



# GRADO EN MEDICINA

## TRABAJO FIN DE GRADO

Potencial de los fármacos muscarínicos  
en el tratamiento de la esquizofrenia

Potential of muscarinic drugs in the  
treatment of schizophrenia

**Autor/a:** Clara Alonso Salcedo

**Director/es:** María Fuencisla Pilar Cuéllar

Santander, mayo de 2025

## ÍNDICE

<b>RESUMEN .....</b>	<b>2</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>2</b>
<b>GLOSARIO DE ABREVIATURAS .....</b>	<b>3</b>
<b>1. INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>4</b>
<b>2. OBJETIVOS .....</b>	<b>5</b>
<b>3. METODOLOGÍA .....</b>	<b>6</b>
<b>4. NEUROBIOLOGÍA DE LA ESQUIZOFRENIA .....</b>	<b>7</b>
<b>5. FÁRMACOS ANTIPSICÓTICOS ACTUALES .....</b>	<b>9</b>
<b>6. KarXT Y ESQUIZOFRENIA. ....</b>	<b>11</b>
<b>6.1 XANOMELINA.....</b>	<b>11</b>
<b>6.2 CLORURO DE TROPIO. ....</b>	<b>12</b>
<b>6.3 KarXT .....</b>	<b>13</b>
<b>6.3.1 Ensayos clínicos. ....</b>	<b>14</b>
<b>6.3.2 Efectos adversos. ....</b>	<b>17</b>
<b>6.3.3 Comparación con otros antipsicóticos.....</b>	<b>19</b>
<b>6.3.4 Otras indicaciones. ....</b>	<b>20</b>
<b>7. CONCLUSIONES .....</b>	<b>21</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>22</b>
<b>AGRADECIMIENTOS .....</b>	<b>30</b>

## RESUMEN.

La esquizofrenia es una enfermedad mental crónica que afecta al 1% de la población mundial, caracterizada por la presentación de síntomas psicóticos “positivos”, “negativos” y deterioro cognitivo. El mecanismo de acción de los fármacos más utilizados actualmente se fundamenta en el antagonismo de los receptores dopaminérgicos D<sub>2</sub>. Sin embargo, aunque estos fármacos reducen de forma significativa la sintomatología positiva, un 30% de los pacientes son refractarios al tratamiento. Además, los efectos adversos que generan, como las manifestaciones extrapiramidales, la hiperprolactinemia y el síndrome metabólico, suponen un factor limitante para su uso. KarXT es una terapia innovadora compuesta por la combinación de xanomelina y cloruro de trospio, que surge como alternativa a los antipsicóticos convencionales. Este fármaco se basa en la asociación de la xanomelina, un agonista de los receptores muscarínicos a nivel del SNC, con mayor afinidad sobre los subtipos M<sub>1</sub> / M<sub>4</sub>, y el cloruro de trospio, un antagonista muscarínico a nivel periférico. Los ensayos clínicos de fase III EMERGENT-1 y EMERGENT-2 han probado la eficacia y tolerancia a corto plazo de KarXT. No obstante, la realización de estudios a largo plazo es fundamental para conocer su efecto de forma prolongada en el tiempo.

**Palabras clave:** Esquizofrenia, Xanomelina, Cloruro de Trospio, KarXT, Antipsicóticos, Receptores muscarínicos.

## ABSTRACT.

Schizophrenia is a chronic mental illness affecting 1% of the world's population. It is characterized by the presentation of "positive" and "negative" psychotic symptoms and cognitive impairment. Current treatment is based on the blockade of dopaminergic D<sub>2</sub> receptors. However, although these drugs significantly reduce positive symptoms, 30% of patients are refractory to treatment. Furthermore, the adverse effects, such as extrapyramidal manifestations, hyperprolactinemia, and metabolic syndrome, are limiting factors for their use. KarXT is an innovative therapy composed of the combination of xanomeline and trospium chloride, which emerges as an alternative to conventional antipsychotics. This drug is based on the combination of xanomeline, a muscarinic receptor agonist in the CNS, with greater affinity for the M<sub>1</sub> / M<sub>4</sub> isoforms, and trospium chloride, a muscarinic antagonist at the peripheral level. The Phase III EMERGENT-1 and EMERGENT-2 clinical trials have demonstrated the short-term efficacy and tolerability of KarXT. However, long-term studies are essential to understand its long-term effects.

**Keywords:** Schizophrenia, Xanomeline, Trospium Chloride, KarXT, Antipsychotics, Muscarinic receptors.

## **GLOSARIO DE ABREVIATURAS.**

**ACh:** Acetilcolina  
**BHE:** Barrera Hematoencefálica  
**CGI:** Clinical Global Impression  
**COMT:** Catecol - O - Metiltransferasa  
**DSM-5:** Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales  
**EAs:** Efectos Adversos  
**ECG:** Electrocardiograma  
**EVA:** Escala Visual Analógica  
**FDA:** Food and Drug Administration  
**IAQ:** Investigator Assesment Questionnaire  
**KarXT:** Xanomelina - Trospio  
**MSQ:** Medical Symptoms Questionnaire  
**NNT:** Número Necesario a Tratar  
**NPI-C:** Neuropsychiatric Inventory Clinician  
**PANSS:** Positive and Negative Syndrome Scale  
**RMN:** Resonancia Magnética Nuclear  
**SNC:** Sistema Nervioso Central  
**SNP:** Sistema Nervioso Periférico  
**VTA:** Área Tegmental Ventral

## 1. INTRODUCCIÓN.

La esquizofrenia es una enfermedad mental crónica, que afecta aproximadamente a un 1% de la población y cuya incidencia y prevalencia ha aumentado en los últimos años. Existe una mayor prevalencia en hombres que en mujeres, en una relación hombre/mujer de 1.4:1. Sin embargo, hay estudios que demuestran cierta controversia sobre estos datos, avalando que la mayor tasa en varones es debido a la mayor gravedad de sus síntomas, lo que facilita el reconocimiento de la enfermedad y su diagnóstico(1,2).

Un 70% de los casos comienzan en la adolescencia o inicios de la edad adulta, con una diferencia entre sexos de tres o cuatro años, siendo más precoz en varones. Aunque no hay una explicación clara para esta relación, se cree que el inicio tardío en mujeres se debe al efecto neuroprotector que ejercen los estrógenos, explicación del pico en mujeres a partir de los 40 años a causa de la menopausia(3).

La etiología de la esquizofrenia se basa en una combinación de factores genéticos y ambientales. Los familiares de primer grado tienen un riesgo diez veces mayor que una persona sin esta relación: un 46% comparado con el 9-16% de una persona sin este parentesco. En gemelos monocigóticos, la probabilidad de que ambos presenten la enfermedad es de un 46-53%(4).

Podemos encontrar alteraciones genéticas asociadas con el desarrollo de la esquizofrenia:

- Deleciones como la 22q11 en el cromosoma 22 y relacionada con la catecol-O-metiltransferasa (COMT), una enzima involucrada en el metabolismo de las catecolaminas.
- La deleción en el gen PPRDH2 (prolina deshidrogenasa).
- Translocaciones equilibradas como la producida en (1;11) (q.42.1; q14.3) donde se cortan los genes "*Disrupted in schizophrenia 1 and 2*" (DISC1 y DISC2)(5).

Por otro lado, la polución ambiental o toxinas como el plomo(6), complicaciones durante el embarazo o el parto (cesárea urgente, preeclampsia, diabetes, incompatibilidad del Rh, hemorragia), infecciones, nacer en meses de invierno, vivir en medios urbanos o el consumo de cannabis en la adolescencia, son factores ambientales que contribuyen al desarrollo de la esquizofrenia. Una de las interacciones gen-ambiente más estudiadas, es la relación entre el consumo de cannabis y alteraciones genéticas en la COMT como el polimorfismo (Val158Met)(7).

La esquizofrenia se caracteriza por una sintomatología muy variada como:

- a) Síntomas "positivos" donde podemos encontrar alteraciones de la conducta y pensamiento, alucinaciones auditivas frecuentes en el 70% de los pacientes y visuales en un 56%, ideas delirantes de tipo persecutorio o de grandeza entre otros y cuadros de agitación.

- b) Síntomas “negativos”, más difíciles de tratar, donde predomina el aislamiento, apatía, anhedonia e hipocinesia.
- c) Síntomas “cognitivos” como la alteración en el nivel de concentración, atención o toma de decisiones(8,9).

En el diagnóstico clínico, el Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales (DSM-5) establece como criterio una duración de los síntomas mínima de seis meses. Se deben presentar al menos dos síntomas entre los que se incluyen: delirios, alucinaciones, alteraciones del discurso o comportamiento y síntomas negativos durante un mes. El tiempo restante se completará con los síntomas en fase prodrómica o residual, que afecten al desarrollo de la vida diaria(10).

Existe una alta morbilidad y mortalidad en la esquizofrenia, con una tasa de suicidio de alrededor del 10% y una esperanza de vida 10 años menor que en la población general, así como mayor riesgo de consumo de sustancias y limitaciones en su vida social y laboral(7). Es importante invertir tiempo en la prevención del suicidio y de las conductas perjudiciales para garantizar el bienestar del paciente, insistiendo en la toma correcta de la medicación o por medio de terapia psicosocial y familiar. Incluso hay estudios que han demostrado la eficacia de la clozapina como tratamiento antisuicidio(11,12).

La carga asistencial y económica para el sistema sanitario es notable en esta enfermedad, por ello invertir en nuevos tratamientos es clave para mejorar la calidad de vida del paciente. El desarrollo de nuevas terapias, como la que abordaremos a continuación son imprescindibles para alcanzar este objetivo.

## **2. OBJETIVOS.**

Los objetivos principales de esta revisión se fundamentan en:

- Conocer la neurobiología de la esquizofrenia y analizar sus diferentes hipótesis para comprender el mecanismo de actuación de los antipsicóticos actuales.
- Describir los mecanismos de acción y reacciones adversas de los antipsicóticos típicos y atípicos.
- Describir los mecanismos de acción de la xanomelina y el cloruro de trospio, y su actuación sobre los receptores muscarínicos.
- Revisar los ensayos clínicos realizados hasta la fecha sobre KarXT, analizando su eficacia, tolerancia y seguridad a corto y largo plazo, al igual que posibles nuevas indicaciones.
- Analizar los principales efectos adversos asociados al tratamiento con KarXT.
- Comparar la eficacia y tolerancia de KarXT respecto a los tratamientos antipsicóticos actuales.

### 3. METODOLOGÍA.

Para la realización de este trabajo se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica centrada en el potencial de los fármacos muscarínicos en el tratamiento de la esquizofrenia. Se ha recabado información sobre la innovadora terapia KarXT, compuesta por la combinación de dos fármacos xanomelina y cloruro de trospio. Este proceso nos ayuda en la consecución de los objetivos anteriormente propuestos.

Se han empleado diversas fuentes de información para recopilar la literatura necesaria. La mayor parte de artículos científicos y ensayos clínicos utilizados en esta revisión se han consultado de bases de datos científicas como Pubmed, Google Scholar y ClinicalTrials.gov, junto con la información obtenida tras la búsqueda de artículos en numerosas revistas científicas.

De forma secundaria se consultó el DSM-5, así como capítulos de libros online de StatPearls y sobre la genética de la esquizofrenia. Complementados con guías de práctica clínica, recursos web oficiales y pósteres de congresos.

#### Criterios de inclusión.

Para ajustar la búsqueda y obtener resultados relevantes de cara a los objetivos de esta revisión, se emplearon términos MeSH (*Medical Subject Headings*) del tesauro de la *US National Library of Medicine*. Entre los cuales se destacaron como palabras clave “*Xanomeline – Trospium*” término recientemente introducido en 2025, “*Xanomeline*”, “*Trospium chloride*”, “*Schizophrenia*”, “*Muscarinic Agonists*”, “*Muscarinic Antagonists*” y “*Antipsychotic Agents*”. Conectadas por los operadores booleanos “AND”, “OR” y “NOT” para obtener resultados más refinados.

Se empleó la base de datos ClinicalTrials.gov para la documentación relativa a los ensayos clínicos realizados con KarXT. Para ello se emplearon los filtros “*Schizophrenia*” en el campo “*Condition/disease*” y “*Xanomeline/Trospium Chloride*” en el campo “*Intervention/Treatment*”, obteniendo 15 resultados de ensayos en diferentes fases comprendidos entre los años 2017 y 2025. Cabe señalar que, entre los ensayos desarrollados en esta revisión, se encuentran dos nuevos estudios comenzados en abril de 2025.

#### Criterios de exclusión.

De cara a realizar una revisión actualizada se priorizaron artículos recientes, publicados en los últimos cinco años. Independientemente de este criterio fue fundamental incluir artículos anteriores que continúan siendo vigentes en la actualidad.

Para preservar la calidad de la información incluida en este trabajo, se excluyeron los artículos que no contuvieran las palabras clave mencionadas anteriormente, al igual que aquellos con información repetitiva o no relevante para el tema en cuestión.

Finalmente, tras analizar alrededor de 150 referencias bibliográficas, se seleccionaron un total de 70 publicaciones.

#### 4. NEUROBIOLOGÍA DE LA ESQUIZOFRENIA.

El mecanismo con mayor repercusión en el desarrollo de la esquizofrenia es la hipótesis dopaminérgica, aunque no de forma exclusiva, ya que se basa en la asociación de varios factores tanto estructurales, como neurobiológicos.

La **hipótesis dopaminérgica** se fundamenta en la hiperactivación dopaminérgica de la **vía mesolímbica**. Esta vía conecta el área tegmental ventral (VTA) del mesencéfalo con el núcleo accumbens en el sistema límbico, produciendo la estimulación de los receptores dopaminérgicos D<sub>2</sub> y desencadenando la sintomatología positiva típica de la esquizofrenia. La vía mesolímbica también regula las emociones y el placer, al constituir los circuitos de recompensa del cerebro. Dicho mecanismo explica el mayor consumo de sustancias en este grupo de pacientes, con el objetivo de paliar el déficit que se produce en situaciones de hipoactivación de la vía, y que a su vez explica parte de los síntomas negativos(13). Los fármacos más empleados en esta enfermedad (antipsicóticos atípicos), se basan en esta hipótesis y actúan bloqueando los receptores D<sub>2</sub> dopaminérgicos(14,15).

La segunda vía importante de este proceso es la **vía mesocortical**, que se extiende desde el VTA al córtex prefrontal. Su hipofunción disminuye la estimulación de los receptores D<sub>1</sub> y origina parte de los síntomas negativos, afectivos y cognitivos(13).

Como consecuencia del tratamiento antipsicótico, se ven alteradas otras vías dopaminérgicas que funcionarían con normalidad en un paciente con esquizofrenia sin tratamiento farmacológico. Es el caso de la **vía nigroestriada**, en la que el bloqueo de los receptores D<sub>2</sub> produce síntomas extrapiramidales caracterizados por temblor, acatisia, distonía o discinesia tardía. Por otro lado, el bloqueo de los receptores D<sub>2</sub> en el **sistema tuberoinfundibular**, aumenta los niveles de prolactina provocando amenorrea, disfunción sexual o galactorrea entre otros efectos adversos(13).

De acuerdo con la **hipótesis glutamatérgica**, la hipofuncionalidad de los receptores NMDA presentes en interneuronas GABAérgicas de la corteza prefrontal, impide el control inhibitorio de las neuronas glutamatérgicas. Estas neuronas glutamatérgicas hiperactivas interaccionan con neuronas dopaminérgicas por medio de dos vías:

- La actuación directa de las neuronas glutamatérgicas sobre el sistema dopaminérgico en el VTA produce la hiperactivación de la vía mesolímbica a este nivel, desencadenando la aparición de la sintomatología positiva.
- La actuación indirecta de las neuronas glutamatérgicas a través de la activación de interneuronas GABAérgicas en el VTA, disminuye la actividad de la vía mesocortical induciendo síntomas negativos, afectivos y cognitivo(16).



Esta teoría se ha corroborado farmacológicamente con el uso de ketamina y fenciclidina, antagonistas NMDA, capaces de simular síntomas positivos y negativos en sujetos sanos(17).

La **hipótesis serotoninérgica** se basa en la hiperactivación de los receptores serotoninérgicos 5-HT<sub>2A</sub>, asociada a una mayor liberación de glutamato en el VTA. Este proceso conduce a una mayor activación de la vía mesolímbica, aumentando la liberación de dopamina en el estriado ventral y desencadenando los síntomas positivos característicos de la esquizofrenia(18).

En cuanto a la **hipótesis colinérgica**, la ACh (acetilcolina) en el SNP (Sistema Nervioso Periférico) es la encargada de modular el sistema parasimpático, mientras que en el Sistema Nervioso Central (SNC) regula la atención, memoria, excitación o el aprendizaje(19).

Hay dos tipos de receptores colinérgicos: los muscarínicos, con mayor implicación en la patogenia de la esquizofrenia, son receptores de siete dominios transmembrana acoplados a proteínas G, con respuesta más lenta pero más extendida en el tiempo. Por otro lado, los receptores nicotínicos son canales ligando-dependientes que permiten el paso de iones sodio, generando respuestas inmediatas(20).

Hay cinco subtipos de receptores muscarínicos acoplados a diferentes proteínas G. Los receptores M<sub>1</sub>, M<sub>3</sub> y M<sub>5</sub> se acoplan a proteínas G<sub>q/11</sub> activando la fosfolipasa C, lo que desencadena la liberación de inositol-trifosfato y un aumento del calcio intracelular. Por otro lado, los receptores M<sub>2</sub> y M<sub>4</sub> se acoplan a proteínas G<sub>i/o</sub>, que inhibirán la adenilil ciclasa disminuyendo la concentración de AMPc(20).

Los **receptores M<sub>1</sub>** se localizan mayoritariamente en el SNC (corteza prefrontal, hipocampo y ganglios basales) y minoritariamente en las glándulas salivales y mucosa gástrica. Estos receptores tienen localización postsináptica y potencian la señalización mediada por los receptores NMDA, estimulando el desarrollo cognitivo y la plasticidad sináptica. Además, actúan regulando el sueño-vigilia y reduciendo las alteraciones conductuales, como las relacionadas con la sintomatología negativa de la esquizofrenia. Estudios en ratones *knockout* para los receptores M<sub>1</sub> muestran un mayor deterioro cognitivo y formación de amiloide(8,21).

Los receptores M<sub>2</sub> y M<sub>4</sub> tienen acción tanto presináptica como postsináptica, y se encuentran predominantemente en el núcleo accumbens, modulando la vía mesolímbica mediante su función inhibitoria (8). Fuera del SNC, el **receptor M<sub>2</sub>** se ubica en el tejido muscular liso cardiaco y detrusor de la vejiga(21). Los **receptores M<sub>4</sub>** predominan en la sustancia negra, núcleo accumbens y VTA(22).

El **receptor M<sub>3</sub>** se encuentra en el músculo liso del detrusor, glándulas salivales mucosa gástrica, bronquios y vasos sanguíneos(21). Por último, el **receptor M<sub>5</sub>** se encuentra en zonas concretas del SNC modulando al sistema dopaminérgico en el mesencéfalo(8).

Los receptores colinérgicos con mayor implicación en la esquizofrenia son los subtipos M<sub>1</sub> y M<sub>4</sub>. Estudios farmacológicos utilizando pirenzepina, un antagonista muscarínico, han evidenciado niveles reducidos de estos receptores en la corteza prefrontal dorsolateral de pacientes con esquizofrenia, en contraposición con controles sanos(23). Este déficit colinérgico genera una menor liberación de dopamina cortical, afectando negativamente a la atención, motivación o a la cognición(8). La activación del receptor M<sub>1</sub> por la ACh incrementa la liberación de dopamina en el estriado. Este mecanismo se regula a través de la acción de las interneuronas GABAérgicas y piramidales(8,13).

Los subtipos M<sub>2</sub> y M<sub>4</sub> actúan como autorreceptores, de forma que el aumento de los niveles de ACh disminuye su secreción adicional y consecuentemente reduce la liberación de dopamina en el cuerpo estriado. La disminución de ACh que tiene lugar en la esquizofrenia elimina el efecto inhibitorio sobre la dopamina que tienen los receptores M<sub>4</sub>, potenciando su liberación y en consecuencia la aparición de síntomas positivos como delirios o alucinaciones(8,24).

La Resonancia Magnética Nuclear (RMN) es una técnica que nos permite conocer las **alteraciones neuroestructurales** debidas a la esquizofrenia. Entre ellas encontramos una disminución del volumen cerebral por pérdida de materia gris en la región fronto-temporal, corteza cingulada anterior, tálamo, amígdala e hipocampo, con agrandamiento de los ventrículos laterales. Estos cambios explican parte de la sintomatología negativa, que también puede ocasionarse por alteraciones en las conexiones cerebrales (por ejemplo, la tálamo-prefrontal), o alteraciones en la sustancia blanca, ya evidenciadas en imágenes por tensor de difusión(25,26).

Varios estudios relacionan el uso de antipsicóticos típicos con un aumento del volumen de los ganglios basales, desencadenando sintomatología motora o emocional. Dicho volumen revierte al sustituirlos por tratamiento con antipsicóticos atípicos(27).

## 5. FÁRMACOS ANTIPSICÓTICOS ACTUALES.

Los fármacos empleados en el tratamiento de la esquizofrenia son los antipsicóticos típicos (primera generación) y atípicos (segunda generación). Se combinan complementariamente con ansiolíticos y antidepresivos para tratar otros síntomas coexistentes, así como con psicoterapia y técnicas de rehabilitación.

Los **antipsicóticos típicos** son fármacos que actúan principalmente antagonizando los receptores D<sub>2</sub> de la vía mesolímbica y de otras vías dopaminérgicas, reduciendo los síntomas psicóticos, pero desencadenando efectos adversos. También actúan sobre receptores noradrenérgicos, colinérgicos e histaminérgicos. A este grupo pertenecen las fenotiazinas, donde destaca la **clorpromazina**, un antipsicótico de baja potencia con mayor efecto sedante que extrapiramidal y el grupo de las butirofenonas en el que se encuentran el **haloperidol** o la **flufenacina**, de alta potencia y que desencadenan principalmente efectos extrapiramidales(28).

Entre los principales efectos adversos encontramos:

- Síntomas extrapiramidales como temblor, discinesia o distonía debidos al bloqueo en la vía nigroestriatal de los D<sub>2</sub>.
- Hiperprolactinemia por la actuación sobre la vía tuberoinfundibular.
- Exacerbación de los síntomas negativos como resultado del efecto sobre la vía mesocortical.
- Sedación y alteraciones del sueño.
- Hipotensión y arritmias por su acción sobre los receptores  $\alpha$ 1-adrenérgicos.
- Síndrome neuroléptico maligno.
- Alteraciones urinarias, sexuales, gastrointestinales, metabólicas o hematológicas (como leucopenia y agranulocitosis)(28,29).

El problema de estos antipsicóticos es que tratan eficazmente los síntomas positivos, pero no actúan igualmente sobre los negativos y cognitivos, sumado a la elevada incidencia de efectos adversos. Esto provoca que un 70% de los pacientes abandonen el tratamiento en los primeros dieciocho meses(30).

Los **antipsicóticos atípicos** se desarrollan como alternativa para aquellos pacientes resistentes al tratamiento con fármacos de primera generación, con severos efectos secundarios o dominio de sintomatología negativa. Estos fármacos actúan bloqueando débilmente el receptor de dopamina D<sub>2</sub> y con mayor afinidad los receptores de serotonina 5-HT<sub>2A</sub>. También actúan sobre los receptores de histamina, muscarínicos o  $\alpha$ -adrenérgicos, condicionando su efectividad y la aparición de efectos adversos. En este grupo destacamos la **clozapina, olanzapina, quetiapina y risperidona**(28).

Los antipsicóticos atípicos tienen mejor tolerancia, producen menos efectos extrapiramidales y tienen capacidad de tratar la sintomatología negativa. Entre sus efectos adversos podemos destacar:

- Sedación, hipotensión y taquicardia refleja entre los más frecuentes.
- Agranulocitosis y aumento de salivación en la clozapina, lo que requiere de controles periódicos.
- Alteraciones metabólicas (aumento de peso, diabetes mellitus tipo 2) en olanzapina y clozapina(28).

Un 30% de los pacientes son refractarios al tratamiento, es decir, tras el uso de dos antipsicóticos diferentes a correcta dosis, duración y buena adherencia, no presentan remisión clínica. Se desconoce la causa, pudiendo estar involucrados factores genéticos o la presencia de comorbilidad. En estos casos se emplea la clozapina con una tasa de respuesta del 70%, además de la terapia electroconvulsiva(31,32).

Dentro del grupo de antipsicóticos atípicos, el **aripiprazol, brexpiprazol y cariprazina** componen un subgrupo con un mecanismo de acción diferenciado. El aripiprazol se comporta como agonista parcial D<sub>2</sub> y 5-HT<sub>1A</sub> y como antagonista de los receptores 5-HT<sub>2A</sub>, a diferencia de los antipsicóticos atípicos. Este agonismo parcial sobre receptores D<sub>2</sub> hace que el aripiprazol se considere un “estabilizador de la dopamina”. Esto implica que en áreas cerebrales en las que

la concentración de dopamina es elevada actúe antagonizando el efecto de la dopamina (agonista puro), mientras que en zonas con menor concentración de dopamina tiene función de agonista parcial. Este subgrupo ha demostrado eficacia en el tratamiento de los síntomas positivos, negativos y cognitivos de la esquizofrenia. Además, presentan menos efectos extrapiramidales y metabólicos, aunque la agitación, ansiedad e insomnio son frecuentes(28,33).

La escasa adherencia terapéutica en estos pacientes se ha solventado los últimos años con la introducción de inyectables de liberación prolongada para mejor control de la sintomatología(34).

## 6. KarXT Y ESQUIZOFRENIA.

KarXT (Xanomelina-Trospio), compuesto por la asociación de xanomelina con cloruro de trospio, es el nuevo fármaco aprobado por la FDA (*Food and Drug Administration*) de los EE. UU. en septiembre de 2024, como nuevo tratamiento para la esquizofrenia en adultos(35,36).

### 6.1 XANOMELINA.

La **xanomelina** es un agonista muscarínico que actúa preferentemente en los receptores  $M_1$  y  $M_4$ , mostrando mayor afinidad sobre estos últimos. A dosis elevadas también tiene efecto sobre los receptores  $M_2$ ,  $M_3$  y  $M_5$  y sobre los receptores de serotonina  $5-HT_1$  y  $5-HT_{2A}$ (8).

La xanomelina ha sido empleada en el tratamiento de la Enfermedad de Alzheimer por su capacidad procognitiva y actualmente se plantea como potencial tratamiento para la esquizofrenia(8).

La estimulación por la xanomelina de los receptores  $M_1$  produce un efecto antipsicótico a través del control desde la corteza frontal de la actividad de neuronas dopaminérgicas en el VTA. La activación de receptores  $M_1$  presentes en interneuronas GABAérgicas reduce la activación de neuronas piramidales, lo que resulta en una menor excitabilidad dopaminérgica a nivel del VTA(37). Esto favorece el desarrollo cognitivo y la plasticidad sináptica. Además, regula la sintomatología negativa de la esquizofrenia y el sueño-vigilia(8). Por otro lado, la actuación de la xanomelina sobre los receptores  $M_4$  reduce la liberación de acetilcolina en VTA y núcleo accumbens, lo que induce una menor activación dopaminérgica controlando los síntomas psicóticos. Esta regulación selectiva sobre la dopamina permite mayor control sobre ésta que los antagonistas dopaminérgicos, contribuyendo al tratamiento de los síntomas positivos y negativos de la esquizofrenia(22). Estudios en ratones *knockout* para los receptores  $M_4$  han confirmado cómo la xanomelina requiere de estos receptores para reducir la hiperactividad inducida por anfetaminas(38).

La xanomelina posee una estructura lipofílica que le confiere una amplia distribución y facilita su paso a través de la barrera hematoencefálica (BHE), actuando sobre el SNC. Molecularmente ejerce una acción dual sobre los receptores muscarínicos. Se une al sitio ortostérico, donde imita la función endógena de la acetilcolina, y al alostérico, a través del cual regula la afinidad o eficacia del receptor(30,39).

Su absorción oral es muy rápida y alcanza concentraciones cerebrales 10-20 veces mayores que las plasmáticas, acumulándose principalmente en la corteza y cuerpo estriado(39). La biodisponibilidad oral es muy baja (<1%) debido al metabolismo hepático de primer paso. Su unión a proteínas plasmáticas es del 95%. Se metaboliza por enzimas del citocromo (CYP) 450, incluyendo CYP2D6 y por las flavinas monooxigenasas, pudiendo generar interacciones medicamentosas(36,40). El tiempo en el que se alcanza la concentración máxima (Tmax) es de 2,5 h y su vida media es de 4,6 h. Un 78% se elimina por vía renal en 24 h tras su administración, aunque <0,01% lo hace sin modificaciones y un 12% se excretará por las heces(36,41).

Entre sus principales efectos adversos relativos a su actividad colinérgica periférica se incluyen: síntomas gastrointestinales, hipersalivación, sudoración, síncope, taquicardia o hipertensión(42).

## **6.2 CLORURO DE TROSPIO.**

El trospio es un antagonista panmuscarínico con afinidad principalmente por los receptores M<sub>1</sub>, M<sub>2</sub> y M<sub>3</sub> que carece de actividad sobre los receptores nicotínicos(43). La acción del trospio sobre estos receptores relaja el músculo liso del detrusor, el músculo liso gastrointestinal y reduce la secreción bronquial, salival y el sudor(44).

El trospio es una amina cuaternaria, hidrófila y altamente polar que no atraviesa la barrera hematoencefálica, lo que disminuye los efectos adversos centrales. Su estructura química dificulta el paso a través de las membranas plasmáticas, enlenteciendo su absorción a nivel intestinal tras su administración oral(43).

La biodisponibilidad oral es baja (10% aproximadamente) y con gran variabilidad, tanto interindividual como intraindividual. Esta absorción puede verse afectada por factores como la presencia de alimentos en el estómago. Su unión a proteínas plasmáticas es baja (80%) y la Tmax es de 5-6 h, lo que indica un inicio de acción lenta del fármaco(43).

El trospio experimenta principalmente metabolismo de fase II por glucuronidación y solo un 15% es procesado por el CYP450, lo cual reduce su posible interacción con otros fármacos. A dosis muy elevadas puede inhibir el CYP2D6, interaccionando con fármacos como los antidepresivos tricíclicos o ciertos antipsicóticos metabolizados por este enzima(40,43).

El 60% del fármaco se excreta sin metabolizar por vía renal, favoreciendo su efecto terapéutico sobre la vejiga hiperactiva al acumularse en este órgano. Tiene una vida media de eliminación ( $t_{1/2}$ ) prolongada de 13-20 h (ligeramente mayor en mujeres). Este parámetro puede verse incrementado en insuficiencia renal o hepática grave, al disminuir el aclaramiento(43).

Tiene buena tolerancia y efectos adversos leves, que disminuyen con el tiempo. Los más frecuentes incluyen sequedad oral y ocular, alteraciones gastrointestinales (estreñimiento, dolor abdominal), cefalea, astenia o retención urinaria. Podemos encontrar con menor frecuencia síntomas como visión borrosa o taquicardia(43). El empleo de cloruro de trospio está contraindicado en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho, retención urinaria o gástrica, colitis ulcerosa, embarazadas o en periodo de lactancia(43).

### 6.3 KarXT.

Como solución a los efectos adversos de la xanomelina, este agonista muscarínico  $M_1/M_4$  se asoció con el antagonista muscarínico periférico cloruro de trospio. Reduciendo en un 50% los efectos secundarios periféricos, pero manteniendo su efecto antipsicótico y procognitivo(19).

Este fármaco, desarrollado por Karuna Therapeutics y conocido comercialmente como Cobenfy (anteriormente denominado KarXT), es un fármaco novedoso de administración oral dos veces al día. El tratamiento se inicia con una dosis de 50 mg/20 mg cada 12 h durante al menos dos días, que se aumentará a 100 mg/20 mg cada 12 h durante un mínimo de cinco días. Esta dosis inicial puede incrementarse progresivamente en función de la respuesta y tolerancia del paciente a un máximo de 125 mg/30 mg(36).

Se debe de administrar 1 h antes o 2 h después de las comidas, para garantizar una absorción adecuada. Está contraindicado en situaciones de retención urinaria o gástrica, insuficiencia hepática moderada-grave, glaucoma de ángulo estrecho no tratado, reacción alérgica e insuficiencia renal moderada-grave. Además, se recomienda monitorizar las enzimas hepáticas, niveles de bilirrubina y frecuencia cardíaca, antes y durante el tratamiento(36). Actualmente, no hay estudios sobre el impacto de xanomelina-trospio en mujeres embarazadas, ni en el periodo de lactancia por lo que se recomienda extremar la precaución(45).

KarXT carece de la advertencia de “caja negra” de la FDA, ya que no se han reportado casos de aumento de la ideación suicida en pacientes adultos con esquizofrenia tratados. Tampoco se ha demostrado un aumento de mortalidad en ancianos con demencia(40).



### 6.3.1 Ensayos clínicos.

Tabla 1. Ensayos EMERGENT.

Nombre del estudio (fechas)	Fase / Estado	Diseño y tipo de estudio	Resultados	Ref
<b>A study to assess safety and efficacy of KarXT in adult patients with schizophrenia (EMERGENT-1) (NCT03697252)</b> (09/2018-10/2020)	II Comple- tado	- Intervencionista. - Randomizado, asignación paralela, doble ciego, triple enmascaramiento. - Placebo-control. - Pacientes hospitalizados. - 5 semanas de duración (n=182).	Evaluación de la eficacia, seguridad y tolerabilidad. - 6/10 pacientes tuvieron una reducción de un 20% de los síntomas de la escala PANSS y 1/10 pacientes presentaron una reducción >50%. - El grupo <u>KarXT mejoró 17.4 puntos</u> en la escala PANSS vs <u>5.9 del grupo placebo</u> . - KarXT mostró una <u>mejoría significativa</u> respecto al placebo de <u>11.5 puntos</u> en la escala PANSS. - El NNT para >20% de respuesta es de 3 pacientes, mientras que para >50% es de 11. - Disminuyeron los síntomas positivos, negativos y cognitivos.	(46, 52)
<b>A study to assess efficacy and safety of KarXT in acutely psychotic hospitalized adult patients with schizophrenia (EMERGENT-2) (NCT04659161)</b> (12/2020-11/2023)	III Comple- tado	- Intervencionista. - Randomizado, asignación paralela, doble ciego, triple enmascaramiento, multicéntrico. - Placebo-control. - Pacientes hospitalizados. - 5 semanas de duración (n=252).	Evaluación de la eficacia, seguridad y tolerabilidad. - El grupo que tomó <u>KarXT mejoró 21.2 puntos</u> en la escala PANSS vs <u>11.6 del grupo placebo</u> . - KarXT mostró una <u>mejoría significativa</u> respecto al placebo de <u>9.6 puntos</u> en la escala PANSS. - Fue eficaz para reducir síntomas positivos y negativos. - Los datos obtenidos confirman la eficacia que se mostró en el estudio EMERGENT-1.	(53, 54)
<b>A study to assess efficacy and safety of KarXT in acutely psychotic hospitalized adult patients with schizophrenia (EMERGENT-3) (NCT04738123)</b> (02/2021-12/2024)	III Comple- tado	- Intervencionista. - Randomizado, asignación paralela, doble ciego, triple enmascaramiento, multicéntrico. - Pacientes hospitalizados con psicosis aguda. - Placebo-control. - 5 semanas de duración (n=256).	Evaluación de la eficacia, seguridad y tolerabilidad. - El grupo <u>KarXT mejoró 20.6 puntos</u> en la escala PANSS respecto a los <u>12.2 del grupo placebo</u> . - KarXT mostró una <u>mejoría significativa</u> respecto al placebo de <u>8.4 puntos</u> en la escala PANSS. - KarXT produjo una mejora >30% de los síntomas en 25,4% de los pacientes. - Eficaz para reducir síntomas positivos. Eficacia temporal para los síntomas negativos - Bien tolerada, escasos efectos adversos. - Se confirma la eficacia y tolerancia mostrada en los ensayos EMERGENT-1 y 2.	(55, 56)
<b>An extension study to assess long-term safety, tolerability, and efficacy of KarXT in adult patients with schizophrenia (EMERGENT-4) (NCT04659174)</b> (12/2020-10/2024)	III Comple- tado	- Intervencionista. - Multicéntrico, asignación un solo grupo, no enmascaramiento extensión abierta. - Ambulatorio. - 53 semanas de duración (n=152).	Evaluación de la eficacia, seguridad y tolerabilidad a largo plazo. - Dos grupos: <b>Brazo A: Pacientes tratados anteriormente con KarXT</b> , semana 52 mejora de 9 puntos en la PANSS (demuestra la estabilidad del efecto a largo plazo) vs <b>Brazo B: Pacientes anteriormente tratados con placebo</b> , semana 52 mejora de 23.9 puntos en la PANSS (demuestra la eficacia al añadir el fármaco). - <u>KarXT mejoró &gt;30% en la PANSS en &gt;75% de los pacientes</u> . - Mejoría de los síntomas positivos (principalmente) y negativos, mayor en Brazo B.	(40, 47)
<b>An open-label study to assess the long-term safety, tolerability, and efficacy of KarXT in adult patients With schizophrenia (EMERGENT-5) (NCT04820309)</b> (06/2021-08/24)	III Comple- tado	- Intervencionista. - Multicéntrico, asignación un solo grupo, no enmascaramiento, extensión abierta. - Ambulatorio. - 56 semanas de duración (n=568)	Evaluación de la eficacia, seguridad y tolerabilidad a largo plazo. - <u>Pacientes no tratados previamente con KarXT, con diagnóstico reciente de esquizofrenia</u> . - Los pacientes tratados con KarXT mostraron una <u>mejoría de 5.5 puntos</u> en la escala PANSS, mejora leve, pero mantiene el efecto. - <u>KarXT produjo una mejora &gt;30% de los síntomas en 30% de los pacientes</u> . - Mejoría de los síntomas positivos y también de los negativos, aunque en menor medida.	(48)

Ref: Referencias; KarXT: Xanomelina -Trospio; PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale; NNT: Número necesario a tratar.

Entre 2018 y 2021 se comenzaron los ensayos **EMERGENT 1-5** (Tabla 1). Los ensayos **EMERGENT 1-3** son estudios randomizados, de asignación paralela, doble ciego y triple enmascaramiento, de 5 semanas de duración. Se evaluaron aspectos como la eficacia, seguridad y tolerancia al fármaco, demostrando una mejoría significativa de los síntomas positivos y negativos de la esquizofrenia(46). Los ensayos **EMERGENT 4-5** son estudios multicéntricos, de extensión abierta de 53 y 56 semanas de duración, respectivamente, donde se evaluaron la eficacia, seguridad y tolerancia a largo plazo(47,48). Un estudio de extensión abierta es aquel realizado a continuación de uno doble ciego para analizar el efecto a largo plazo. La diferencia es que tanto los participantes como los investigadores conocen qué tratamiento están tomando(49). En el estudio EMERGENT-4 se demostró una mayor mejoría en los pacientes anteriormente tratados con placebo y corroboró la estabilidad del efecto en aquellos ya expuestos a KarXT previamente. En ambos estudios mejoró principalmente la sintomatología positiva respecto a la negativa(47).

En estos ensayos se empleó la **PANSS** (*Positive and Negative Syndrome Scale*) para valorar la respuesta al fármaco. Es una herramienta de valoración clínica compuesta por 30 elementos, que evalúa la psicopatología de la esquizofrenia a través de tres subescalas. Analiza los síntomas positivos (7 elementos), negativos (7 elementos) y psicopatología general (16 elementos) asignando a cada elemento una puntuación en función de la intensidad. Un resultado se considera clínicamente significativo a partir de una mejora del 20% en la puntuación de la PANSS(50,51).

En 2021 se comenzó el estudio **ARISE** (Tabla 2), un ensayo de 6 semanas de duración cuyo objetivo principal fue evaluar KarXT como tratamiento complementario a un antipsicótico atípico, en pacientes mal controlados(57). Para analizar la respuesta a largo plazo de este estudio, se desarrolló el estudio **NCT05304767** (Tabla 2), de 52 semanas de duración(58).

En 2022 el estudio **PENNANT** (Tabla 2) se diseñó para valorar varios factores a largo plazo. No se completaron los 3 años de duración inicialmente propuestos y solo participaron 4 pacientes de los 380 previstos, con lo cual el reducido tamaño muestral supuso obtener unos resultados poco concluyentes. Se empleó la escala CGI (*Clinical Global Impression*) y el cuestionario IAQ (*Investigator Assesment Questionnaire*), para valorar la respuesta(59).

El estudio **UNITE-001** (Tabla 2) comenzó en 2023 y se encuentra en fase de reclutamiento. Pretende estudiar el efecto de KarXT en pacientes hospitalizados con sintomatología aguda(60).



Tabla 2. Ensayos clínicos KarXT en fase III.

Nombre del estudio (fechas)	Fase / Estado	Diseño y tipo de estudio	Resultados	Ref
<i>A study to assess efficacy and safety of adjunctive KarXT in subjects with inadequately controlled symptoms of schizophrenia (ARISE) (NCT05145413)</i> (11/2021-03/2025)	III Comple- tado	- Intervencionista. - Randomizado, asignación paralela, doble ciego, cuádruple enmascaramiento, multicéntrico. - Ambulatorio. - Placebo-control. - 6 semanas de duración (n=396).	Evaluación de la eficacia de KarXT como tratamiento complementario junto con un antipsicótico atípico, en pacientes mal controlados sintomáticos. - No se han presentado los resultados de este estudio.	(57)
<i>An extension study to assess long-term safety and tolerability of adjunctive KarXT in subjects with inadequately controlled symptoms of schizophrenia (NCT05304767)</i> (03/2022-03/2025)	III Recluta- miento	- Intervencionista - Multicéntrico, asignación un solo grupo, no enmascaramiento, extensión abierta. - Ambulatorio. - 52 semanas de duración (n=280).	Evaluación de la seguridad y tolerancia a largo plazo de KarXT como tratamiento complementario en pacientes sintomáticos y mal controlados, en tratamiento con un antipsicótico atípico. - Seguimiento de los pacientes del estudio ARISE. - No se han presentado los resultados de este estudio.	(58)
<i>An open-label study to assess the long-term safety, tolerability, effectiveness, and durability of effect of KarXT in patients with DSM-5 diagnosis of schizophrenia (PENNANT) (NCT05643170)</i> (11/2022-03/2023)	IIIb Comple- tado	- Intervencionista - Multicéntrico, asignación un solo grupo, no enmascaramiento, extensión abierta. - Ambulatorio. - 3 años de duración (n estimada=380; n final=4).	Evaluación de la eficacia, seguridad, tolerancia y duración del efecto con KarXT a largo plazo, en pacientes con esquizofrenia mal controlados. - Los <u>resultados CGI-S (gravedad sintomatología)</u> , sugieren estabilidad inicial y un leve empeoramiento en la semana 8, para n=2. - Los <u>resultados CGI (mejoría sintomatología)</u> , sugieren una leve mejoría inicial con empeoramiento en la semana 8 (n=2). - Los <u>resultados de IAQ</u> , sugieren una leve mejoría en la semana 4, con empeoramiento en la 8 respecto al inicio (n=2). - Resultados no concluyentes debido al tamaño muestral.	(59)
<i>A study to assess the efficacy and safety of KarXT in acutely psychotic hospitalized chinese adult subjects with DSM-5 schizophrenia (UNITE-001) (NCT05919823)</i> (05/2023-11/2024)	III Recluta- miento	- Intervencionista - Multicéntrico. - Pacientes hospitalizados. - 5 semanas de duración (n=202).	Evaluación de la eficacia y seguridad de KarXT en pacientes hospitalizados con patología psicótica aguda. - <b>Organización:</b> <u>Primera parte:</u> doble ciego de 5 semanas (aleatorizada, asignación paralela, triple enmascaramiento, control-placebo). <u>Segunda parte</u> de extensión abierta de 12 semanas - No se han presentado los resultados de este estudio.	(60)

Ref: Referencias; KarXT: Xanomelina -Tropio; CGI: Clinical Global Impression; IAQ: Investigator Assesment Questionnaire.

En abril de 2025 se ha iniciado un nuevo estudio en fase IV con número de identificación **NCT06923891**, de 24 semanas de duración. El objetivo es valorar la eficacia, tolerancia y grado de satisfacción de KarXT en pacientes previamente insatisfechos con su tratamiento, mediante la escala MSQ (*Medical Symptoms Questionnaire*)(61). De forma simultánea el estudio **NCT06924255**, de 8

semanas de duración, evaluará en dos grupos como se desarrolla la transición entre un antipsicótico atípico y KarXT(62) (Tabla 3).

*Tabla 3: Ensayos clínicos KarXT en fase IV.*

Nombre del estudio (fechas)	Fase / Estado	Diseño y tipo de estudio	Resultados	Ref
<i>An open-label study to evaluate the efficacy and tolerability of Xanomeline-Trospium in first episode/early phase schizophrenia patients</i> (NCT06923891) (04/2025-11/2026)	IV  Pendiente de reclutamiento	- Intervencionista - Asignación un solo grupo, no enmascaramiento, estudio abierto. - Ambulatorio. - 24 semanas de duración (n=172).	Evaluación de la satisfacción, eficacia y tolerancia de KarXT, en pacientes en fase temprana de la enfermedad, con tratamiento antipsicótico previo ineficaz o insatisfechos por efectos adversos. - La valoración final se basará en una mejora de la satisfacción medida por el MSQ. - No se han presentado los resultados de este estudio.	(61)
<i>An 8-week open-label study of an accelerated and slower switching to Xanomeline/Trospium following atypical antipsychotic treatment in participants with schizophrenia</i> (NCT06924255) (04/2025- 12/2025)	IV  Pendiente de reclutamiento	- Intervencionista - Multicéntrico, randomizado, asignación paralela, no enmascaramiento, estudio abierto. - Ambulatorio. - 8 semanas de duración (n=100).	Evaluación de la transición del cambio de tratamiento de un antipsicótico atípico a KarXT. Valoración de la efectividad, tolerancia y seguridad. - <b>Dos brazos;</b> (1) <u>transición acelerada</u> reduce un 50% la dosis del antipsicótico durante dos semanas; (2) <u>transición lenta</u> reduce un 25% la dosis inicial durante cuatro semanas (ambos mientras se introduce KarXT). - No se han presentado los resultados de este estudio.	(62)

Ref: Referencias; MSQ: Medical Symptoms Questionnaire; KarXT: Xanomelina -Trospio.

### 6.3.2 Efectos adversos.

Entre 2016 y 2018 se llevaron a cabo los primeros ensayos con el objetivo de estudiar la reducción de los efectos adversos de xanomelina mediante la asociación de ésta con cloruro de trospio (KarXT). Se trata de dos estudios en fase I (Tabla 4), de 9 y 7 días de duración respectivamente, en los que se demostró que la asociación del trospio con la xanomelina disminuye en un 46% los efectos adversos colinérgicos periféricos, mejorando la tolerancia(2,63).

En los ensayos **EMERGENT-1 y EMERGENT-2** se reportaron efectos adversos leves y transitorios (Tabla 4). En el ensayo **EMERGENT-1**, la actividad colinérgica potenció el desarrollo de náuseas 16,9% (4,4% con placebo) y vómitos 9,0% (1,1% con placebo). Sin embargo, el efecto anticolinérgico del trospio favoreció el estreñimiento 16,9% (3,3% con placebo) y la sequedad oral 9,0% (1,1% con placebo). Otras reacciones significativas fueron la retención urinaria, la taquicardia o la elevación de enzimas hepáticas(36). KarXT fue un fármaco bien tolerado y seguro. En el grupo tratado con KarXT se notificaron

más efectos adversos que en el grupo control, aun así, no aumentó el abandono del tratamiento(53,64).

Para evaluar la respuesta del fármaco a largo plazo, se analizaron los datos del estudio **EMERGENT-4** (Tabla 4). Algunos pacientes presentaron efectos adversos graves con una incidencia del 7,4% en el grupo A y del 3,6% en el grupo B. Se destacan episodios de ansiedad, caídas, alucinaciones o esquizofrenia agravada en el grupo A y se registró el fallecimiento de un paciente y un caso de infección por gripe en el grupo B. Además, se observaron los efectos adversos colinérgicos periféricos comunes en estudios anteriores y un ligero aumento de peso en los pacientes del grupo B respecto al A. Este estudio concluyó que KarXT es potencialmente un fármaco seguro y bien tolerado a largo plazo, a falta de más estudios para confirmarlo(47).

En ningún estudio, los pacientes tratados con KarXT reportaron aumento de peso, síndrome metabólico, síntomas extrapiramidales, somnolencia, acatisia, hiperprolactinemia, alteraciones relevantes en las constantes vitales o alargamiento del intervalo QT, habitualmente presentes con antipsicóticos típicos y/o atípicos(64).

*Tabla 4: Efectos adversos observados en los diferentes ensayos.*

Nombre del estudio (fechas)	KarXT vs Grupo comparación	Ref
<b>Pilot study comparing effects of Xanomeline alone to Xanomeline plus Tropicium</b> (NCT02831231)  (07/2016-04/2017)	<b>Se compara KarXT con xanomelina en monoterapia + placebo.</b> - Se empleó la escala visual EVA para medir los síntomas colinérgicos más frecuentes (náuseas, diarrea, sudoración, salivación, vómitos). Se demostró una reducción en la incidencia de un 29% en el grupo de KarXT. - 34,3% EAs colinérgicos (KarXT) vs 63,6% EAs colinérgicos (monoterapia): reducción del 29% de EAs colinérgicos. - 59% de reducción de la sudoración con KarXT. - Reducción del mareo postural; no se produjo síncope en el grupo KarXT. - ECG y constantes vitales similares en ambos grupos.	(63,66 ,67)
<b>EMERGENT-1</b> (NCT03697252) (09/2018-10/2020)	<b>Se compara KarXT con placebo.</b> - Los EAs fueron más frecuentes en los pacientes tratados con KarXT que con placebo (náuseas, estreñimiento, vómitos y sequedad de boca). - No se produjeron síntomas extrapiramidales, ni alteraciones en el ECG o en las constantes vitales.	(46)
<b>EMERGENT-2</b> (NCT04659161)  (12/2020-11/2023)	<b>Se compara KarXT con placebo.</b> - Los EAs fueron más frecuentes en los pacientes tratados con KarXT que con placebo (náuseas, estreñimiento, vómitos, dispepsia, cefalea, hipertensión, mareos). - No se reportaron síntomas extrapiramidales, aumento de peso, acatisia, ni somnolencia.	(53)
<b>EMERGENT-4</b> (NCT04659174)  (02/2021-10/2024)	<b>Ambos grupos reciben KarXT; grupo A ya lo había recibido previamente al estudio; grupo B tomó placebo previamente.</b> - Los EAs de perfil colinérgico periférico (náuseas, estreñimiento, vómitos, dispepsia, hipertensión, boca seca), fueron similares en ambos grupos, aunque con porcentajes levemente superiores en el grupo B. - Hubo un 7,14% de aumento de peso en el grupo B, respecto al A (4,41%). - No se reportaron síntomas extrapiramidales. - La tasa de interrupción a largo plazo fue de 13,2% en el grupo A y de 8,3% en el grupo B, por lo que se considera bien tolerado y seguro.	(47)

Ref: Referencias; KarXT: Xanomelina -Tropio; EVA: Escala Visual Analógica; EAs: Efectos Adversos; ECG: Electrocardiograma.

Teniendo en cuenta que KarXT no produce síntomas extrapiramidales, no aumenta el riesgo de síndrome metabólico y proporciona mayores años de vida ajustados por calidad, podría resultar un fármaco con una relación coste-efectividad favorable en aquellos pacientes cuya adherencia terapéutica está limitada por los efectos adversos de otros antipsicóticos. Un estudio publicado en 2024 estimó que KarXT supondría un beneficio de la relación coste-efectividad si su precio se comprendiera entre 16.000\$-20.000\$. Sin embargo, estas cifras no son definitivas(65).

### 6.3.3 Comparación con otros antipsicóticos.

*Tabla 5: Comparación de KarXT con tres antipsicóticos de atípicos. Para cada fármaco se indica el efecto respecto al placebo(65).*

Fármaco	Reducción de la puntuación total PANSS	Respuesta clínica (>30% de la PANSS)	Ganancia de peso	Tasa de interrupción del tratamiento
KarXT	Alta	Alta	Nula	Alta
Aripiprazol	Moderada	Moderada	Nula	Moderada
Olanzapina	Alta	Alta	Alta	Baja
Risperidona	Moderada	Alta	Moderada	Baja

*KarXT: Xanomelina -Trospio; PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale.*

En la Tabla 5 se realiza la comparación en la respuesta y efectos adversos entre KarXT y tres antipsicóticos atípicos. En cuanto a la **reducción de la PANSS total**, los cuatro fármacos producen una mejoría significativa respecto al placebo, principalmente KarXT y olanzapina. En este estudio se considera **clínicamente significativa** una mejora de al menos un 30% en la puntuación de la PANSS, en esta revisión todos los fármacos han presentado una respuesta efectiva(65).

KarXT y aripiprazol no provocan un **aumento de peso** significativo respecto al placebo, en comparación con olanzapina y risperidona que sí incrementan significativamente la ganancia de peso. Esto teóricamente favorecería la adherencia al tratamiento con KarXT, disminuyendo el riesgo de desarrollar síndrome metabólico o un evento cardiovascular. Sin embargo, KarXT es el fármaco con mayor **tasa de interrupción independientemente de la causa**, ya que no reduce el abandono en comparación con el placebo. Por el contrario, la olanzapina y risperidona son los fármacos mejor tolerados(65).

Otra ventaja de KarXT respecto a antipsicóticos como el aripiprazol, es que este último presenta una advertencia de “caja negra” por el riesgo aumentado de comportamientos suicidas en jóvenes. Además, los antipsicóticos atípicos incrementan el riesgo de mortalidad en pacientes ancianos con psicosis asociada a demencia(68).

Por lo tanto, KarXT genera una buena respuesta en cuanto a la disminución de la puntuación en la escala PANSS y respuesta clínica, además de disminuir el aumento de peso. Aunque no se asocia con efectos adversos comunes en otros antipsicóticos, KarXT no ha demostrado una menor tasa de abandono.

### 6.3.4 Otras indicaciones.

Desde 2022 se está investigando el uso de KarXT como potencial tratamiento de la psicosis asociada a Enfermedad de Alzheimer. Para valorar esta indicación se han desarrollado cuatro ensayos clínicos en fase III (Tabla 6), que evaluarán la eficacia, tolerancia y seguridad de este fármaco(36). Actualmente estos ensayos continúan en desarrollo y no se encuentran publicados los resultados definitivos, por lo que no podemos extraer conclusiones significativas para esta nueva aplicación.

*Tabla 6: Ensayos clínicos para la evaluación de nuevas aplicaciones de KarXT.*

Nombre del estudio (fechas)	Fase / Estado	Diseño y tipo de estudio	Resultados	Ref
<b><i>A study to assess efficacy and safety of KarXT for the treatment of psychosis associated with Alzheimer's Disease (ADEPT-1)</i></b> (NCT05511363) (08/2022-03/2025)	III  Reclutando	- Intervencionista. - Randomizado, asignación de un solo grupo, doble ciego, cuádruple enmascaramiento, multicéntrico - Ambulatorio. - Placebo-control - 38 semanas de duración (n=380).	Evaluación de la tolerancia al fármaco y su seguridad. - Estudio realizado en pacientes con psicosis asociada a Enfermedad de Alzheimer. - No están disponibles los resultados de este estudio.	(69)
<b><i>A study to assess efficacy and safety of KarXT for the treatment of psychosis associated with Alzheimer's Disease (ADEPT-2)</i></b> (NCT06126224) (08/2023-03/2025)	III  Activo, no reclutando	- Intervencionista. - Randomizado, asignación paralela, doble ciego, cuádruple enmascaramiento. - Ambulatorio. - Placebo-control - 14 semanas de duración (n=400).	Evaluación de la eficacia y seguridad de KarXT en pacientes de 55 a 90 años con psicosis asociada a Enfermedad de Alzheimer moderada a grave. - Estudio realizado en pacientes con psicosis asociada a Enfermedad de Alzheimer - Resultados basados en la escala NPI-C. - No están disponibles los resultados de este estudio.	(70)
<b><i>Open-label extension study to assess the long-term safety and tolerability of KarXT in subjects with psychosis associated with Alzheimer's Disease (ADEPT-3)</i></b> (NCT05980949) (07/2023-03/2025)	III  Reclutando	- Intervencionista. - Multicéntrico, asignación de un solo grupo, de extensión abierta, no enmascaramiento. - Ambulatorio. - 52 semanas de duración (n=600).	Evaluación de la seguridad y tolerabilidad de KarXT a largo plazo. - Estudio realizado en pacientes con psicosis asociada a Enfermedad de Alzheimer. - En pacientes que antes hayan completado el estudio ADEPT-1, ADEPT-2, ADEPT-4. - No están disponibles los resultados de este estudio.	(71)
<b><i>A study to evaluate KarXT as a treatment for psychosis associated with Alzheimer's Disease (ADEPT-4)</i></b> (NCT06585787) (09/2024-05/2025)	III  Reclutando	- Intervencionista. - Randomizado, asignación paralela, doble ciego, cuádruple enmascaramiento. - Ambulatorio. - Placebo-control - 14 semanas de duración (n=406).	Evaluación de la eficacia y seguridad de KarXT, en pacientes adultos con Enfermedad de Alzheimer leve a grave, con psicosis asociada moderada a grave. - Estudio realizado en pacientes con psicosis asociada a Enfermedad de Alzheimer - Resultados basados en la escala NPI-C. - No están disponibles los resultados de este estudio.	(72)

Ref: Referencias; KarXT: Xanomelina -Trospio; NPI-C: Neuropsychiatric Inventory Clinician.

## 7. CONCLUSIONES.

El novedoso mecanismo de acción colinérgico de KarXT supone una terapia alternativa frente a los antipsicóticos dopaminérgicos convencionales. Se basa en la combinación de la xanomelina, agonista central de los receptores M<sub>1</sub> y M<sub>4</sub>, con el tropio, antagonista de los receptores muscarínicos con acción periférica.

El análisis de los ensayos clínicos EMERGENT demostró una mejoría clínicamente significativa de KarXT en la puntuación de la PANSS respecto al placebo, y eficacia en la reducción de síntomas positivos y negativos. Además, KarXT no asocia síntomas extrapiramidales, hiperprolactinemia, ni aumento del riesgo de síndrome metabólico, por lo que se considera un fármaco seguro, con buena tolerancia.

No obstante, se trata de un fármaco de aprobación muy reciente y se requiere seguir investigando la eficacia, tolerancia y seguridad a largo plazo en estudios con muestras representativas de la población, así como estudiar la posibilidad de su uso en nuevas aplicaciones.

En resumen, KarXT se muestra como una potencial terapia innovadora en el tratamiento de la esquizofrenia, principalmente para los pacientes que no pueden beneficiarse de los antipsicóticos convencionales.



## BIBLIOGRAFÍA.

1. Aleman A, Kahn RS, Selten J-P. Sex differences in the risk of schizophrenia: evidence from meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60(6):565-71. DOI: 10.1001/archpsyc.60.6.565
2. Vasiliu O, Budeanu B, Cătănescu M-Ștefan. The new horizon of antipsychotics beyond the classic dopaminergic hypothesis—the case of the Xanomeline–Trospium combination: a systematic review. *Pharmaceuticals*. 2024;17(5):610. DOI: 10.3390/ph17050610
3. Gogos A, Sbisa AM, Sun J, Gibbons A, Udawela M, Dean B. A role for estrogen in schizophrenia: Clinical and preclinical findings. *Int J Endocrinol*. 2015;2015:1-16. DOI: 10.1155/2015/615356
4. Pacheco A, Raventós H. Genética de la esquizofrenia: avances en el estudio de genes candidatos. *Rev Biol Trop*. 2004;52(3):467-73. Disponible en: [https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-77442004000300007](https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-77442004000300007)
5. Oliván Roldán C. Genética de la esquizofrenia: serotonina, dopamina e interleukinas [Internet]. Alcoy (Alicante): Editorial científica 3Ciencias; 2016. Disponible en: <http://www.3ciencias.com/libros/libro/genetica-la-esquizofrenia-serotonina-dopamina-e-interleukinas>
6. Antonsen S, Mok PLH, Webb RT, Mortensen PB, McGrath JJ, Agerbo E, et al. Exposure to air pollution during childhood and risk of developing schizophrenia: a national cohort study. *Lancet Planet Health*. 2020;4(2):64-73. DOI: 10.1016/S2542-5196(20)30004-8
7. Wahbeh MH, Avramopoulos D. Gene-environment interactions in schizophrenia: a literature review. *Genes (Basel)*. 2021;12(12):1850. DOI: 10.3390/genes12121850
8. Azargoonjahromi A. Current findings and potential mechanisms of KarXT (Xanomeline–Trospium) in schizophrenia treatment. *Clin Drug Investig*. 2024;44(7):471-93. DOI: 10.1007/s40261-024-01377-9
9. Avila-Rojas H, Sandoval-Zamora H, Pérez-Neri I. Sistemas de neurotransmisión, alteraciones neuroanatómicas y muerte celular en la esquizofrenia: actualización y perspectivas. *Invest Clin*. 2016;57(2):217-30. Disponible en: [https://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0535-51332016000200008](https://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0535-51332016000200008)
10. American Psychiatric Association. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales: DSM-5 [Internet]. 5.<sup>a</sup> ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2014. Disponible en: <https://www.federaciocatalanatdah.org/wp-content/uploads/2018/12/dsm5->

11. Sher L, Kahn RS. Suicide in schizophrenia: an educational overview. *Medicina (B Aires)*. 2019;55(7):361. DOI: 10.3390/medicina55070361
12. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica de Prevención y Tratamiento de la Conducta Suicida. Guía de Práctica Clínica de prevención y tratamiento de la conducta suicida [Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad; Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia (avalia-t); 2012. Disponible en: [https://www.sanidad.gob.es/areas/calidadAsistencial/estrategias/saludMental/docs/GPC\\_Conducta\\_Suicida.pdf](https://www.sanidad.gob.es/areas/calidadAsistencial/estrategias/saludMental/docs/GPC_Conducta_Suicida.pdf)
13. Saiz Ruiz J, de la Vega Sanchez DC, Sánchez Páez P. Bases neurobiológicas de la esquizofrenia. *Clin Salud*. 2010;21(3):235-54. DOI: 10.5093/cl2010v21n3a3
14. Grace AA. Phasic versus tonic dopamine release and the modulation of dopamine system responsivity: A hypothesis for the etiology of schizophrenia. *Neuroscience*. 1991;41(1):1-24. DOI: 10.1016/0306-4522(91)90196-U
15. Grace AA. Cortical regulation of subcortical dopamine systems and its possible relevance to schizophrenia. *J Neural Transm*. 1993;91(2-3):111-34. DOI: 10.1007/BF01245228
16. Stahl SM. Stahl's essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical applications [Internet]. 5.<sup>a</sup> ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2021. DOI: 10.1017/9781108975292
17. Coyle JT, Tsai G, Goff D. Converging evidence of NMDA receptor hypofunction in the pathophysiology of schizophrenia. *Ann N Y Acad Sci*. 2003;1003(1):318-27. DOI: 10.1196/annals.1300.020
18. Stahl SM. Beyond the dopamine hypothesis of schizophrenia to three neural networks of psychosis: dopamine, serotonin, and glutamate. *CNS Spectr*. 2018;23(3):187-91. DOI: 10.1017/S1092852918001013
19. Kidambi N, Elsayed OH, El-Mallakh RS. Xanomeline-Trospium and muscarinic involvement in schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2023;19:1145-51. DOI: 10.2147/NDT.S406371
20. López Villa JE. Los receptores muscarínicos como potencial objetivo terapéutico en la esquizofrenia. *Eneurobiología*. 2024;15(38). DOI: 10.25009/eb.v15i38.2633
21. Carlson A, Kraus G. Physiology, cholinergic receptors [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30252390/>



22. Tzavara ET, Bymaster FP, Davis RJ, Wade MR, Perry KW, Wess J, et al. M4 muscarinic receptors regulate the dynamics of cholinergic and dopaminergic neurotransmission: relevance to the pathophysiology and treatment of related central nervous system pathologies. *The FASEB Journal*. 2004;18(12):1410-2. DOI: 10.1096/fj.04-1575fje
23. Dean B, McLeod M, Keriakous D, McKenzie J, Scarr E. Decreased muscarinic1 receptors in the dorsolateral prefrontal cortex of subjects with schizophrenia. *Mol Psychiatry*. 2002;7(10):1083-91. DOI: 10.1038/sj.mp.4001199
24. Kitaichi K, Day JC, Quirion R. A novel muscarinic M4 receptor antagonist provides further evidence of an autoreceptor role for the muscarinic M2 receptor sub-type. *Eur J Pharmacol*. 1999;383(1):53-6. DOI: 10.1016/S0014-2999(99)00607-X
25. Urzúa-Álvarez C, Labbé-Atenas T, Venegas-Bustos J. Contribución de la neuroimagen al diagnóstico y seguimiento de la esquizofrenia: una breve revisión sistemática. *Revista chilena Neuro-Psiquiat*. 2022;60(3):325-36. DOI: 10.4067/s0717-92272022000300325
26. Paul T, See JW, Vijayakumar V, Njideaka-Kevin T, Loh H, Lee VJQ, et al. Neurostructural changes in schizophrenia and treatment-resistance: a narrative review. *Psychoradiology*. 2024;4. DOI: 10.1093/psyrad/kkae015
27. Corson PW, Nopoulos P, Miller DD, Arndt S, Andreasen NC. Change in basal ganglia volume over 2 years in patients with schizophrenia: typical versus atypical neuroleptics. *American Journal of Psychiatry*. 1999;156(8):1200-4. DOI: 10.1176/ajp.156.8.1200
28. Stępnicki P, Kondej M, Kaczor AA. Current concepts and treatments of schizophrenia. *Molecules*. 2018;23(8):2087. DOI: 10.3390/molecules23082087
29. Chokhawala K, Stevens L. Antipsychotic medications [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519503/?report=printable>
30. Burger WAC, Pham V, Vuckovic Z, Powers AS, Mobbs JI, Laloudakis Y, et al. Xanomeline displays concomitant orthosteric and allosteric binding modes at the M4 mAChR. *Nat Commun*. 2023;14(1):5440. DOI: 10.1038/s41467-023-41199-5
31. Nucifora FC, Woznica E, Lee BJ, Cascella N, Sawa A. Treatment resistant schizophrenia: Clinical, biological, and therapeutic perspectives. *Neurobiol Dis*. 2019;131:104257. DOI: 10.1016/j.nbd.2018.08.016
32. Pandey A, Kalita KN. Treatment-resistant schizophrenia: How far have we traveled? *Front Psychiatry*. 2022;13. DOI: 10.3389/fpsy.2022.994425

33. Lieberman JA. Dopamine partial agonists: a new class of antipsychotic. *CNS Drugs*. 2004;18(4):251-67. DOI: 10.2165/00023210-200418040-00005
34. Arango C, Baeza I, Bernardo M, Cañas F, de Dios C, Díaz-Marsá M, et al. Antipsicóticos inyectables de liberación prolongada para el tratamiento de la esquizofrenia en España. *Rev Psiquiatr Salud Ment*. 2019;12(2):92-105. DOI: 10.1016/j.rpsm.2018.03.006
35. Brannan SK, Sawchak S, Miller AC, Lieberman JA, Paul SM, Breier A. Muscarinic cholinergic receptor agonist and peripheral antagonist for schizophrenia. *New England Journal of Medicine*. 2021;384(8):717-26. DOI: 10.1056/NEJMoa2017015
36. Syed YY. Xanomeline/Trospium Chloride: First approval. *Drugs*. 2025;85(1):103-9. DOI: 10.1007/s40265-024-02126-0
37. Paul SM, Yohn SE, Popielek M, Miller AC, Felder CC. Muscarinic acetylcholine receptor agonists as novel treatments for schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2022;179(9):611-27. DOI: 10.1176/appi.ajp.21101083
38. Woolley ML, Carter HJ, Gartlon JE, Watson JM, Dawson LA. Attenuation of amphetamine-induced activity by the non-selective muscarinic receptor agonist, xanomeline, is absent in muscarinic M4 receptor knockout mice and attenuated in muscarinic M1 receptor knockout mice. *Eur J Pharmacol*. 2009;603(1-3):147-9. DOI: 10.1016/j.ejphar.2008.12.020
39. Bender AM, Jones CK, Lindsley CW. Classics in chemical neuroscience: Xanomeline. *ACS Chem Neurosci*. 2017;8(3):435-43. DOI: 10.1021/acscchemneuro.7b00001
40. Smith CM, Augustine MS, Dorrough J, Szabo ST, Shadaram S, Hoffman EOG, et al. Xanomeline-trospium (Cobenfy) for Schizophrenia: A review of the literature. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*. 2025;23(1):2-14. DOI: 10.9758/cpn.24.1253
41. Alok Singh M. Xanomeline and Trospium: A potential fixed drug combination (FDC) for schizophrenia—A brief review of current data. *Innov Clin Neurosci*. 2022;19(10-12):43-7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36591549/>
42. Bodick NC, Offen WW, Levey AI, Cutler NR, Gauthier SG, Satlin A, et al. Effects of Xanomeline, a selective muscarinic receptor agonist, on cognitive function and behavioral symptoms in Alzheimer Disease. *Arch Neurol*. 1997;54(4):465-73. DOI: 10.1001/archneur.1997.00550160091022
43. Rovner ES. Trospium Chloride in the management of overactive bladder. *Drugs*. 2004;64(21):2433-46. DOI: 10.2165/00003495-200464210-00005
44. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Uraplex 20 mg comprimidos recubiertos [Internet]. Madrid: Centro de

Información online de Medicamentos Autorizados (CIMA); [citado 23 de marzo de 2025]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/61058/FT\\_61058.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/61058/FT_61058.html)

45. WebMD. Cobenfy (xanomeline–trospium) -Uses, side effects, and more [Internet]. 2024 [citado 26 de marzo de 2025]. Disponible en: <https://www.webmd.com/drugs/2/drug-500185/cobenfy-xanomeline-trospium/details>
46. Karuna Therapeutics. A study to assess safety and efficacy of KarXT in adult patients with schizophrenia (EMERGENT-1) [Internet]. 2020 [citado 22 de abril de 2025]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03697252?cond=Schizophrenia&intr=Xanomeline%2FTrospium%20Chloride&page=2&rank=14>
47. Karuna Therapeutics Inc. An extension study to assess long-term safety, tolerability, and efficacy of KarXT in adult patients with schizophrenia (EMERGENT-4) [Internet]. 2024 [citado 22 de abril de 2025]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04659174?cond=Schizophreni...tr%3DXanomeline%2FTrospium%20Chloride&page=2&rank=12&tab=results>
48. Kaul I, Claxton A, Sauder C et al. Long-term safety, tolerability, and efficacy of xanomeline and trospium chloride in people with schizophrenia: results from the 52-week, open-label EMERGENT-5 trial [póster]. Psych Congress. Boston, MA: Póster presentado en: Psych Congress; 2024.
49. Taylor GJ, Wainwright P. Open label extension studies: research or marketing? BMJ. 2005;331(7516):572-4. DOI: 10.1136/bmj.331.7516.572
50. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Optimal use report: A systematic review of combination and high-dose atypical antipsychotic therapy in patients with schizophrenia. Optimal Use Report (Volume 1, Issue 1b). Ottawa: CADTH; 2011. Disponible en: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK169697/pdf/Bookshelf\\_NBK169697.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK169697/pdf/Bookshelf_NBK169697.pdf)
51. Grupo DRECS. Escala para el síndrome positivo y negativo de la esquizofrenia (PANSS). En: Cuestionarios y escalas de valoración psicosocial en Atención Primaria [Internet]. Zaragoza: FAES FARMA; 2003. Disponible en: [https://www.sspa.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/sites/default/files/sincfiles/wsas-media-pdf\\_publicacion/2022/8.%20PANSS-1.pdf](https://www.sspa.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/sites/default/files/sincfiles/wsas-media-pdf_publicacion/2022/8.%20PANSS-1.pdf)
52. Weiden PJ, Breier A, Kavanagh S, Miller AC, Brannan SK, Paul SM. Antipsychotic efficacy of KarXT (Xanomeline–Trospium). J Clin Psychiatry. 2022;83(3). DOI: 10.4088/JCP.21m14316
53. Kaul I, Sawchak S, Correll CU, Kakar R, Breier A, Zhu H, et al. Efficacy and safety of the muscarinic receptor agonist KarXT (xanomeline–trospium) in schizophrenia (EMERGENT-2) in the USA: results from a

randomised, double-blind, placebo-controlled, flexible-dose phase 3 trial. The Lancet. 2024;403(10422):160-70. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)02190-6

54. Karuna Therapeutics. A study to assess efficacy and safety of KarXT in acutely psychotic hospitalized adult patients with schizophrenia (EMERGENT-2) [Internet]. 2023 [citado 22 de abril de 2025]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04659161?cond=Schizophrenia&intr=Xanomeline%2FTrospium%20Chloride&page=2&rank=13>
55. Kaul I, Sawchak S, Walling DP, Tamminga CA, Breier A, Zhu H, et al. Efficacy and safety of Xanomeline-Trospium Chloride in schizophrenia. A randomized clinical trial. JAMA Psychiatry. 2024;81(8):749-56. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2024.0785
56. Karuna Therapeutics. A study to assess efficacy and safety of KarXT in acutely psychotic hospitalized adult patients with schizophrenia (EMERGENT-3) [Internet]. 2024 [citado 22 de abril de 2025]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04738123?cond=Schizophrenia&intr=Xanomeline%2FTrospium%20Chloride&page=2&rank=11>
57. Karuna Therapeutics. A Study to Assess Efficacy and Safety of Adjunctive KarXT in Subjects With Inadequately Controlled Symptoms of Schizophrenia (ARISE) [Internet]. 2025 [citado 22 de abril de 2025]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05145413?cond=Schizophrenia&intr=Xanomeline%2FTrospium%20Chloride&rank=9>
58. Karuna Therapeutics. An Extension Study to Assess Long-Term Safety and Tolerability of Adjunctive KarXT in Subjects With Inadequately Controlled Symptoms of Schizophrenia [Internet]. 2025 [citado 22 de abril de 2025]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05304767?cond=Schizophrenia&intr=Xanomeline%2FTrospium%20Chloride&rank=8>
59. Karuna Therapeutics. An open-label study to assess the long-term safety, tolerability, effectiveness, and durability of effect of KarXT in patients with DSM-5 diagnosis of schizophrenia (PENNANT) [Internet]. 2024 [citado 22 de abril de 2025]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05643170?cond=Schizophrenia&intr=Xanomeline%2FTrospium%20Chloride&rank=6>
60. Karuna Therapeutics. A study to assess the efficacy and safety of KarXT in acutely psychotic hospitalized Chinese adult subjects with DSM-5 schizophrenia (UNITE-001) [Internet]. 2025 [citado 22 de abril de 2025]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05919823?cond=Schizophrenia&intr=Xanomeline%2FTrospium%20Chloride&rank=5>.

61. Vanguard Research Group. An open-label study to evaluate the efficacy and tolerability of Xanomeline/Trospium in first episode/early phase schizophrenia patients [Internet]. 2025 [citado 22 de abril de 2025]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06923891?cond=Schizophrenia&intr=Xanomeline%2FTrospium%20Chloride&rank=1>
62. Collaborative Neuroscience Research. An 8-week open-label study of an accelerated and slower switching to Xanomeline/Trospium following atypical antipsychotic treatment in participants with schizophrenia [Internet]. 2025 [citado 22 de abril de 2025]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06924255?cond=Schizophrenia&intr=Xanomeline%2FTrospium%20Chloride&rank=2>
63. Breier A, Brannan SK, Paul SM, Miller AC. Evidence of trospium's ability to mitigate cholinergic adverse events related to xanomeline: phase 1 study results. *Psychopharmacology (Berl)*. 2023;240(5):1191-8. DOI: 10.1007/s00213-023-06362-2
64. Correll CU, Angelov AS, Miller AC, Weiden PJ, Brannan SK. Safety and tolerability of KarXT (xanomeline–trospium) in a phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled study in patients with schizophrenia. *Schizophrenia*. 2022;8(1):109. DOI: 10.1038/s41537-022-00320-1
65. McKenna A, Tice JA, Whittington MD, Wright AC, Richardson M, Raymond FR, et al. KarXT for schizophrenia—effectiveness and value: A summary from the institute for clinical and economic review's new england comparative effectiveness public advisory council. *J Manag Care Spec Pharm*. 2024;30(6):624-8. DOI: 10.18553/jmcp.2024.30.6.624
66. Karuna Therapeutics. Pilot study comparing effects of Xanomeline alone to Xanomeline plus Trospium [Internet]. 2017 [citado 22 de abril de 2025]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02831231?cond=Schizophrenia&intr=Xanomeline%2FTrospium%20Chloride&page=2&rank=15>
67. Brannan S, Miller A, Felder C, Paul S, Breier A. T106. KARXT: A M1/M4 preferring muscarinic agonist for the treatment of schizophrenia [póster]. *Schizophr Bull*. 2019;45(Supplement\_2):244-5. DOI: 10.1093/schbul/sbz019.386
68. Stevens JR, Jarrahzadeh T, Brendel RW, Stern TA. Strategies for the prescription of psychotropic drugs with black box warnings. *Psychosomatics*. 2014;55(2):123-33. DOI: 10.1016/j.psych.2013.08.009
69. Karuna Therapeutics. A study to assess efficacy and safety of KarXT for the treatment of psychosis associated with Alzheimer's disease (ADEPT-1) [Internet]. 2025 [citado 22 de abril de 2025]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05511363?cond=Schizophrenia&intr=Xanomeline%2FTrospium%20Chloride&page=1&rank=7>

70. Karuna Therapeutics. A study to assess efficacy and safety of KarXT for the treatment of psychosis associated with Alzheimer's disease (ADEPT-2) [Internet]. 2025 [citado 22 de abril de 2025]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06126224?cond=Schizophrenia&intr=Xanomeline%2FTrospium%20Chloride&page=1&rank=3>
71. Karuna Therapeutics. Open-label extension study to assess the Long-Term Safety and Tolerability of KarXT in subjects with psychosis associated with Alzheimer's disease (ADEPT-3) [Internet]. 2025 [citado 22 de abril de 2025]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05980949?cond=Schizophrenia&intr=Xanomeline%2FTrospium%20Chloride&page=1&rank=4>
72. Karuna Therapeutics. A study to evaluate KarXT as a treatment for psychosis associated with Alzheimer's disease (ADEPT-4) [Internet]. 2025 [citado 10 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06585787>

## **AGRADECIMIENTOS.**

Este TFG representa el final de una de las etapas más importantes de mi vida y cómo, al final, ¡¡lo he conseguido!!

Sin embargo, estoy segura de que no lo hubiera hecho sin la ayuda de mi familia, que siempre ha confiado en mí.

A mi madre, que siempre mantiene una actitud positiva ante cualquier problema, por animarme, apoyarme y ayudarme en todo. Si hoy estoy aquí es gracias a ti, muchas gracias.

A mi padre y a mi hermana, por acompañarme tantas tardes de estudio y ayudarme a desconectar de vez en cuando.

A Roberto, me alegra mucho haber podido compartir todos estos años contigo. Gracias por estar siempre ahí cuando más lo necesito y acompañarme a descubrir Cantabria.

A mis abuelos, por recordarme siempre lo orgullosos que están de mí.

A mis compañeros por haber sido un pilar fundamental y hacer que estos seis años hayan sido increíbles.

Y, por supuesto, a mi tutora Fuencisla Pilar, sin tu apoyo este trabajo no hubiera sido posible, gracias por guiarme durante este año.

Espero que sigáis acompañándome en las nuevas etapas que están por venir.

GRACIAS A TODOS ☺