

Milsaperidona (Bysanti™): nuevo antipsicótico atípico oral aprobado por la FDA para esquizofrenia y trastorno bipolar I

Martín Pérez-Leal.

Universidad Europea de Valencia, Facultad de Ciencias de la Salud, Departamento de Biociencias.
Universitat Politècnica de València, Departamento de Biotecnología.

En febrero de 2026, la FDA aprobó milsaperidona (BYSANTI™) para el tratamiento de la esquizofrenia en adultos y para el tratamiento agudo de episodios maníacos o mixtos asociados al trastorno bipolar I en adultos. BYSANTI™ es un antipsicótico atípico oral desarrollado por Vanda Pharmaceuticals y constituye una nueva entidad química estrechamente relacionada con iloperidona. Su aprobación se apoya en la rápida transformación recíproca entre milsaperidona e iloperidona en el organismo, así como en la evidencia clínica ya disponible con iloperidona en pacientes adultos con esquizofrenia y con episodios maníacos o mixtos asociados al trastorno bipolar I.

La esquizofrenia y el trastorno bipolar I son enfermedades mentales graves, crónicas y potencialmente discapacitantes. La esquizofrenia se caracteriza por síntomas positivos, como delirios y alucinaciones, síntomas negativos, alteraciones cognitivas y deterioro funcional, y afecta aproximadamente a 23 millones de personas en el mundo. Por su parte, el trastorno bipolar se asocia a episodios depresivos y episodios maníacos o hipomaníacos, con alteraciones relevantes del estado de ánimo, la energía, la actividad y el pensamiento; se estima que afecta a unos 37 millones de personas a nivel mundial. En ambos casos, los antipsicóticos desempeñan un papel central, especialmente en el control de síntomas psicóticos, manía aguda, episodios mixtos y prevención de recaídas, aunque persisten necesidades terapéuticas relacionadas con eficacia, tolerabilidad, adherencia e individualización del tratamiento (1,2).

La milsaperidona pertenece al grupo de los antipsicóticos atípicos. Su mecanismo exacto de acción no se conoce por completo, aunque la ficha técnica señala que su eficacia podría estar mediada por una combinación de antagonismo dopaminérgico D2 y serotoninérgico 5-HT₂. Además, presenta actividad sobre receptores noradrenérgicos, dopaminérgicos, serotoninérgicos e histaminérgicos.

Esta actividad multi-receptor es coherente con su perfil como antipsicótico atípico y puede contribuir tanto a sus efectos terapéuticos como a algunos acontecimientos adversos relevantes, como hipotensión ortostática, somnolencia, taquicardia o prolongación del intervalo QT (3).

Un aspecto clave para entender la aprobación de BYSANTI™ es su relación con iloperidona. La milsaperidona e iloperidona se transforman rápidamente una en otra tras su administración, por lo que ambas generan exposiciones farmacológicas similares. De hecho, la ficha técnica indica que, tras la administración oral de BYSANTI™ o de comprimidos de iloperidona, no se observaron diferencias clínicamente relevantes en la farmacocinética de milsaperidona, iloperidona y el metabolito P95. Por ello, la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) pudo apoyar la autorización de BYSANTI™ en estudios farmacocinéticos comparativos y en la evidencia clínica previa obtenida con iloperidona (3,4).

La eficacia en esquizofrenia se estableció a partir de estudios con iloperidona en adultos. En ensayos clínicos de corta duración, iloperidona fue superior a placebo en escalas clínicas de gravedad sintomática, como la Escala Breve de

Evaluación Psiquiátrica o la Escala de los Síndromes Positivo y Negativo (BPRS y PANSS, respectivamente, por sus siglas en inglés). Además, un estudio de retirada aleatorizada en pacientes estabilizados mostró un tiempo significativamente mayor hasta recaída o recaída inminente en los pacientes que continuaron con iloperidona frente a placebo. Estos datos sustentan el uso de BYSANTI™ en el tratamiento de la esquizofrenia en adultos, en el contexto de la interconversión rápida entre milsaperidona e iloperidona (3,5-7).

La eficacia en episodios maníacos o mixtos asociados al trastorno bipolar I también se apoyó en un ensayo clínico con iloperidona. En un estudio fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, 392 adultos con trastorno bipolar I, episodio maníaco o mixto, recibieron iloperidona o placebo durante 4 semanas. El criterio principal fue el cambio en la escala Young Mania Rating Scale (YMRS) hasta el día 28. La iloperidona fue superior a placebo, con una diferencia ajustada frente a placebo en la puntuación total YMRS, apoyando así la indicación de BYSANTI™ para el tratamiento agudo de episodios maníacos o mixtos en adultos con trastorno bipolar I (3,8).

La posología registrada requiere administración oral dos veces al día, con o sin alimentos, y una titulación progresiva para reducir el riesgo de hipotensión ortostática. En esquizofrenia, se inicia con 1 mg dos veces al día y se titula hasta una dosis de mantenimiento recomendada de 6 a 12 mg dos veces al día. En episodios maníacos o mixtos asociados al trastorno bipolar I, la titulación conduce a una dosis recomendada de 12 mg dos veces al día. En metabolizadores lentos de CYP2D6 se recomienda considerar la determinación del estado metabolizador antes de iniciar el tratamiento y emplear dosis menores. También se contemplan ajustes en caso de administración concomitante con inhibidores potentes de CYP2D6 o CYP3A4 (3).

El perfil de seguridad es el esperado para un antipsicótico atípico relacionado con iloperidona. Las reacciones adversas más frecuentes descritas incluyen mareo, sequedad de boca, fatiga, congestión nasal, somnolencia, taquicardia, hipotensión ortostática y aumento de peso. Entre las advertencias relevantes figuran el aumento de mortalidad en pacientes ancianos con

psicosis relacionada con demencia (población en la que no está aprobado), prolongación del intervalo QT, síndrome neuroléptico maligno, discinesia tardía, alteraciones metabólicas, leucopenia/neutropenia, hiperprolactinemia y deterioro cognitivo o motor. El riesgo de prolongación del QT justifica evitar su administración con otros fármacos que lo prolonguen y extremar la precaución en pacientes con factores de riesgo cardíaco o alteraciones electrolíticas (3).

En conclusión, BYSANTI™ amplía el arsenal de antipsicóticos orales disponibles para dos indicaciones relevantes en psiquiatría: esquizofrenia y trastorno bipolar. Su principal singularidad no reside en una nueva diana farmacológica, sino en su condición de nueva entidad química estrechamente vinculada a la iloperidona, con la que comparte exposición farmacológica y base clínica. Su posicionamiento dependerá de la experiencia clínica, la tolerabilidad individual, el manejo de interacciones, la necesidad de titulación y el control del riesgo de prolongación del QTc. Vanda Pharmaceuticals ha comunicado que prevé su disponibilidad comercial en Estados Unidos durante el tercer trimestre de 2026. En Europa, no consta por el momento autorización de BYSANTI™ por la EMA, en 2026 recomendó rechazar la autorización de la iloperidona, al considerar que la relación beneficio-riesgo no quedaba suficientemente demostrada, especialmente por el riesgo de prolongación del QT.

Bibliografía

1. Zhan, Z., Wang, J., Shen, T. Results of the Global Burden of Disease study for schizophrenia: trends from 1990 to 2021 and projections to 2050. *Front Psychiatry* 16, 1629032 (2025).
2. Jiang, J., Chen, Y., Lin, Z., et al. Global, regional, and national burden of bipolar disorder, 1990-2021: Analysis of data from the global burden of disease study 2021. *J Affect Disord* 15, 119638 (2025).
3. U.S. Food and Drug Administration. BYSANTI™ (milsaperidone) tablets, for oral use. Prescribing Information. Revisado 02/2026. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2026/220358Orig1s000lbl.pdf
4. Shirley, M. Milsaperidone: First Approval. *Clinical Drug Investigation* (2026).
5. Potkin, S. G., Litman, R. E., Torres, R., Wolfgang, C. D. Efficacy of iloperidone in the treatment of schizophrenia: initial phase 3 studies. *J Clin Psychopharmacol* 28, S4-11 (2008).
6. Cutler, A. J., Kalali, A. H., Weiden, P. J., et al. Four-week, double-blind, placebo- and ziprasidone-controlled trial of iloperidone in patients with acute exacerbations of schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 28, S20-8 (2008).
7. Weiden, P. J., Manning, R., Wolfgang, C. D., et al. A Randomized Trial of Iloperidone for Prevention of Relapse in Schizophrenia: The REPRIEVE Study. *CNS Drugs* 30, 735-747 (2016).
8. Torres, R., Czeisler, E. L., Chadwick, S. R., et al. Efficacy and Safety of Iloperidone in Bipolar Mania: A Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *J Clin Psychiatry* 85, 23m14966 (2024).
9. European Medicines Agency. Iloperidone Vanda Pharmaceuticals: refusal of marketing authorisation. 2026. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/iloperidone-vanda-pharmaceuticals>