

Serie

Trastorno Depresivo Mayor

El Brexpiprazol como Tratamiento Complementario para el Trastorno Depresivo Mayor

Expert Opinion on Pharmacotherapy
20(15):1907-1916, Oct 2019



Comentario crítico
Dr. Sebastián Camino



Sociedad Iberoamericana
de Información Científica



ROEMMERS
CONCIENCIA POR LA VIDA

El Brexpiprazol como Tratamiento Complementario para el Trastorno Depresivo Mayor

La adición de brexpiprazol al tratamiento convencional mejora significativamente los síntomas depresivos y suele ser bien tolerada, con un perfil de efectos adversos manejable.

Introducción

El trastorno depresivo mayor (TDM) es una de las afecciones psiquiátricas más prevalentes y debilitantes en el mundo. En numerosos casos, los pacientes no presentan una remisión completa con la monoterapia inicial, lo que se conoce como depresión resistente al tratamiento. Para abordar este problema, una estrategia es añadir un segundo fármaco con un mecanismo de acción diferente del antidepresivo inicial a fin de alcanzar un efecto sinérgico. El brexpiprazol, un antipsicótico atípico, se ha estudiado por su capacidad para mejorar los resultados clínicos en las personas con TDM. Su mecanismo de acción es complejo, ya que actúa como agonista parcial de los receptores de serotonina 5-HT_{1A} y dopamina D₂, y como antagonista de los receptores de serotonina 5-HT_{2A}. Esta actividad multimodal lo distingue de otros fármacos y se cree que su acción sobre las diversas vías de neurotransmisión contribuye a su eficacia. La investigación sobre el uso del brexpiprazol como tratamiento complementario para el TDM se ha centrado en evaluar si su incorporación a la terapia antidepresiva habitual puede aumentar las tasas de respuesta y remisión, sin afectar la seguridad o la tolerancia del paciente.

A diferencia de otros fármacos utilizados como tratamiento adyuvante, entre ellos los antipsicóticos de primera generación, el brexpiprazol presenta un espectro de efectos secundarios más favorable, sobre todo en lo que respecta a la sedación y los efectos extrapiramidales. El objetivo de este artículo fue reunir los datos de 4 estudios clínicos a corto plazo que evaluaron la eficacia y la seguridad del brexpiprazol como tratamiento complementario en el TDM y analizar sus resultados.

Métodos

Este artículo es un resumen y análisis de los resultados de 4 estudios clínicos aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo y a corto plazo (6 semanas) que evaluaron el brexpiprazol como tratamiento complementario en el TDM (Tabla 1).

El enfoque metodológico de los estudios individuales fue similar. Todos incluyeron a pacientes adultos que cumplieran con los criterios del *Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, Cuarta edición revisada* (DSM-IV-R) para el TDM. Los participantes debían haber presentado una respuesta insuficiente a uno o 2 tratamientos. Antes de la aleatorización, los pacientes completaron un período de monoterapia con un

antidepresivo convencional durante un mínimo de 8 semanas y presentaron escasa respuesta, la cual se determinó mediante un puntaje específico en la *Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale* (MADRS).

Después de confirmar que los pacientes no respondían a la monoterapia, se los asignó al azar para recibir brexpiprazol en distintas dosis, en general entre 1 mg y 3 mg diarios, o un placebo, manteniendo su antidepresivo habitual. En la mayoría de los estudios, la variable principal de eficacia fue la variación en la puntuación total de la escala MADRS desde el inicio hasta la sexta semana. Las variables secundarias incluyeron: la variación en la gravedad de la enfermedad evaluada mediante la escala *Clinical Global Impressions-Severity of Illness* (CGI-S); la respuesta, definida como una reducción de al menos el 50% en la puntuación de la MADRS; y la remisión, establecida con una puntuación en la MADRS igual o inferior a 10. La seguridad y la tolerabilidad se evaluaron mediante la recopilación sistemática de efectos adversos emergentes del tratamiento (EAET). Se realizaron análisis estadísticos para comparar el brexpiprazol con el placebo en las diferentes dosis con métodos como el modelo de efectos mixtos para el cambio en la puntuación de la MADRS.

Resultados

El análisis combinado de los 4 estudios clínicos a corto plazo demostró que la incorporación del brexpiprazol a la monoterapia con antidepresivos convencionales fue más eficaz que el placebo en la reducción de los síntomas del TDM. Se observó una mejora significativa en la puntuación de la MADRS en los grupos que recibieron brexpiprazol en comparación con el grupo asignado al placebo. En particular, con las dosis diarias de 1 mg y 3 mg se obtuvo una mayor eficacia. También se registraron mejoras significativas en las variables secundarias de eficacia como la CGI-S, y en las tasas de respuesta y de remisión.

En relación con la seguridad y la tolerabilidad, los efectos adversos observados con el brexpiprazol fueron en general favorables y compatibles con el patrón esperado para un antipsicótico atípico. Los EAET fueron la acatisia, definida como un tipo de inquietud o incapacidad para quedarse quieto; el aumento de peso, y los mareos. La acatisia fue el más frecuente, con una incidencia relacionada con la dosis, pero en la mayoría de los casos su gravedad fue leve o moderada, y sólo un pequeño porcentaje de los pacientes interrumpieron el tratamiento por

este efecto. El aumento de peso también fue un EAET notable, aunque los cambios promedio observados durante las 6 semanas del estudio fueron modestos. No se detectaron cambios clínicamente significativos en los parámetros metabólicos como la glucosa y los lípidos.

El uso del brexpiprazol no se relacionó con efectos cardiovasculares significativos y la incidencia de síntomas extrapiramidales, excepto la acatisia, fue reducida. Los datos indicaron que la proporción de interrupciones por efectos adversos fue baja, y similar entre los grupos de brexpiprazol y de placebo.

Discusión

El análisis de los estudios clínicos a corto plazo sobre el brexpiprazol como tratamiento complementario para el TDM re-

fuerza su papel como una opción terapéutica valiosa para los pacientes que no responden de manera adecuada a la monoterapia. Los datos de eficacia indican que la incorporación de este fármaco puede provocar una reducción clínicamente significativa de los síntomas depresivos, lo cual ayudaría a los pacientes a alcanzar la remisión, un objetivo fundamental en el tratamiento de la depresión.

La acatisia es el efecto adverso más frecuente, lo que representa una consideración importante para los profesionales de la salud. Si bien la mayoría de los casos fueron leves, es fundamental un seguimiento cercano de los pacientes y contemplar otras estrategias de manejo como la reducción de la dosis o la incorporación de fármacos específicos para el tratamiento de la acatisia, si fuera necesario.

Tabla 1. Estudios clínicos de fase III a corto plazo de brexpiprazol como tratamiento complementario en adultos con trastorno depresivo mayor (TDM).

Nombre del estudio	Diseño	Criterios para respuesta inadecuada al TAD	Dosis	Número de pacientes (muestra de seguridad)
Pyxis Polaris	Fase prospectiva de 8 semanas, simple ciego, seguida de una fase aleatorizada, doble ciego, controlada con placebo de 6 semanas.	HAM-D ₁₇ : < 50% de reducción desde el inicio hasta el final del tratamiento prospectivo; ≥ 14 al final del tratamiento prospectivo. CGI-I: ≥ 3 en las Semanas 2, 4, 6 y 8 del tratamiento prospectivo. MADRS: < 50% de reducción desde el inicio hasta las semanas 2, 4, 6 y 8 del tratamiento prospectivo. ¹	2 mg (fija) 1 mg, 3 mg (fija)	191 TAD + placebo / 188 TAD + brexpiprazol 220 TAD + placebo / 455 TAD + brexpiprazol
Sirius	Fase prospectiva de 8 semanas, doble ciego, seguida de una fase aleatorizada, doble ciego, controlada con placebo de 6 semanas.	HAM-D ₁₇ : < 50% de reducción desde el inicio hasta el final del tratamiento prospectivo; ≥ 14 al final del tratamiento prospectivo. CGI-I: ≥ 3 en las semanas 2, 4, 6 y 8 del tratamiento prospectivo. MADR: < 50% de reducción desde el inicio hasta las semanas 2, 4, 6 y 8 del tratamiento prospectivo.	2 mg (fija)	202 TAD + placebo / 192 TAD + brexpiprazol
Delphinus	Fase prospectiva de 8 o 10 semanas, doble ciego, seguida de una fase aleatorizada, doble ciego, controlada con placebo y con referencia activa (quetiapina LP) de 6 semanas.	HAM-D ₁₇ : < 50% de reducción desde el inicio hasta el final del tratamiento prospectivo; ≥ 18 al final del tratamiento prospectivo. CGI-I: ≥ 3 en las semanas 2, 4, 6 y 8. ² MADR: < 50% de reducción desde el inicio hasta las Semanas 2, 4, 6 y 8. ²	2 - 3 mg (flexible)	206 TAD + placebo / 197 TAD + brexpiprazol

¹ Los criterios subrayados se agregaron en una enmienda del protocolo después de haber iniciado los estudios.

² En la semana 10, si correspondía (en este estudio, para ocultar el momento de la aleatorización, los pacientes fueron asignados aleatoriamente a una fase prospectiva de 8 o 10 semanas).

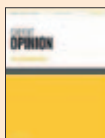
TAD, tratamiento antidepresivo; CGI-I, escala de la *Clinical Global Impressions-Severity of Illness*; HAM-D₁₇, escala de clasificación de la depresión de Hamilton de 17 ítems; MADRS, *Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale*; LP, liberación prolongada.

Una ventaja importante del brexpiprazol frente a otros antipsicóticos atípicos utilizados en el tratamiento de la depresión es que no produce cambios metabólicos o cardiovasculares significativos a corto plazo. Esto lo convierte en una opción preferible para los pacientes con comorbilidades metabólicas o cardiovasculares. Sin embargo, los autores señalan que se necesita más investigación a largo plazo para evaluar el efecto de este fármaco sobre el peso corporal y los parámetros metabólicos con el tiempo, ya que estos efectos suelen manifestarse después de un tratamiento prolongado.

Conclusiones

En resumen, el brexpiprazol es una alternativa segura y eficaz dentro del tratamiento antidepresivo. Sin embargo, es preciso llevar a cabo una evaluación clínica personalizada en cada caso y sopesar los posibles beneficios frente a los riesgos asociados a los efectos secundarios. Las investigaciones futuras deberían centrarse en los resultados a largo plazo y en realizar una comparación directa con otros tratamientos a fin de optimizar la toma de decisiones clínicas y mejorar los resultados para los pacientes con depresión.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2025
www.siicsalud.com



Fuente: Expert Opinion on Pharmacotherapy 20(15):1907-1916, Oct 2019

Título original: Efficacy and Safety of Brexpiprazole as Adjunctive Treatment in Major Depressive Disorder: Overview of four Short-term Studies

Autores: Thase M, Zhang P, Hobart M y colaboradores

Institución: University of Pennsylvania and the Philadelphia Veterans Affairs Medical Center, Philadelphia, EE.UU. y otros centros patrocinantes.

El presente artículo de Artículos Comentados (AC) fue seleccionado de la base de datos SIIC *Data Bases* por la compañía patrocinante de este ejemplar. Los artículos de la colección AC son objetivamente resumidos por el Comité de Redacción Científica de SIIC. El contenido de AC es responsabilidad del autor que escribió el texto original. Los médicos redactores no emiten opiniones o comentarios sobre los artículos que escriben. Prohibida la reproducción total o parcial por cualquier medio o soporte editorial sin previa autorización expresa de SIIC. Hecho el depósito que establece la Ley N° 11723.

Comentario crítico

Brexiprazol como Estrategia de Potenciación en Pacientes con Trastorno Depresivo Mayor

**Dr. Sebastián Camino**

Médico Especialista en Psiquiatría y Medicina Legal; Jefe de Sección, Servicio de Emergencia, Hospital Neuropsiquiátrico Braulio A. Moyano; Consultorios AREA, Asistencia e Investigación en Trastornos del Ánimo, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

La depresión es una enfermedad altamente prevalente, cuya gravedad ocasiona marcadas limitaciones en la funcionalidad y la calidad de vida de las personas que la padecen. En el año 2008, la Organización Mundial de Salud (OMS) estimó que sería la enfermedad más incapacitante en el año 2030, lo que representa un fuerte impacto a nivel del sistema de salud. En la práctica clínica cotidiana si bien disponemos de numerosas alternativas terapéuticas entre ellas antidepresivos, antipsicóticos de segunda y tercera generación, litio y tratamientos instrumentales su tratamiento continúa siendo uno de los desafíos más importantes a los cuales nos enfrentamos los psiquiatras a diario.

Se estima que aproximadamente un 30% de los pacientes con depresión no van a presentar la respuesta adecuada tras la exposición a 2 o más antidepresivos, fármacos que continúan siendo la primera línea de recomendación en el tratamiento del trastorno depresivo mayor (TDM). Aquellos pacientes con depresión resistente al tratamiento (DRT) exhiben peor calidad de vida, mayor compromiso funcional, mayor número de hospitalizaciones e intentos de suicidio. A la hora de abordar un episodio depresivo mayor que no ha experimentado mejoría clínica tras la exposición a un primer tratamiento con antidepresivos, las opciones se dividen entre optimizar la dosis, rotar el antidepresivo o bien recurrir a una estrategia de potenciación. Añadir un agente adyuvante (estrategia de potenciación) conserva parcialmente los beneficios terapéuticos del antidepresivo inicial, evita los síntomas de abstinencia al suspender el primer medicamento y potencialmente añade mecanismos de acción complementarios que aceleran el inicio de la respuesta. Estos beneficios son especialmente útiles cuando se ha observado una respuesta parcial al primer antidepresivo y este es bien tolerado. Añadir otro medicamento también puede abordar síntomas residuales o efectos secundarios específicos del antidepresivo inicial.

La última actualización de la guía CANMAT (*Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments*) publicada en el año 2024 sobre el abordaje terapéutico propone en primera línea como estrategia de potenciación el uso de brexiprazol. Este fármaco es un antipsicótico de tercera generación, que actúa sobre los receptores de serotonina 5-HT_{1A}, dopamina D2,

D3 y los antagonista 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B}, 5-HT₇, alpha_{1A}, alpha_{1B}, alpha_{1D} y alpha_{2C}. Iniciándose en dosis de 0.5-1 mg/día y buscando dosis terapéuticas entre 1 y 3 mg/día de brexiprazol, se presenta como una estrategia de alta utilidad en pacientes que no han respondido a la estrategia terapéutica inicialmente implementada. De fácil posología ya que se alcanza la dosis terapéutica en el lapso de 1 semana y puede ser administrado en una única toma diaria, se destaca adicionalmente su buen perfil farmacocinético reflejado en su bajo nivel de interacción sobre las enzimas CYP450s, lo que facilita que sea administrado con otros fármacos.

Su comportamiento como agonista parcial D2 reduce los riesgos de aparición de efectos adversos tales como la hiperprolactinemia, el extrapiramidalismo o la acatisia, adicionalmente su impacto metabólico es considerablemente menor que el observable con otras estrategias farmacológicas disponibles como la quetiapina u olanzapina. El brexiprazol, ha diferencia de otras moléculas, ha sido estudiada con buenos resultados en aquellos pacientes con falla en la respuesta 1 o 3 antidepresivos, demostrando mejorías en la *Montgomery Asberg Depression Rating Scale* (MADRS) y en la *Global Impression Rating Scale*, siendo así útil tanto en términos de alivio en la sintomatología depresiva como de recuperación funcional.

En el año 2020, un grupo de expertos realizó el primer *Consenso Argentino sobre el Diagnóstico y Tratamiento del Trastorno Depresivo Mayor Resistente al Tratamiento* en el cual se ubicó al brexiprazol como estrategia de primera línea para el abordaje de este escenario clínico. Esto resulta trascendental, ya que, a la hora de trasladar los datos de la evidencia clínica a nuestra práctica cotidiana, el aval de guías y consensos de tratamiento respalda nuestra práctica diaria.

Por todo lo anteriormente expuesto, resulta importante para el clínico que atiende en su consulta diaria, pacientes con TDM, considerar el uso regular de brexiprazol. El mismo ofrece una nueva alternativa para el abordaje de este escenario clínico desafiante con resultados que representan una oportunidad de mejorar la calidad de vida de nuestros pacientes que tanto padecen las consecuencias de una condición tan deletérea como es la depresión.

Bibliografía recomendada

- Corrales A, Cetkovich-Bakmas M, Corral R, García Bonetto G, Herbst L, Lupo C, Morra C, Mosca D, Strojilovich S, Vilapriño M, Vázquez G. Consenso Argentino sobre el Diagnóstico y Tratamiento del Trastorno Depresivo Mayor Resistente al Tratamiento (DRT). VERTEX Rev. Arg. de Psiquiat 31(1), 1-40, 2020.
- Corrigendum to Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2023 Update on Clinical Guidelines for Management of Major Depressive Disorder in Adults: Réseau canadien pour les traitements de l'humeur et de l'anxiété (CANMAT) 2023: Mise à jour des lignes directrices cliniques pour la prise en charge du trouble dépressif majeur chez les adultes. Can J Psychiatry 70(8):652, 2025.
- Thase ME, Zhang P, Weiss C, Meehan SR, Hobart M. Efficacy and safety of brexiprazole as adjunctive treatment in major depressive disorder: overview of four short-term studies. Expert Opin Pharmacother 20(15):1907-1916, 2019.