momento. Los **objetivos** terapéuticos³ se centran en reducir o eliminar la frecuencia, intensidad y consecuencias psicosociales de

los síntomas y episodios psicóticos, mejorar la calidad de vida y la funcionalidad para maximizar las capacidades psicosociales entre episodios, y mantener la recuperación y prevenir recaídas. Así pues, el abordaje terapéutico de la esquizofrenia se apoya en el tratamiento farmacológico y también en medidas no farmacológicas como psicoterapia estándar, educacional y soporte social.

La introducción en terapéutica de la clorpromazina en el año 1952 inauguró una nueva era en el manejo de la esquizofrenia, pues permitió pasar de un tratamiento hospitalario a poder tratar a los pacientes a nivel ambulatorio. A partir de ahí, se sintetizaron e introdujeron una gran cantidad de agentes neurolépticos de diferentes familias químicas, todos ellos entre los denominados **antipsicóticos clásicos** o típicos, de los que son prototipo la propia clorpromazina y el haloperidol, descubierto en 1958. Posteriormente, surgieron los **antipsicóticos atípicos** o de 2ª generación (López-Muñoz *et al.*, 2012). En su conjunto, los antipsicóticos constituyen el eje central de farmacoterapia y son un grupo de fármacos químicamente muy heterogéneos que comparten parcialmente un mecanismo de acción antipsicótica común, que durante muchos años se ha asociado en exclusiva al bloqueo de receptores dopaminérgicos D₂ (explicaría también los efectos adversos de tipo extrapiramidal), pero sobre el que más recientes investigaciones han arrojado luz: ahora se considera que esa *teoría dopaminérgica* es común, pero no única, y que hay al menos otro componente que influye en el efecto antipsicótico: el bloqueo de los receptores 5-HT₂ de serotonina.

A grandes rasgos, los antipsicóticos típicos son especialmente eficaces en

2 Las regiones cerebrales están afectadas de desigual manera, habiéndose observado una reducción del volumen de la corteza del lóbulo temporal (áreas medias en el hipocampo y laterales de la circunvalación temporal superior), donde los exámenes microscópicos han descrito leves descensos en el número y densidad de células neuronales..

3 Cada objetivo tendrá un peso diferente según la fase de la enfermedad: i) en la fase aguda, en que el tratamiento farmacológico es fundamental, se buscará minimizar en lo posible la gravedad de los síntomas psicóticos, controlar las alteraciones de la conducta y evitar la agresividad; ii) durante la fase de recuperación se tratará de atenuar el estrés sufrido por el paciente, evitar recidivas, potenciar la readaptación a la sociedad y favorecer el proceso de recuperación, manteniendo la reducción continuada de los síntomas; y iii) en una potencial fase de estabilidad, se pretenderá mantener la remisión y el control sintomático, recuperar funcionalidad, mantener calidad de vida, minimizar efectos adversos y evitar recaídas.

el control de los síntomas positivos (delirios, alucinaciones, agresividad, etc.), mientras que los antipsicóticos atípicos permiten contrarrestar síntomas pertenecientes a otras dimensiones de la esquizofrenia, como los

síntomas afectivos; no obstante, la eficacia sobre los síntomas negativos y los cognitivos no está sólidamente establecida. Estas cualidades se explican por la intensa acción antagonista D2 en los antipsicóticos típicos, y la

acción multirreceptorial sobre receptores dopaminérgicos, serotoninérgicos, histaminérgicos, adrenérgicos y muscarínicos (en grado variable) de los atípicos (**Tabla 1** y **Tabla 2**).

Tabla 1. Afinidad relativa hacia distintos receptores de neurotransmisores de algunos de los antipsicóticos, determinada a partir del valor de constante de inhibición (ki), expresada en nmol/l, que es inversamente proporcional a la afinidad: (+++): menos de 1; (++)1-10; (+): 10-100; (-): más de 100.

Fármaco	Dopamina		Serotonina				5HT _{2A} /D ₂	Noradrenalina		Histamina	Acetilcolina	IR 5-HT/ NA
	D ₁	D ₂	5HT _{1A}	5HT _{1D}	5HT _{2A}	5HT _{2C}		α ₁	α ₂	H ₁	M ₁₋₅	
Clozapina	+	+	-	-	++	++	9,0	++	+	++	++	-
Ziprasidona	-	++	++	++	+++	+++	7,9	+	-	+	-	+
Risperidona	-	+++	-	-	+++	++	7,6	++	++	+	-	-
Olanzapina	+	++	-	-	++	++	6,1	+	-	++	++	-
Quetiapina	-	+	-	-	+	-	0,8	++	-	+	+	-
Aripiprazol	-	+++	++	-	++	+	0,1	+	-	+	-	+
Haloperidol	+	+++	-	-	+	-	0,01	++	-	-	-	-
Amisulprida	-	+++	-	-	-	-	0,0	-	-	-	-	-

IR: inhibición de la recaptación; 5-HT: serotonina; D: dopamina; NA: noradrenalina.

Tabla 2. Perfil farmacológico (bloqueo de receptores) y efectos terapéuticos y adversos asociados.

RECEPTOR	EFFECTOS TERAPÉUTICOS	EFFECTOS ADVERSOS
D ₂ (Dopamina)	Mejora de los síntomas positivos Efectos antieméticos	Efectos extrapiramidales Hiperprolactinemia Aumento de peso
5-HT ₂ (Serotonina)	Mejora de los síntomas negativos Reducción de efectos extrapiramidales	Aumento de peso Diabetes
M (Acetilcolina)	Reducción de efectos extrapiramidales	Visión borrosa y mayor presión intraocular Taquicardia sinusal Estreñimiento Retención urinaria Trastornos cognitivos Diabetes
H ₁ (Histamina)	Sedación	Somnolencia Aumento de peso Diabetes
α ₁ (Adrenérgicos)	Sedación	Hipotensión ortostática y taquicardia refleja Somnolencia

Si bien los dos grupos de fármacos se recomiendan en el tratamiento de la esquizofrenia y hay ciertas controversias sobre la elección del antipsicótico idóneo, que variará según el perfil de cada fármaco y paciente, lo cierto es que los más nuevos antipsicóticos atípicos (como aripiprazol, olanzapina, quetiapina, risperidona, etc.) han ido desplazando a los antipsicóticos

clásicos (clorpromazina, haloperidol, clotiapina, pimozida, sulpirida, etc.) por su mejor perfil de efectos adversos (**Figura 1**).

En resumen, se suele considerar que los antipsicóticos atípicos son más eficaces frente a algunos síntomas y producen menos efectos secundarios extrapiramidales, pero más de tipo

metabólico. Para las decisiones terapéuticas se deben tener en cuenta, por tanto, no solo los efectos frente a síntomas positivos (generalmente son los que conducen al inicio del tratamiento), sino también el perfil toxicológico e incluso las preferencias del paciente hacia una determinada presentación de cierto fármaco. Estudios recientes han probado que, a pesar del uso

preferente de los fármacos atípicos en práctica real, no hay mejoras clínicamente relevantes en las tasas de mortalidad ni de respuesta o recuperación.

Con independencia de la farmacoterapia seleccionada, la naturaleza de enfermedad crónica de la esquizofrenia hace que hasta el 70-80 % de pacientes ambulatorios bajo tratamiento a largo plazo con antipsicóticos abandonen el tratamiento debido bien a falta de eficacia⁴, a eventos adversos (resulta especialmente importante monitorizar la incidencia de reacciones extrapiramidales, aumento de peso y alteraciones metabólicas asociadas a cambio de niveles de prolactina, glucosa y lípidos) o a la falta de adherencia terapéutica, por lo que todavía se necesitan nuevas opciones con un mejor perfil beneficio-riesgo que los actualmente disponibles. Además, hasta la fecha tampoco se ha establecido de un tratamiento estándar para los síntomas negativos de la enfermedad, ante los cuales clozapina, amisulprida, olanzapina y risperidona han mostrado una eficacia modesta (Meltzer, 2017).

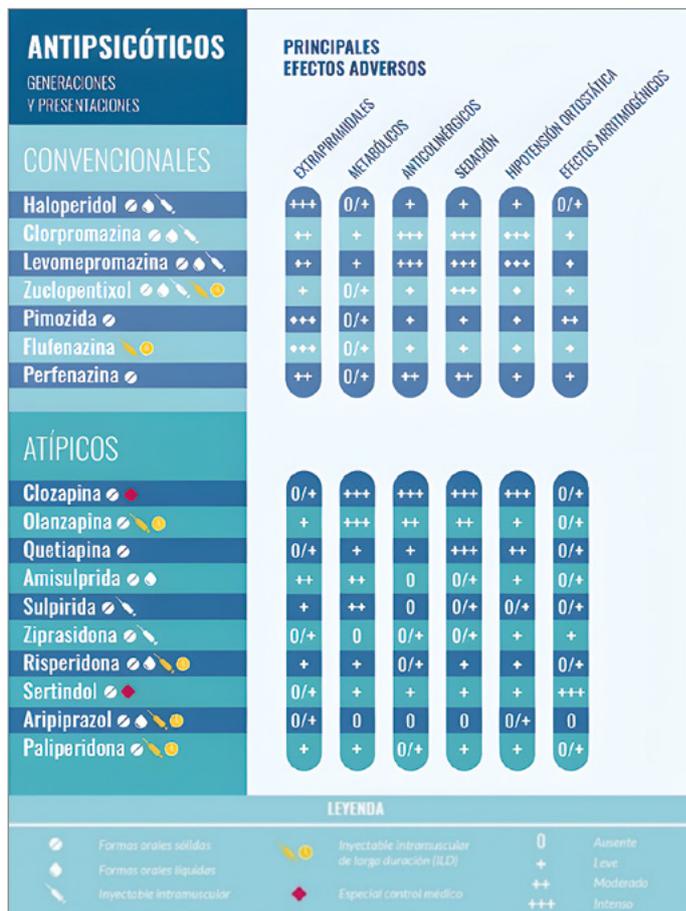
A efectos de seguimiento y ensayos clínicos, la eficacia de los fármacos antipsicóticos en el tratamiento de la esquizofrenia se suele determinar a través de la entrevista al paciente y la información aportada por familia y/o cuidadores, cuantificándola a través de escalas validadas como la PANSS (*Positive And Negative Syndrome Scale* o Escala de los Síndromes Positivo y Negativo), que es la más frecuentemente empleada

y mide la sintomatología de la enfermedad a través de 30 ítems o cuestiones (7 para síntomas positivos, 7 para los negativos y 16 para la evaluación de la psicopatología general); todas ellas se puntúan del 1 (ausencia de síntomas) al 7 (gravedad extrema), de forma que una puntuación total más alta (de 30 a 210 puntos) indica un peor estado clínico. Aunque con escaso consenso, actualmente

se acepta que un 20-30 % de pacientes son respondedores con diferencias clínicamente significativas en la escala PANSS (Hermes et al., 2012), otro 20-30 % sigue experimentando síntomas moderados y hasta un 40-60% permanecen con una afectación significativa a pesar del tratamiento.

También se usan como criterios de valoración las modificaciones en las escalas CGI-I (*Clinical Global Im-*

Figura 1. Principales antipsicóticos usados en terapéutica: presentaciones y efectos adversos.



pression-Improvement o Escala de la impresión clínica global-mejoría) y CGI-S (*Clinical Global Impressions-Severity of illness* o Escala de la impresión clínica global-gravedad), medidas por el médico, en las que la diferencia de 1 punto se considera relevante, y otras escalas para medir específicamente la sintomatología negativa de la esquizofrenia (PANSS-Factor Score Negative Symptoms y SANS o *Scale for the Assessment of Negative Symptoms*).

Acción y mecanismo

Brexpiprazol es un nuevo antipsicótico atípico para el cual no se conoce por completo el mecanismo de acción, pero se cree que su potencial terapéutico se basa en su actividad moduladora en los sistemas de

serotonina y dopamina: se ha descrito que actúa como agonista parcial en los receptores serotoninérgicos 5-HT_{1A} y en los dopaminérgicos D₂ (y D₃) y también con cierta actividad antagonista en los receptores 5-HT_{2A}

de serotonina y en los receptores α_{1B/2C} de noradrenalina. Con base en ese mecanismo, el medicamento se ha autorizado con indicación en el tratamiento diario por vía oral de la esquizofrenia en pacientes adultos.

4 En los casos resistentes a varios tratamientos, se recomienda clozapina en monoterapia y, si no hay respuesta, la combinación de clozapina con otro antipsicótico.

Los resultados de estudios preclínicos, en la mayoría de los cuales se ha comparado con aripiprazol, sugieren que la afinidad del fármaco por los receptores citados es alta y similar en todos los casos, definido por valores de K_i de entre 0,1 y 0,5 nM (0,2-0,6 nM en el caso de los receptores noradrenérgicos $\alpha_{1B/2C}$).

Respecto a los receptores dopaminérgicos, los ensayos de unión han evidenciado una afinidad decreciente por $D_2 > D_3 > D_4 > D_1$. Los datos *in vitro* sugieren una afinidad de unión a receptores D_2 y D_3 similar a aripiprazol, si bien la potencia del efecto farmacológico sobre dichos receptores –inhibición de la acumulación de AMPc– parece mayor con el nuevo fármaco (menores valores de CE50, de hasta la mitad para el caso de D_3), a pesar de una menor activi-

dad intrínseca relativa a la dopamina (entre 1,5 y 1,8 veces más baja que aripiprazol). Brexipirazol podría, por tanto, considerarse un agonista parcial sobre los receptores dopaminérgicos⁵, con un comportamiento más parecido al de los antagonistas convencionales que a aripiprazol.

Por otro lado, su afinidad de unión a receptores serotoninérgicos es mayor que la de aripiprazol: 6-10 veces mayor en los receptores $5-HT_{1A}$ y 10 veces superior en los $5-HT_{2A}$. Su comportamiento frente a ellos parece consistente con lo comentado para los receptores dopaminérgicos: hasta 4 veces más potente, pero con una menor actividad intrínseca que aripiprazol. Además de lo anterior, el fármaco parece actuar como antagonista potente/moderado –con valores de CI50 en el rango nanomolar– so-

bre otros receptores adrenérgicos (α_{1B} , α_{1A} , α_{1D} y α_{2C}) e incluso histaminérgicos (H_1).

A modo de resumen, se puede considerar que la afinidad y la potencia de brexipirazol sobre los distintos receptores de neurotransmisores son mayores que las de aripiprazol. Su afinidad seguiría el siguiente orden: $5-HT_{1A} > \alpha_{1B} > D_2 > 5-HT_{2A} > \alpha_{2C}$; mientras que su actividad intrínseca como agonista parcial decrecería $5-HT_{1A} > D_2 > D_3$ y su potencia antagonista en el orden $\alpha_{1B} > \alpha_{1AB} > 5-HT_{2A}$ (EMA, 2018).

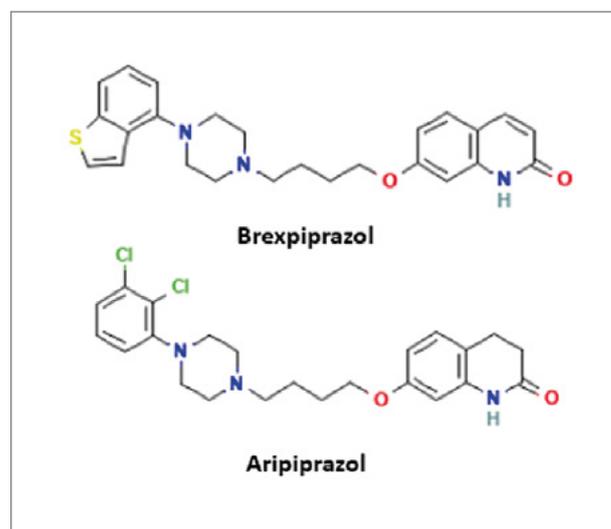
Aspectos moleculares

Con una estructura no quiral muy parecida a la de aripiprazol (**Figura 2**), el nuevo fármaco tiene por nombre químico el 7-{4-[4-(1-benzotiofen-4-il) piperazin-1-il] butoxi} quinolin-2(1H)-ona, que se corresponde con la fórmula $C_{25}H_{27}N_3O_2S$ y un peso molecular de 433,6 g/mol. El principio activo se presenta como un polvo cristalino de color blanco a blanquecino, no higroscópico y con una solubilidad pH-dependiente, aunque prácticamente insoluble en agua.

El nuevo fármaco está relacionado químicamente con aripiprazol, con proximidad estructural también a haloperidol, aunque en general comparte caracteres moleculares con buena parte de los antipsicóticos atípicos, tales como el anillo piperazínico (presente, por ejemplo, en clozapina, ziprasidona, quetiapina, olanzapina

o el más reciente cariprazina) y la estructura carboxamídica (-CO-NH-) integrada en un sistema anular heterocíclico (como en ziprasidona o risperidona). Con una semivida de eliminación de entre 3 y 4 días con el tratamiento diario, su metabolismo hepático está mediado principalmente por CYP3A4 y CYP2D6, de modo que los metabolizadores lentos de esta última isoenzima pueden llegar a tener cerca de un 50 % más de exposición al fármaco respecto a los metabolizadores rápidos.

Figura 2. Estructuras químicas de brexipirazol y aripiprazol.



5 El agonismo parcial sobre los receptores D_3 podría traducirse en la mejoría de los síntomas cognitivos y emocionales de la esquizofrenia.

Eficacia y seguridad clínicas

El desarrollo previo a la autorización de brexipirazol en esquizofrenia constó, en primera instancia, de 4 **ensayos clínicos** de fase 3 **de corta duración** –6 semanas– en pacientes con recaída aguda de la enfermedad: dos de ellos (estudios 1 y 2) fueron estudios aleatorizados, multicéntricos, doblemente ciegos, controlados por placebo y de dosis fijas; el tercer estudio tuvo igual diseño, pero carácter regional, realizado solo en Japón (estudio 3); y el cuarto de ellos fue similar a los anteriores, pero investigó una pauta de brexipirazol de dosis flexibles y tuvo como control un brazo de placebo y otro de comparador activo para asegurar su sensibilidad (estudio 4).

En todos ellos se incluyeron pacientes adultos (de entre 18 y 65 años de edad) con diagnóstico confirmado de esquizofrenia según criterios DSM-IV, que habían experimentado más de un episodio de la enfermedad y se habían mostrado sensibles al tratamiento; los participantes debían presentar, por ejemplo, una puntuación de PANSS > 80 con al menos 4 puntos (severidad moderada) en 2 o más de los siguientes dominios: delirios, desorganización conceptual, alucinaciones, contenido inusual del pensamiento y suspicacia. Como variable principal de eficacia se midió el cambio en la puntuación total de la escala PANSS desde el valor basal hasta la semana 6 y, entre las secundarias, destacó por su importancia el cambio desde el inicio en la puntuación de la escala CGI-S, aunque también se midieron, por ejemplo, la tasa de respuesta según ambas escalas (o sea, un cambio de $\geq 30\%$ en PANSS o valor de 1 [muchísimo mejor] o 2 [mucho mejor] en CGI) o la tasa de retiradas.

En los ensayos 1, 2 y 3⁶, los pacientes se aleatorizaron en brazos paralelos

a recibir dosis de mantenimiento de 2 mg/día de brexipirazol, 4 mg/día o placebo. Por su parte, en el estudio 4 se comparó el intervalo de dosis de 2-4 mg/día de brexipirazol con un grupo de placebo y otro de quetiapina (400-800 mg/día en comprimidos orales de liberación prolongada) como control activo.

Los resultados que condujeron a la aprobación del fármaco ponen de manifiesto una eficacia superior a placebo relativamente consistente en los distintos niveles de dosis, aunque con matices, ya que no se vio una clara relación dosis-respuesta: en la semana 6, el estudio 2 solo reveló una diferencia estadísticamente significativa para la dosis de 4 mg/día en términos de puntuación de PANSS; en el ensayo 3, solo se vio tal diferencia para la de 2 mg/día; y en el ensayo 4 los sujetos tratados con dosis flexibles de brexipirazol tuvieron una mejora numérica en puntuación de PANSS respecto a placebo, pero sin significación estadística (**Tabla 3**). Los resultados de la variable secundaria más importante corroboraron la variable principal.

En líneas generales, la eficacia del fármaco es rápida, con un inicio del efecto que se observa desde la primera o la segunda semana de uso, y se relaciona con una tasa de abandonos por falta de eficacia numéricamente menor que con placebo (4-8 % vs. 6-14 %), si bien la diferencia en algún estudio no alcanzó la significación estadística. El análisis de la tasa de respuesta revela que brexipirazol (también quetiapina en el estudio 4) se diferencia de placebo en cuanto a la tasa de pacientes con reducción de la puntuación de PANSS de al menos un 30 y un 40 %, si bien no se vio un cambio notable en el número de pacientes que muestra una reducción $\geq 50\%$.

De forma complementaria, se han divulgado análisis comparativos de la eficacia del nuevo fármaco frente a placebo con datos agregados de los 4 estudios a corto plazo (distintos conjuntos de agrupación de datos, derivados de pautas de dosis fijas y flexibles), que confirman una eficacia superior a placebo en la reducción de los síntomas de una crisis aguda de esquizofrenia: tras 6 semanas de tratamiento se vio un descenso frente al inicio clínicamente relevante que rondó los 20 puntos según los resultados de la escala PANSS, con una diferencia estadísticamente significativa de entre 5 y 7 puntos respecto a placebo (Marder *et al.*, 2017).

Por otro lado, se realizó otro **ensayo** de fase 3 a **largo plazo**, de diseño multicéntrico, aleatorizado y controlado por placebo, que investigó el mantenimiento de la eficacia antipsicótica mediante la medida del tiempo hasta la recaída inminente de la esquizofrenia. Se enrolaron de inicio 504 pacientes en recaída aguda, de los cuales 202 respondieron al tratamiento con brexipirazol 1-4 mg/día y se estabilizaron en el plazo de 12-36 semanas, siendo posteriormente aleatorizados (1:1) a un tratamiento doble ciego con dosis de mantenimiento de brexipirazol (n= 96) o a recibir placebo (n= 104) durante 1 año o hasta que se produjera una recaída.

El análisis final del estudio (Fleischhacker *et al.*, 2017) reveló que el tiempo hasta la recaída se había incrementado significativamente en el grupo de brexipirazol en comparación con placebo: se constataron 13 recaídas inminentes (14 %) en el brazo experimental y 40 (39 %) en el grupo control, con una reducción de un 71 % en el riesgo de recaídas (HR: 0,29; IC_{95%} 0,16-0,55; p< 0,0001), y una mediana de tiempo hasta la recaída de 169 días con el fármaco y 111 días con placebo. En esa línea, la proporción de

6 En los tres estudios de *dosis fija* se administró a los pacientes la pauta aprobada del medicamento, que implica un ajuste de dosis desde 1 mg/día de brexipirazol durante los 4 primeros días, subiendo a 2 mg/día en los días 5^o a 7^o de tratamiento; se podía subir hasta 4 mg/día a partir del día 8 si había una buena respuesta clínica y se toleraba bien el tratamiento.

Tabla 3. Principales resultados de eficacia de brexipirazol en los estudios a corto plazo.

ENSAYO CLÍNICO	ESTUDIO 1	
BRAZO DE TRATAMIENTO	Brexipirazol 2 mg/día (n= 180)	Brexipirazol 4 mg/día (n= 178)
ESCALA PANSS		
Situación basal (media puntuación ± desviación estándar)	95,9 ± 13,8	94,7 ± 12,1
Cambio puntuación (media de mínimos cuadrados)	-20,7	-19,7
Diferencia vs. placebo (IC _{95%})	-8,7 (-13,1, -4,4)	-7,6 (-12,0, -3,3)
Valor de p	< 0,0001*	< 0,0006*
ESCALA CGI-S		
Situación basal (media puntuación ± desviación estándar)	4,9 ± 0,6	4,8 ± 0,6
Cambio puntuación (media de mínimos cuadrados)	-1,15	-1,20
Diferencia vs. placebo (IC _{95%})	-0,33 (-0,56, -0,10)	-0,38 (-0,61, -0,15)
Valor de p	0,0056*	0,0012*
ENSAYO CLÍNICO	ESTUDIO 2	
BRAZO DE TRATAMIENTO	Brexipirazol 2 mg/día (n= 179)	Brexipirazol 4 mg/día (n= 181)
ESCALA PANSS		
Situación basal (media puntuación ± desviación estándar)	96,3 ± 12,9	95,0 ± 12,4
Cambio puntuación (media de mínimos cuadrados)	-16,6	-20,0
Diferencia vs. placebo (IC _{95%})	-3,1 (-7,2, 1,1)	-6,5 (-10,6, -2,4)
Valor de p	0,1448	0,0022*
ESCALA CGI-S		
Situación basal (media puntuación ± desviación estándar)	5,0 ± 0,7	4,9 ± 0,6
Cambio puntuación (media de mínimos cuadrados)	-0,99	-1,19
Diferencia vs. placebo (IC _{95%})	-0,19 (-0,42, 0,05)	-0,38 (-0,62, -0,15)
Valor de p	0,1269	0,0015*
ENSAYO CLÍNICO	ESTUDIO 3	
BRAZO DE TRATAMIENTO	Brexipirazol 2 mg/día (n= 113)	Brexipirazol 4 mg/día (n= 109)
ESCALA PANSS		
Situación basal (media puntuación ± desviación estándar)	96,6 ± 19,2	96,4 ± 15,7
Cambio puntuación (media de mínimos cuadrados)	-15,0	-11,5
Diferencia vs. placebo (IC _{95%})	-7,3 (-13,0, -1,6)	-3,9 (-9,7, 2,0)
Valor de p	0,0124*	0,1959
ESCALA CGI-S		
Situación basal (media puntuación ± desviación estándar)	4,8 ± 0,8	4,7 ± 0,8
Cambio puntuación (media de mínimos cuadrados)	-0,84	-0,64
Diferencia vs. placebo (IC _{95%})	-0,35 (-0,67, -0,03)	-0,16 (-0,48, 0,17)
Valor de p	0,0308*	0,3461

Continúa en la página siguiente →

ENSAYO CLÍNICO	ESTUDIO 4 ⁷	
BRAZO DE TRATAMIENTO	Brexpiprazol 2-4 mg/día (n= 150)	Placebo (n= 159)
ESCALA PANSS		
Situación basal (media puntuación ± desviación estándar)	97,8 ± 10,3	98,4 ± 10,3
Cambio puntuación (media de mínimos cuadrados)	-20,0	-15,9
Diferencia vs. placebo (IC _{95%})	-4,1 (-8,2, 0,1)	-
Valor de p	0,0560	-
ESCALA CGI-S		
Situación basal (media puntuación ± desviación estándar)	5,0 ± 0,6	4,9 ± 0,6
Cambio puntuación (media de mínimos cuadrados)	-1,21	-0,93
Diferencia vs. placebo (IC _{95%})	-0,27 (-0,49, -0,06)	-
Valor de p	0,0142*	-

* Resultado estadísticamente significativo.

pacientes que cumplió criterios de recaída inminente (variable secundaria) fue notablemente inferior (p< 0,0001) en el grupo de brexpiprazol (13/96; 14 %) respecto al grupo control (40/104; 38 %). Además, durante el tratamiento de mantenimiento de 52 semanas se observó que los pacientes que recibieron brexpiprazol mantenían la mejora en la sintomatología de la esquizofrenia (según se midió por las escalas PANSS o CGI-S) y la funcionalidad (por la escala de evaluación de la actividad global o EEAG), mientras que los aleatorizados a placebo mostraban un deterioro progresivo de todas las puntuaciones.

Desde el punto de vista de la **seguridad**, se dispone de datos de más de 7000 pacientes incluidos en el total de 32 ensayos clínicos de distinto diseño (también en indicaciones diferentes a la esquizofrenia) que han sido expuestos a al menos una dosis de brexpiprazol; en torno a 3500 de ellos fueron pacientes con esquizofrenia, procediendo los datos

más robustos de los cinco estudios comentados con anterioridad.

De modo interesante, la incidencia de eventos adversos con el fármaco y con placebo fue muy parecida tanto en los estudios a corto plazo (61 % vs. 62 %) como con el mantenimiento a largo plazo. Esto, unido al hecho de que la mayoría de las reacciones adversas se consideraron leves-moderadas en severidad, sugieren un perfil toxicológico relativamente benigno del fármaco, con una tasa de discontinuación por reacciones adversas en torno al 15 %. Entre las relacionadas con el fármaco, destacan por su frecuencia las siguientes: cefalea (9 %), insomnio (9 %), empeoramiento de la esquizofrenia (8 %), agitación (5 %) y trastornos gastrointestinales, como estreñimiento (4 %) o vómitos (3 %). Solo algunas tuvieron una mayor incidencia en los pacientes tratados con brexpiprazol respecto a placebo⁸, tales como acatisia (5,6 % vs. 4,5 % con placebo), aumento de peso (3,9 % vs. 2,0 %), diarrea (3,3 % vs. 1,8 %),

náuseas (3,6 % vs. 3,0 %), temblor (2,7 % vs. 1,2 %), sedación o mareos (2,3 % vs 1,4 %); en estudios abiertos de larga duración también se ha notificado insomnio o agitación.

Cabe mencionar que en líneas generales se registran más reacciones adversas en los 2 primeros meses de tratamiento en comparación con periodos de tiempo posteriores, y algunas de ellas van creciendo o decreciendo en su incidencia, como el aumento de peso o la aparición de crisis esquizofrénicas, respectivamente. Entre las que se consideraron graves, escasas, destacan las relacionadas con trastornos psiquiátricos: además de la esquizofrenia, hubo algún caso de acatisia, agitación, ideación suicida⁹ e insomnio grave. A diferencia de otros antipsicóticos, no se han visto casos de citopenias, si bien la ficha técnica del medicamento advierte de esa posibilidad y la conveniencia de suspender tratamiento en caso de aparición de leucopenia.

7 Cabe destacar que, aunque no se muestre en la tabla (porque el estudio 4 no se diseñó para comparar brexpiprazol y quetiapina), el tratamiento con quetiapina indujo una mejora de -24 puntos, o sea, una eficacia mayor incluso que la de brexpiprazol, con una diferencia estadísticamente significativa en comparación con placebo (p= 0,0002).

8 La acatisia parece ligeramente más incidente con brexpiprazol (5,6 %) que con aripiprazol o quetiapina (4 %), mientras que otras reacciones adversas tuvieron incidencia similar o más baja que con esos antipsicóticos, como el aumento de peso clínicamente relevante (9,1 % vs. 4 % con aripiprazol y 16 % con quetiapina) o la sedación (2 % brexpiprazol vs. 4 % aripiprazol y 5 % quetiapina), por ejemplo.

9 Durante el desarrollo del fármaco solo se registró una muerte por suicidio, a partir de los 8 casos relacionados con suicidio notificados.

Aspectos innovadores

Con una estructura estrechamente relacionada con aripiprazol y, en menor medida, también con otros antipsicóticos atípicos, brexpiprazol se incorpora a ese grupo de fármacos con un mecanismo de acción antipsicótica no del todo conocido, pero que se cree que está mediado por su actividad moduladora en los sistemas de serotonina y dopamina en el sistema nervioso. Se ha descrito que actúa como agonista parcial en los receptores serotoninérgicos 5-HT_{1A} y en los dopaminérgicos D₂ y D₃ y también con cierta actividad antagonista en los receptores 5-HT_{2A} de serotonina y en los receptores $\alpha_{1B/2C}$ de noradrenalina. El fármaco tiene una alta afinidad –de similar magnitud– por los citados receptores, con una potencia del efecto farmacológico que parece mayor que la de aripiprazol a pesar de una menor actividad intrínseca relativa a los neurotransmisores, que lo situarían, en el espectro de agonismo-antagonismo, más cercano al antagonismo de todos ellos¹⁰.

Con base en ese mecanismo, el medicamento se ha autorizado para el tratamiento diario por vía oral de la esquizofrenia en pacientes adultos. Su aprobación se sustentó en un plan de desarrollo clínico de adecuado diseño, similar al realizado para otros antipsicóticos recientemente comercializados (como cariprazina o lurasidona), que constó de 5 estudios pivotaes que enrolaron a casi 2700 pacientes con recaída aguda de la esquizofrenia y sintomatología de moderada severidad, y que aportó una evidencia suficientemente sólida, aunque con limitaciones por los escasos datos

comparativos directos con otros fármacos habitualmente usados en la indicación (la inclusión de un brazo con comparador activo es lo que recomiendan las directrices europeas).

La demostración de eficacia, de hecho, se restringe a su superioridad sobre placebo en el abordaje de los síntomas de la esquizofrenia a corto plazo y en la reducción de las recaídas a largo plazo (durante periodos de al menos 1 año de terapia). De los resultados de los 4 ensayos con mes y medio de tratamiento se deduce que el fármaco ejerce una eficacia superior a placebo en la sintomatología de la enfermedad, aunque con variabilidad entre dosis y estudios: se vieron reducciones medias en el entorno de los 20 puntos para la escala PANSS, que suponen una diferencia frente a placebo que mayoritariamente oscila entre -5 y -9 puntos, aunque algunos estudios no revelaron significación estadística para alguno de los niveles de dosis entre 2 y 4 mg/día (véase **Tabla 3**). Sin embargo, con su uso a largo plazo sí se confirmó de manera consistente que el tratamiento durante al menos 1 año reduce en un 71 % en el riesgo de recaídas frente a placebo ($p < 0,0001$), con una mediana de tiempo hasta la recaída que asciende hasta casi los 6 meses (vs. < 4 meses con placebo).

La terapia de mantenimiento con brexpiprazol también se tradujo en una mejora de las manifestaciones de la enfermedad y de la funcionalidad general de los pacientes, frente a un deterioro progresivo en esos planos en quienes reciben placebo; esto ha sido confirmado por un análisis

post-hoc de los datos a corto y largo plazo disponibles, que ha fijado en 6 el número de pacientes que es necesario tratar para que uno de ellos muestre mejoría en la funcionalidad global (Correll *et al.*, 2022). El efecto del nuevo fármaco parece rápido (se constata desde la 1ª o 2ª semana de tratamiento en su pauta aprobada) y la tasa de respondedores también es mayor que con placebo, lo que se asocia a una menor proporción de abandonos por falta de eficacia. Sin embargo, la alta respuesta al placebo en los ensayos clínicos sugiere que la esquizofrenia que presentan los pacientes es de baja-moderada intensidad, y plantea incertidumbres sobre la eficacia del fármaco en esquizofrenia de mayor intensidad.

En términos de seguridad, el perfil toxicológico del nuevo fármaco, bien caracterizado, parece relativamente benigno, en línea con lo ya conocido para otros antipsicóticos atípicos, con una buena tolerabilidad general del tratamiento, que se asocia a una incidencia de eventos adversos similar a placebo tanto en periodos cortos como más largos de uso (en torno al 60 %). La mayoría de las reacciones adversas son leves o moderadas en severidad, siendo las más frecuentes (< 10 %) de las relacionadas con el fármaco las siguientes: cefalea, insomnio, empeoramiento de la esquizofrenia, agitación y trastornos gastrointestinales, como estreñimiento o vómitos. Suelen ser más comunes al inicio del tratamiento, y, en todo caso, solo tienen más incidencia con el nuevo tratamiento (frente a placebo) algunas como acatisia (6 %), aumento de peso (4 %), diarrea (3 %), náuseas (4 %) o

10 La ausencia de consistencia en la correlación dosis-respuesta para todas las dosis en todos los estudios sugiere una ocupación no lineal del receptor.

temblor (3 %). A diferencia de otros antipsicóticos, no se han visto casos de citopenias, aunque se debe valorar clínicamente esa posibilidad.

Conviene recordar que, en un contexto terapéutico de una enfermedad con diversas opciones –antipsicóticos de 1ª y de 2ª generación–, las distintas líneas de la farmacoterapia se individualizan según el perfil del paciente y su tolerancia a los efectos adversos. El posicionamiento de brexiprazol se complica, según se ha avanzado, por la ausencia de comparaciones con otros fármacos activos usados en la práctica clínica, aunque se debe subrayar que el estudio 4 de brexiprazol incluyó un brazo de quetiapina: si bien dicho ensayo no se diseñó para analizar esa comparación, los resultados numéricos apuntan a una mayor eficacia de quetiapina. Un estudio previo de fase 2 incluyó aripiprazol en

el análisis de sensibilidad, viéndose que ni el nuevo fármaco ni el propio aripiprazol se diferenciaban de placebo en el control de síntomas en la escala PANSS. Estos hallazgos, unidos al hecho de que las comparaciones indirectas no ajustadas –de menor robustez estadística inherente– no permiten concluir que la eficacia del nuevo fármaco se sitúe en la línea –magnitud– de otras alternativas de tratamiento oral, incrementan las incertidumbres en cuanto a su potencial terapéutico real (AEMPS, 2021).

En definitiva, se trata de un nuevo fármaco químicamente muy próximo a aripiprazol cuyo mecanismo de acción (agonismo parcial sobre receptores D_2 , D_3 y $5-HT_{1A}$ y antagonismo sobre $5-HT_{1A}$) no comporta una innovación rompedora respecto al perfil mecanístico de otros antipsicóticos atípicos, habiéndose reconocido que

las pequeñas diferencias en sus perfiles receptoriales no aportan grandes modificaciones en la eficacia (Leucht *et al.*, 2017). *A priori*, es una terapia diaria por vía oral que, sin ventajas sustanciales en términos de eficacia o seguridad frente a otras similares ya disponibles, no supone tampoco una mejora en términos de adherencia (uno de los principales hándicaps de la terapéutica antipsicótica, pues más del 60 % de los pacientes no cumple bien la pauta prescrita pasados varios años), existiendo actualmente tratamientos inyectables de liberación prolongada que permiten espaciar sustancialmente las dosis. No representa, pues, un avance demasiado notable en el abordaje de los pacientes con esquizofrenia.

Valoración

Brexiprazol

▼RXULTI® (OTSUKA PHARMCEUTICAL)

Grupo Terapéutico (ATC): N05AX. ANTIPSICÓTICOS. OTROS ANTIPSICÓTICOS.

Indicaciones autorizadas: tratamiento de la esquizofrenia en pacientes adultos.

SIN INNOVACIÓN (*)

No implica aparentemente ninguna mejora farmacológica ni clínica en el tratamiento de las indicaciones autorizadas.

Fármacos relacionados registrados en España

Fármaco	Medicamento®	Laboratorio	Año
Aripiprazol	Abilify	Otsuka	2004

Bibliografía

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

(AEMPS). Ficha técnica Rxulti® (brexpiprazol). 2018. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1181294003/FT_1181294003.html.pdf.

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

(AEMPS). Informe de Posicionamiento Terapéutico de brexpiprazol (Rxulti®) en el tratamiento de esquizofrenia en adultos. IPT, 12/2021. V1. 2021. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2021/IPT_12-2021-Rxulti.pdf.

Ayuso-Mateos JL, Gutierrez-Recacha P, Haro JM, Chisholm D.

Estimating the prevalence of schizophrenia in Spain using a disease model. *Schizophr Res.* 2006; 86(1-3): 194-201.

Benedí González J, Iglesias Peinado I. Fármacos antipsicóticos. En:

Terapéutica farmacológica de los trastornos del sistema nervioso. Programa de Actualización en Farmacología y Farmacoterapia. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2012. pp. 215-240.

Correll CU, He Y, Therrien F, MacKenzie E, Meehan SR, Weiss C

et al. Effects of Brexpiprazole on Functioning in Patients With Schizophrenia: Post Hoc Analysis of Short- and Long-Term Studies. *J Clin Psychiatry.* 2022; 83(2): 20m13793. DOI: 10.4088/JCP.20m13793.

European Medicines Agency (EMA). Rxulti®. European Public

Assessment Report (EPAR). EMA/556923/2018. 2018. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/rxulti-epar-public-assessment-report_en.pdf.

Fernández Moriano C. La esquizofrenia y la farmacoterapia

antipsicótica. *Panorama Actual Med.* 2022; 46(459): 1295-314.

Fleischhacker WW, Hobart M, Ouyang J, Forbes A, Pfister S,

McQuade RD *et al.* Efficacy and Safety of Brexpiprazole (OPC-34712) as Maintenance Treatment in Adults with Schizophrenia: a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2017; 20(1): 11-21. DOI: 10.1093/ijnp/pyw076.

Hermes ED, Sokoloff D, Stroup TS, Rosenheck RA. Minimum clinically important difference in the Positive and Negative Syndrome Scale with data from the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE). *J Clin Psychiatry.* 2012; 73(4): 526-32.

Leucht S, Cipriani A, Spineli L, Mavridis D, Orey D, Richter F *et al.*

Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet.* 2013; 382(9896): 951-62. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60733-3.

López-Muñoz F, Molina Martín JD, Álamo González C. Terapéutica

de la esquizofrenia y de otras formas de psicosis. En: *Terapéutica farmacológica de los trastornos del sistema nervioso. Programa de Actualización en Farmacología y Farmacoterapia.* Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2012. pp. 241-62.

Marder SR, Hakala MJ, Josiassen MK, Zhang P, Ouyang J, Weiller

E *et al.* Brexpiprazole in patients with schizophrenia: overview of short- and long-term phase 3 controlled studies. *Acta Neuropsychiatr.* 2017; 29(5): 278-90. DOI: 10.1017/neu.2016.57.

Meltzer HY. New Trends in the Treatment of Schizophrenia. CNS

Neurol Disord Drug Targets. 2017; 16(8): 900-6. DOI: 10.2174/1871527316666170728165355.