



FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

ANÁLISIS DE LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE KarXT (xanomelina-trospio): UN ENFOQUE TERAPÉUTICO INNOVADOR EN ESQUIZOFRENIA

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Junio 2026

Autor: Miriam Castro Berna

Modalidad: Revisión bibliográfica

Tutor: Francisco Navarrete Rueda

ÍNDICE

RESUMEN.....	3
1. INTRODUCCIÓN	5
1.1. Esquizofrenia y su repercusión en la sociedad	5
1.1.1. Definición, causas y síntomas.....	5
1.1.2. Epidemiología	6
1.1.3. Impacto social y económico	8
1.2. Enfoque terapéutico tradicional	8
1.2.1. Hipótesis dopaminérgica.....	8
1.2.2. Antipsicóticos típicos y atípicos.....	9
1.2.3. Limitaciones y problemas de adherencia	11
1.3. Búsqueda de nuevas alternativas farmacológicas eficaces	12
1.3.1. Hipótesis colinérgica	12
1.3.2. Receptores muscarínicos en esquizofrenia.....	13
1.3.3. KarXT: un mecanismo de acción antipsicótico diferencial	13
1.3.3.1. Estado regulatorio vigente	14
2. OBJETIVOS.....	15
2.1. Objetivo general	15
2.2. Objetivos específicos.....	15
3. METODOLOGÍA	16
3.1. Diseño	16
3.2. Fuentes de información y estrategia de búsqueda.....	16
3.3. Criterios de inclusión y exclusión.....	17
4. RESULTADOS DE LA BÚSQUEDA.....	18
4.1. Ensayos clínicos EMERGENT	20
4.1.1. EMERGENT-1	20

4.1.2. EMERGENT-2	21
4.1.3. EMERGENT-3	21
4.1.4. Análisis combinado de los ensayos EMERGENT-1, 2 y 3.....	22
4.1.4.1. Eficacia.....	22
4.1.4.2. Seguridad y tolerabilidad	23
4.1.5. EMERGENT-4	23
4.1.6. EMERGENT-5	24
4.2. Ensayos adicionales sobre KarXT en ClinicalTrials.gov	24
4.2.1. En reclutamiento	24
4.2.2. Con resultados.....	25
5. DISCUSIÓN.....	33
6. CONCLUSIONES	35
BIBLIOGRAFÍA.....	36



RESUMEN

Tradicionalmente, el antagonismo del receptor dopaminérgico D₂ se ha considerado esencial para obtener una respuesta terapéutica al tratamiento antipsicótico en pacientes con esquizofrenia. No obstante, este mecanismo de acción ha generado numerosos efectos adversos extrapiramidales, metabólicos y hormonales, así como tolerancia debido a la inhibición prolongada de la dopamina. Por esta razón, se han investigado nuevas alternativas farmacológicas centradas en otras dianas terapéuticas, entre las que destacan los receptores muscarínicos. En este contexto, se ha desarrollado KarXT, un fármaco novedoso que combina xanomelina, un agonista muscarínico de acción central, con trospio, un antagonista muscarínico periférico, cuya finalidad es minimizar los efectos adversos asociados a la estimulación colinérgica.

El objetivo de esta revisión bibliográfica es analizar la información científica disponible sobre la eficacia y seguridad de este fármaco en pacientes con esquizofrenia. Para ello, se ha realizado una búsqueda bibliográfica en diferentes bases de datos (Medline, Scopus y Embase), así como en el registro de ensayos clínicos ClinicalTrials.gov, lo que ha permitido recuperar 12 estudios relevantes para la revisión.

Los resultados obtenidos han confirmado el potencial de KarXT (xanomelina-trospio) en la reducción de la sintomatología, mostrando una menor incidencia de efectos secundarios y un perfil de tolerabilidad favorable. Aunque los ensayos actualmente disponibles han presentado ciertas limitaciones y se requiere una mayor investigación, estos hallazgos sugieren que KarXT podría representar un enfoque terapéutico innovador en el tratamiento de la esquizofrenia.

Palabras clave: esquizofrenia, xanomelina-trospio, KarXT, eficacia, seguridad.

ABSTRACT

Traditionally, antagonism of the dopamine D2 receptor has been considered essential for achieving a therapeutic response in antipsychotic treatment in patients with schizophrenia. However, this mechanism of action has been associated with numerous extrapyramidal, metabolic, and hormonal adverse effects, as well as tolerance due to prolonged dopamine inhibition. For this reason, new pharmacological alternatives targeting other therapeutic pathways have been investigated, particularly muscarinic receptors. In this context, KarXT has been developed, a novel drug that combines xanomeline, a centrally acting muscarinic agonist, with trospium, a peripheral muscarinic antagonist, with the aim of minimizing adverse effects associated with cholinergic stimulation.

The objective of this literature review is to analyze the available scientific evidence regarding the efficacy and safety of this drug in people with schizophrenia. To this end, a bibliographic search was conducted in different databases (Medline, Scopus, and Embase), as well as in the ClinicalTrials.gov registry, which allowed the identification of 12 studies relevant to this review.

The results obtained have confirmed the potential of KarXT (xanomeline–trospium) in reducing symptom severity, showing a lower incidence of side effects and a favorable tolerability profile. Although the currently available trials present certain limitations and further research is required, these findings suggest that KarXT could represent an innovative therapeutic approach for the treatment of schizophrenia.

Keywords: schizophrenia, xanomeline-trospium, KarXT, efficacy, safety.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Esquizofrenia y su repercusión en la sociedad

1.1.1. Definición, causas y síntomas

La esquizofrenia es un trastorno psicótico grave y crónico caracterizado por una alteración de la percepción de la realidad que influye en los pensamientos, sentimientos y comportamientos de las personas que la padecen (1).

Entre los factores ambientales que favorecen su desarrollo, destacan aquellos implicados durante el periodo fetal y la infancia temprana, que incluyen infecciones como la rubéola, la influenza, *Toxoplasma gondii* y el virus del herpes simple tipo 2, así como deficiencias nutricionales de ácido fólico, hierro y vitamina D. También se considera un factor de riesgo significativo la presencia de hipoxia en neonatos. Por otro lado, estudios epidemiológicos muestran que los trastornos psicóticos tienen una base genética, ya que el riesgo de padecerlos aumenta en personas con familiares directos afectados y, entre gemelos idénticos, existe un 50% de probabilidad de que uno desarrolle el trastorno si el otro lo padece. Asimismo, diversas evidencias confirman una fuerte asociación entre el consumo de cannabis y el desarrollo de esquizofrenia (2).

Además de estos factores, la condición migratoria y vivir en entornos urbanos aumentan la probabilidad de desarrollar la enfermedad. Se ha observado un mayor riesgo en personas que se trasladan a nuevas comunidades y forman parte de minorías. Según los investigadores, el trastorno no se origina necesariamente por el estrés que ocasiona el traslado, sino por el aislamiento social, la discriminación y las dificultades socioeconómicas que experimentan estos individuos (3).

Los síntomas de la esquizofrenia pueden ser diferentes entre los pacientes, pero generalmente se distinguen tres categorías principales: síntomas psicóticos (también denominados positivos), negativos y cognitivos (1).

Los síntomas psicóticos generan cambios en la conducta y la percepción de la realidad. Incluyen alucinaciones, delirios y trastornos del pensamiento. En las alucinaciones se perciben estímulos inexistentes, como imágenes, sonidos, olores o sabores. En muchas ocasiones, los pacientes experimentan alucinaciones auditivas en forma de voces. Los delirios se caracterizan por la presencia de creencias que no se corresponden objetivamente con la realidad y que pueden resultar irracionales para los demás. Por ejemplo, pueden creer que se encuentran en peligro o que reciben amenazas por parte de otros. El trastorno del pensamiento se manifiesta a través de razonamientos inusuales o ilógicos que pueden dificultar la organización de los pensamientos y el habla. En estos casos, los pacientes pueden interrumpir su charla repentinamente, cambiar de un tema a otro sin coherencia o utilizar palabras inventadas (1).

Los síntomas negativos implican la pérdida de motivación e interés por las actividades diarias, provocando un distanciamiento social y problemas para expresar correctamente las emociones. Entre estos síntomas, se encuentran: inconvenientes para planificar y llevar a cabo tareas rutinarias, dificultad para interaccionar socialmente, presentar una expresión facial reducida, anhedonia y, en casos extremos, pueden cesar sus movimientos o el habla, un síndrome poco común denominado catatonia (1).

Los síntomas cognitivos incluyen problemas de concentración, atención y memoria que impiden procesar adecuadamente la información aprendida y disminuyen la capacidad para tomar decisiones (1).

1.1.2. Epidemiología

Según la Organización Mundial de la Salud, la esquizofrenia incide en aproximadamente 23 millones de personas a nivel mundial, lo que equivale a 1 de cada 345 individuos, es decir, al 0,29% de la población global (Figura 1). Generalmente, aparece al final de la adolescencia o entre los 20 y 30 años. De media, las personas que la padecen fallecen 9 años antes que la población general, debido a enfermedades cardiovasculares, metabólicas e infecciosas (4).

La esquizofrenia representa una de las 10 principales causas de discapacidad global. A diferencia de las mujeres, los hombres suelen presentar una edad de inicio más temprana, síntomas negativos más severos y un mayor consumo de alcohol y otras sustancias (3).

En España, los datos del Ministerio de Sanidad muestran una prevalencia de 3,7 casos por cada 1.000 habitantes, con 4,5 casos en hombres y 2,9 en mujeres (Figura 1). Además, la frecuencia es 12 veces mayor en los grupos poblacionales con un nivel de ingresos más reducido (5). No obstante, a nivel global las cifras más elevadas entre 2011 y 2021 se registraron en países de América del Norte, Asia Oriental y Oceanía (6), posiblemente debido a la mejor capacidad diagnóstica y registro completo de casos en estas regiones.

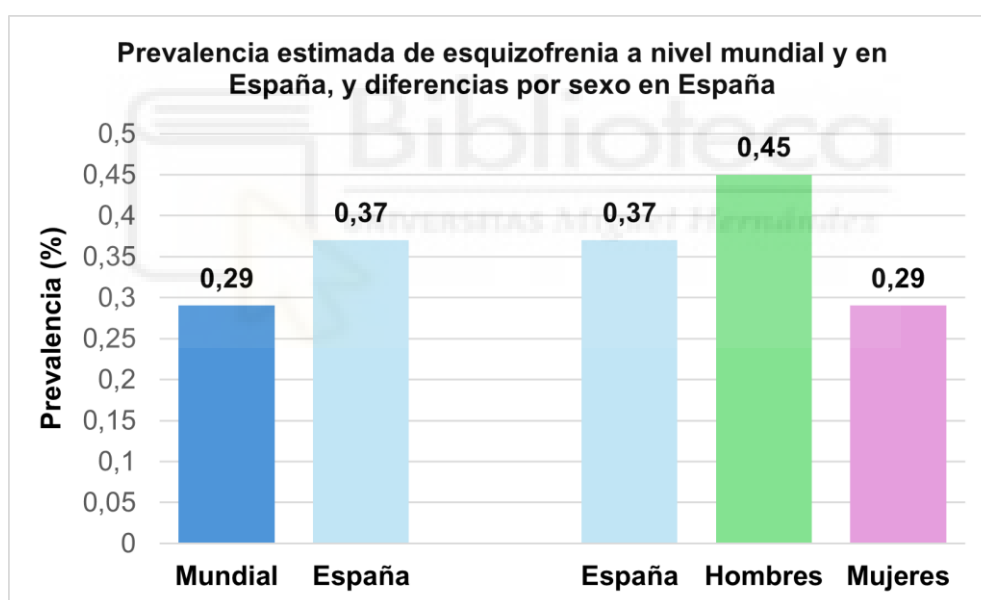


Figura 1. Prevalencia estimada de esquizofrenia a nivel mundial y en España, y diferencias por sexo en España. Elaboración propia. Fuentes: Organización Mundial de la Salud (4) y Ministerio de Sanidad (5).

1.1.3. Impacto social y económico

A menudo, los pacientes sufren discriminación, vulneración de sus derechos humanos y una estigmatización marcada que genera exclusión social y perjudica sus relaciones familiares y sociales. En consecuencia, presentan dificultades para acceder a la atención médica general. Además, alrededor del 50% de los individuos ingresados en hospitales psiquiátricos han sido diagnosticados de esquizofrenia, pero únicamente el 29% recibe atención médica especializada. A pesar de que existen recursos destinados hacia la salud mental, gran parte de ellos se emplean ineficientemente en psiquiatría y los pacientes no reciben los servicios adecuados que requieren (4).

La carga más significativa del trastorno se observa entre los individuos de 25 y 54 años. En 2020, los costos indirectos asociados a la disminución de la productividad y a la atención médica alcanzaron alrededor de 281.600 millones de dólares en Estados Unidos. Se estima que, por cada diagnóstico de esquizofrenia a los 25 años, el impacto económico total equivale aproximadamente a 3,8 millones de dólares a lo largo de la vida, es decir, cerca de 92.000 dólares anuales (3).

1.2. Enfoque terapéutico tradicional

1.2.1. Hipótesis dopaminérgica

La clorpromazina, el primer fármaco antipsicótico sintetizado en 1950, fue capaz de reducir la intensidad de los síntomas psicóticos, representando un gran avance en el tratamiento de la psicosis. Años más tarde se sintetizó el haloperidol, un antipsicótico con mayor potencia frente a estos síntomas. Estas evidencias sugerían la implicación de la vía dopaminérgica. Por un lado, los efectos secundarios derivados de la clorpromazina y el haloperidol incluían signos parkinsonianos como temblor, rigidez y acinesia, y en aquel momento la enfermedad de Parkinson ya se había asociado con una deficiencia de dopamina. Por otro lado, se había propuesto que los fármacos dopaminérgicos, como la amfetamina, inducían síntomas psicóticos similares a los de la esquizofrenia (7).

La relevancia de la dopamina en el mecanismo de acción antipsicótico fue introducida por Jacques van Rossum, quien formuló dos hipótesis: el bloqueo de los receptores dopaminérgicos podría explicar la acción farmacológica de estos compuestos, y la sobreestimulación dopaminérgica podría estar implicada en la etiología de la esquizofrenia. Actualmente, se considera que el exceso de dopamina puede explicar los síntomas psicóticos de la esquizofrenia, pero no los síntomas negativos y cognitivos más relevantes (7).

Tradicionalmente, el antagonismo del receptor D₂ de dopamina se ha considerado esencial para obtener una respuesta terapéutica al tratamiento antipsicótico. En un principio se pensaba que todos los antipsicóticos eficaces debían actuar bloqueando este receptor en el cuerpo estriado y en el sistema mesolímbico del cerebro. Sin embargo, la hipótesis dopaminérgica ha sido reformulada en diversas ocasiones, reconociéndose la participación de otros receptores de dopamina y otros receptores de distintos neurotransmisores. Existen antipsicóticos eficaces que no presentan afinidad por el receptor D₂, lo que sugiere que el efecto terapéutico no puede explicarse únicamente por la interacción con un solo receptor (7).

1.2.2. Antipsicóticos típicos y atípicos

Los antipsicóticos constituyen el pilar fundamental del tratamiento farmacológico de la esquizofrenia. Principalmente se distinguen dos tipos: los antipsicóticos típicos o de primera generación, y los atípicos o de segunda generación (8).

Los primeros son eficaces contra los síntomas psicóticos. Inhiben la transmisión dopaminérgica al impedir la despolarización de las neuronas en los sistemas mesolímbico, corticolímbico y nigroestriatal. Su mecanismo de acción consiste en el bloqueo del receptor D₂, lo que explica su eficacia en el control de las alucinaciones, delirios y trastornos del pensamiento. No obstante, generan efectos secundarios extrapiramidales como trastornos del movimiento, y efectos metabólicos u hormonales como aumento de peso y disfunción sexual. Se ha observado que la inhibición de este receptor en un 65-80% permite controlar los

síntomas psicóticos con un riesgo aceptable de efectos extrapiramidales. Sin embargo, algunos pacientes no obtienen una respuesta clínica adecuada dentro de este rango. Además, la inhibición prolongada de la dopamina durante el tratamiento produce hipersensibilidad y un incremento de los receptores dopaminérgicos. En consecuencia, es necesario recibir cada cierto tiempo una dosis mayor para conseguir el mismo efecto, fenómeno conocido como tolerancia (8).

Posteriormente, surgieron los antipsicóticos atípicos. Estos fármacos presentan una menor afinidad por el receptor D_2 , por lo que provocan menos efectos extrapiramidales y podrían reducir la tolerancia al disminuir el riesgo de sensibilización a la dopamina (8). A pesar de ello, mantienen una eficacia similar frente a los síntomas psicóticos (7). Su mecanismo de acción es diferente, son antagonistas de la dopamina y la serotonina, y agonistas parciales de la dopamina (8). La clozapina, en particular, destaca por su capacidad de unión a múltiples receptores de neurotransmisores además de los D_2 y D_3 , lo que explica su efectividad en pacientes refractarios a otros fármacos. Muchos antipsicóticos atípicos presentan una elevada afinidad por el receptor de serotonina $5-HT_2A$, lo cual podría explicar la menor incidencia de efectos extrapiramidales (7). No obstante, algunos fármacos como la olanzapina bloquean los receptores $5-HT_2C$ y H_1 provocando aumento de peso y obesidad, ya que ambos receptores están relacionados con el centro de la saciedad (8).

Las diferencias más relevantes entre ambos grupos se resumen en la Tabla 1.

Tabla 1. Comparación entre antipsicóticos típicos y atípicos. Fuente: elaboración propia a partir de (8).

Características	Antipsicóticos típicos	Antipsicóticos atípicos
Ejemplos	Clorpromazina, haloperidol	Clozapina, olanzapina, risperidona
Mecanismo de acción principal	Bloqueo D ₂	Antagonistas dopamina y serotonina; agonistas parciales dopamina
Eficacia frente a síntomas	Principalmente psicóticos	Psicóticos y parcialmente negativos
Afinidad receptor D₂	Alta	Moderada o baja
Efectos extrapiramidales	Frecuentes	Poco frecuentes
Efectos metabólicos	Poco comunes	Comunes
Tolerancia	Alta	Baja

1.2.3. Limitaciones y problemas de adherencia

Una de las principales causas del fracaso terapéutico es la falta de adherencia al tratamiento. Se debe a factores como la influencia directa de los síntomas en las capacidades cognitivas, el desconocimiento de la enfermedad, el estigma, el abuso de sustancias concurrente y el aislamiento social. El abandono de la terapia farmacológica se ha asociado con una mayor frecuencia y duración de la hospitalización, una probabilidad de recaída psicótica cinco veces superior y un elevado riesgo de suicidio (9).

Asimismo, alrededor de un tercio de los pacientes presentan resistencia a los antagonistas D₂ (7). En ocasiones, los médicos pueden tener dificultades para diferenciarlos de aquellos con baja adherencia, lo que puede provocar modificaciones en el tratamiento y daños iatrogénicos adicionales (9).

A pesar de que el bloqueo D₂ continúa siendo un mecanismo de acción fundamental para conseguir un efecto antipsicótico en la mayoría de los pacientes, existe variabilidad interindividual y es posible que determinados individuos con síntomas psicóticos respondan mejor a fármacos cuyo principal mecanismo incluya neurotransmisores diferentes de la dopamina (7).

1.3. Búsqueda de nuevas alternativas farmacológicas eficaces

1.3.1. Hipótesis colinérgica

Investigaciones recientes han demostrado una disminución de receptores muscarínicos y nicotínicos en pacientes con esquizofrenia, tanto en estudios de neuroimagen como *post mortem*. Se han observado asociaciones significativas entre niveles reducidos de receptores colinérgicos y una mayor gravedad de los síntomas psicóticos, negativos y cognitivos. Estas alteraciones sugieren que el sistema colinérgico, cuyo neurotransmisor principal es la acetilcolina, podría asociarse con la fisiopatología de la enfermedad (10).

Existe evidencia farmacológica que respalda esta hipótesis, ya que los fármacos anticolinérgicos pueden producir síntomas psicóticos y déficits cognitivos en individuos sanos, así como agravar la sintomatología psicótica, las alteraciones cognitivas, estructurales y funcionales del cerebro en pacientes afectados (10).

El sistema colinérgico resulta fundamental para la plasticidad sináptica, la regulación del equilibrio entre excitación e inhibición neuronal y las oscilaciones cerebrales. Controla el procesamiento sensorial, la percepción, la cognición, la memoria, la regulación emocional y la motivación. Además, regula la liberación de dopamina en el cuerpo estriado y actúa sobre interneuronas GABAérgicas, así como sobre terminales dopaminérgicas y glutamatérgicas (10). Por lo tanto, una disfunción de este sistema puede alterar la actividad cerebral y provocar los síntomas de la enfermedad.

Diversos ensayos clínicos han destacado efectos terapéuticos relevantes de nuevos agentes colinérgicos (10), lo que permite considerar los receptores muscarínicos como una diana farmacológica innovadora.

1.3.2. Receptores muscarínicos en esquizofrenia

Se han identificado cinco subtipos de receptores muscarínicos: M₁-M₅, siendo M₁ y M₄ especialmente relevantes en esquizofrenia. Tres metaanálisis recientes han mostrado reducciones significativas de los receptores M₁ y M₄ en el cuerpo estriado, el hipocampo y la corteza frontocingulada, áreas implicadas en la regulación de la neurotransmisión dopaminérgica, la función cognitiva y los síntomas psicóticos y negativos (10).

Estos hallazgos son esenciales, ya que los fármacos que modulan estos receptores han demostrado reducir los síntomas de la esquizofrenia. En particular, KarXT (xanomelina-trospio) ha evidenciado resultados significativos en numerosos ensayos clínicos en humanos (10).

1.3.3. KarXT: un mecanismo de acción antipsicótico diferencial

KarXT (xanomelina-trospio) es un tratamiento novedoso que combina un agonista muscarínico, la xanomelina, con un antagonista muscarínico periférico, el cloruro de trospio. La xanomelina penetra la barrera hematoencefálica (BHE) y activa los receptores muscarínicos del cerebro, especialmente los M₁ y M₄, lo que favorece la reducción o eliminación de los síntomas psicóticos y negativos, así como la mejora de la función cognitiva. No obstante, también puede provocar molestias gastrointestinales debido a la activación M₁. Por esta razón, el trospio, que no puede atravesar la BHE, ejerce su acción antimuscarínica en los órganos periféricos, bloqueando principalmente los receptores M₂ y M₃ (11). De esta forma, no interfiere con el efecto antipsicótico de la xanomelina y reduce los posibles efectos secundarios derivados de su agonismo periférico (Figura 2).

KarXT: mecanismo de acción

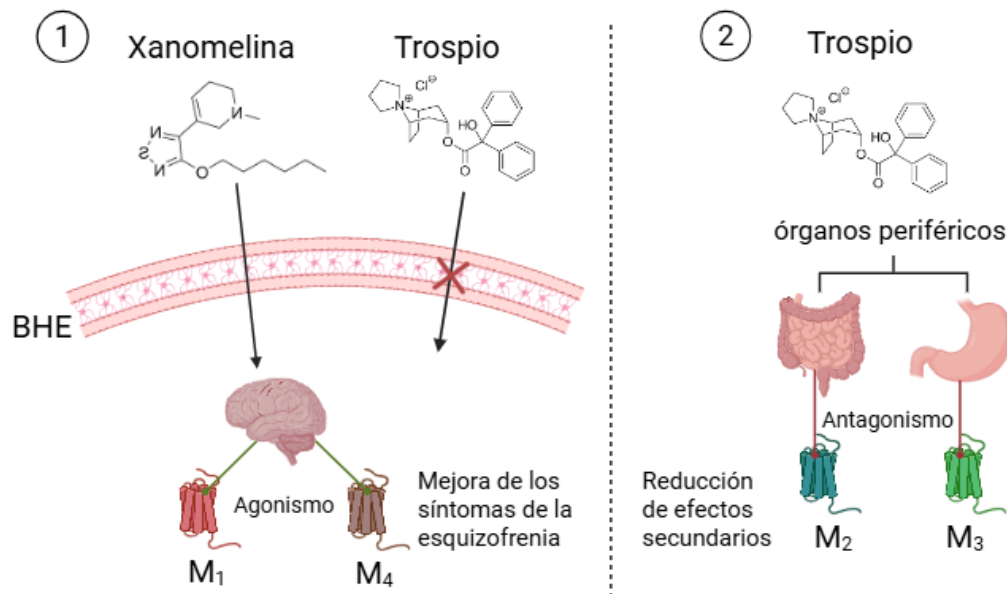


Figura 2. KarXT: mecanismo de acción. Imagen creada con BioRender.

1.3.3.1. Estado regulatorio vigente

En noviembre de 2023, la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA) inició oficialmente la revisión de KarXT, estableciendo la fecha límite para la aprobación de la Ley de Tarifas para Usuarios de Medicamentos Recetados para el 26 de septiembre de 2024 (11), fecha en la que la FDA aprobó el uso oral de las cápsulas de cloruro de xanomelina-trospio en el tratamiento de la esquizofrenia en adultos (12). Su aprobación futura por parte de la Agencia Europea de Medicamentos todavía se encuentra pendiente.

Considerando la relevancia emergente de KarXT, esta revisión bibliográfica pretende evaluar su potencial como representante de nuevos antipsicóticos eficaces basados en la activación de receptores muscarínicos, un mecanismo de acción diferencial que constituye un avance significativo en la esquizofrenia.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo general

Analizar la evidencia científica disponible sobre la eficacia y seguridad de KarXT (xanomelina-trospio) en el tratamiento de la esquizofrenia.

2.2. Objetivos específicos

- Evaluar la eficacia de KarXT en la reducción o eliminación de los síntomas de la enfermedad, así como en la mejora de la gravedad global de la misma.
- Valorar la seguridad y tolerabilidad de KarXT en función de la dosis administrada y los efectos adversos asociados al tratamiento.
- Comparar los resultados entre los grupos de tratamiento con KarXT y placebo en los ensayos clínicos seleccionados.
- Determinar el potencial de KarXT como nueva estrategia terapéutica de la esquizofrenia a partir de los beneficios observados en condiciones de práctica clínica habitual.

3. METODOLOGÍA

3.1. Diseño

El presente trabajo se considera una revisión bibliográfica sobre KarXT (xanomelina-trospio), destinada a sintetizar y analizar la información existente acerca de su eficacia y seguridad en la esquizofrenia.

3.2. Fuentes de información y estrategia de búsqueda

La búsqueda bibliográfica se ha realizado en las siguientes bases de datos: Medline, Scopus y Embase. Asimismo, se ha consultado el registro de ensayos clínicos ClinicalTrials.gov para revisar investigaciones en desarrollo o finalizadas sobre KarXT.

Como estrategia de búsqueda, se han combinado términos relacionados con la patología y el fármaco de interés mediante los operadores booleanos OR y AND. No se han añadido palabras clave relacionadas con la eficacia y la seguridad del fármaco porque los ensayos clínicos sobre KarXT evalúan sistemáticamente estos aspectos, y su incorporación limitaba considerablemente el número de resultados obtenidos.

Para la búsqueda en Medline, se ha consultado la web de Descriptores en Ciencias de la Salud y se ha seleccionado “Schizophrenia”. Debido a la ausencia de descriptores específicos para KarXT, se ha empleado además el concepto complementario “Xanomeline-Trospium” junto con las palabras clave “xanomeline”, “KarXT” y “Schizophrenia” en título y resumen.

En Scopus y Embase se han utilizado los mismos términos que en Medline. En Scopus se ha realizado una búsqueda centrada en título, resumen y palabras clave, mientras que en Embase se han combinado descriptores Emtree con palabras clave en título y resumen.

Las ecuaciones de búsqueda empleadas han sido las siguientes:

- ❖ Medline → ("Schizophrenia"[MeSH Terms] OR "Schizophrenia"[Title/Abstract]) AND ("Xanomeline-Trospium"[Supplementary Concept] OR "xanomeline"[Title/Abstract] OR "KarXT"[Title/Abstract])
- ❖ Scopus → (TITLE-ABS-KEY ("Schizophrenia") AND TITLE-ABS-KEY ("Xanomeline-Trospium")) OR TITLE-ABS-KEY ("xanomeline") OR TITLE-ABS-KEY ("KarXT"))
- ❖ Embase → ('schizophrenia'/exp OR 'schizophrenia': ab, ti) AND 'xanomeline-trospium' OR 'xanomeline': ab, ti OR 'karxt': ab, ti

En ClinicalTrials.gov, se han rellenado los campos "Condition/disease" y "Other terms" con los términos libres "Schizophrenia" y "KarXT OR xanomeline-trospium", respectivamente.

3.3. Criterios de inclusión y exclusión

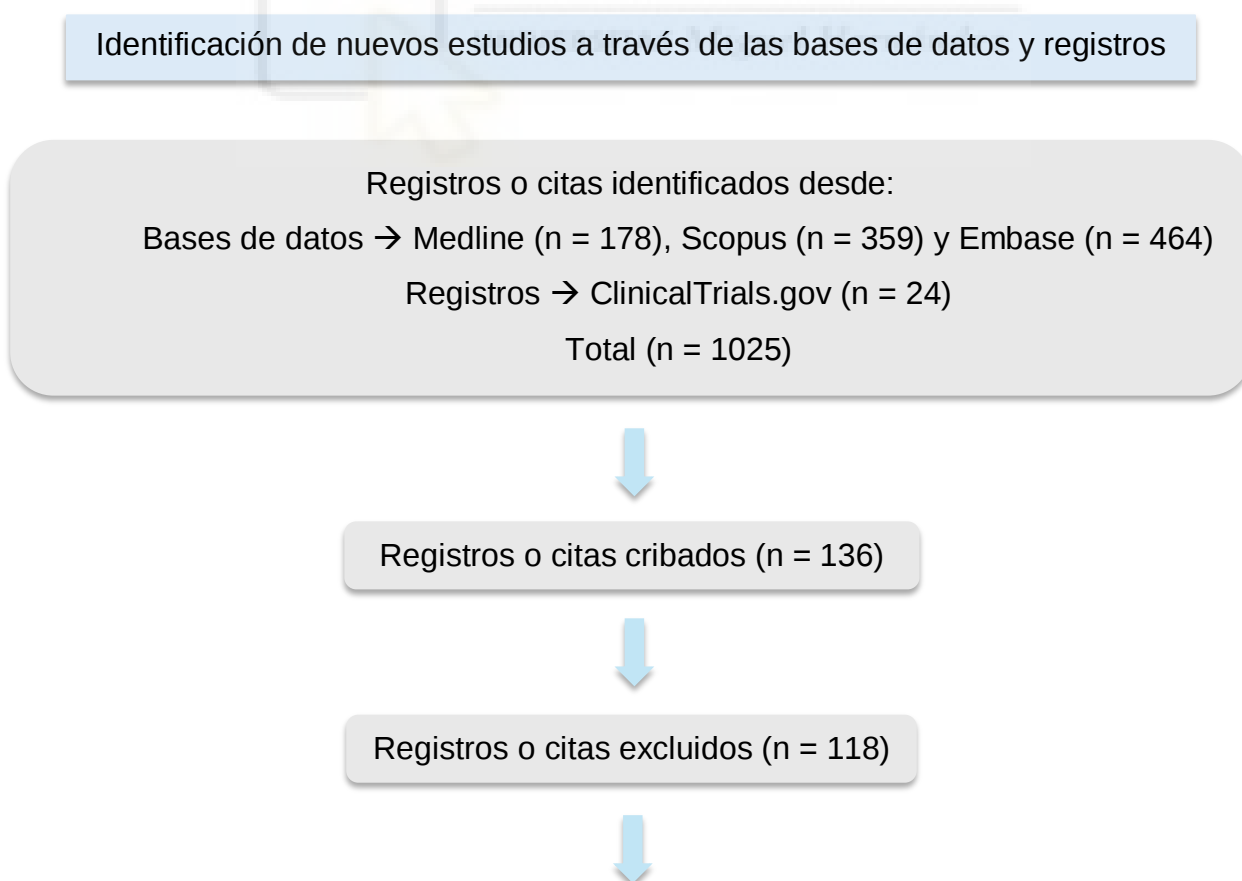
A partir de los resultados obtenidos, se han incluido estudios comprendidos entre 2020-2026, realizados en humanos y disponibles en inglés o español. Se han seleccionado ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo, así como ensayos de extensión con un diseño abierto para la evaluación a largo plazo en condiciones reales. También se han incluido artículos originales y estudios en reclutamiento o completados en el caso de ClinicalTrials.gov.

Asimismo, se han excluido los estudios publicados antes del período 2020-2026 con el fin de recuperar información actualizada sobre KarXT y también aquellos realizados en animales o publicados en idiomas diferentes del inglés o español. De igual modo, se han descartado los que no fueran ensayos (doble ciego o de extensión abierta) o artículos originales, las publicaciones duplicadas y estudios cuya evaluación no incluyera información sobre la eficacia y seguridad de KarXT en pacientes con esquizofrenia.

4. RESULTADOS DE LA BÚSQUEDA

La búsqueda inicial ha permitido recuperar 178 resultados en Medline, 359 en Scopus, 464 en Embase y 24 en ClinicalTrials.gov. Tras aplicar los criterios de inclusión previamente definidos, se han obtenido 12 resultados en Medline, 74 en Scopus, 34 en Embase y 16 en ClinicalTrials.gov. Posteriormente, después de eliminar los estudios duplicados entre bases de datos y aplicar los criterios de exclusión mediante la revisión de títulos y resúmenes, se han seleccionado 5 resultados en Medline, 3 en Scopus, y 4 en ClinicalTrials.gov para el análisis final. No se han incluido resultados procedentes de Embase ni algunos registros de ClinicalTrials.gov, ya que correspondían a estudios ya identificados en otras bases de datos y se han considerado duplicados.

El proceso de recuperación de los artículos se ha representado mediante el diagrama de flujo tipo PRISMA (Figura 3).



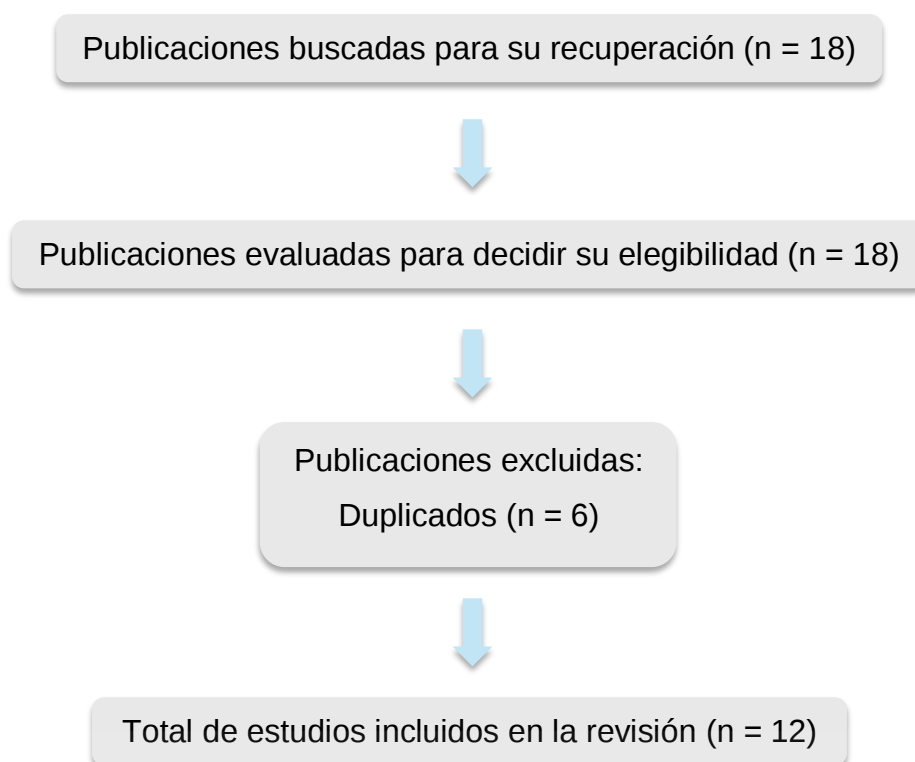


Figura 3. Diagrama de flujo tipo PRISMA del proceso de selección de estudios para la revisión. Fuente: elaboración propia a partir de (13).

A continuación, se ha organizado la información recopilada sobre la eficacia y seguridad de KarXT (xanomelina-trospio) en la esquizofrenia. En primer lugar, se han analizado de manera individual algunos de los ensayos clínicos que conforman los estudios EMERGENT (EMERGENT-1, EMERGENT-2 y EMERGENT-3). En segundo lugar, se han descrito los resultados obtenidos sobre la eficacia, la seguridad y la tolerabilidad de estos ensayos de manera conjunta. En tercer lugar, se han analizado los ensayos de extensión abierta EMERGENT-4 y EMERGENT-5. Por último, se han comentado otros ensayos registrados en ClinicalTrials.gov en reclutamiento o finalizados sobre KarXT.

Para facilitar la comprensión de este apartado, se ha añadido una tabla resumen al final que compara las características más relevantes de cada estudio.

4.1. Ensayos clínicos EMERGENT

4.1.1. EMERGENT-1

En este primer estudio, se evaluó la eficacia y seguridad de KarXT (xanomelina-trospio) en 182 pacientes de 18 a 60 años hospitalizados con exacerbación aguda de esquizofrenia, mediante un diseño de fase II, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. El fármaco se administró por vía oral dos veces al día durante 5 semanas. Los dos primeros días se administraron 50 mg de xanomelina y 20 mg de trospio, después 100 mg y 20 mg, respectivamente, hasta el día 7. A partir del día 8, la dosis de KarXT fue flexible hasta 125 mg y 30 mg, opcionalmente, siendo posible readministrar 100 mg y 20 mg según la tolerabilidad (14).

Para analizar la eficacia, se utilizó principalmente la escala de síntomas positivos y negativos [PANSS], cuyo objetivo es determinar la gravedad de los síntomas de la esquizofrenia según la puntuación obtenida, de modo que puntuaciones más altas indican mayor gravedad. Según los resultados, el grupo que recibió el fármaco mostró una mayor reducción en dicha escala (17,4 puntos) en comparación con el grupo que recibió placebo (5,9 puntos), siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$), lo que indica una menor gravedad de la sintomatología en el grupo tratado con KarXT. Además, se observaron mejoras en las subescalas de síntomas positivos y negativos de la esquizofrenia, así como en la gravedad global de la enfermedad, evaluada mediante la escala de Impresión Clínica Global de Gravedad [CGI-S] (14).

En cuanto a la seguridad, la incidencia de eventos adversos [EA] durante el tratamiento fue superior en el grupo que recibió KarXT. Los más habituales, en comparación con el placebo, fueron estreñimiento (17% frente a 3%), náuseas (17% frente a 4%), sequedad de boca (9% frente a 1%), dispepsia (9% frente a 4%) y vómitos (9% frente a 4%), con una intensidad leve o moderada. Además, los síntomas extrapiramidales, el aumento de peso y la somnolencia se presentaron de forma similar en ambos grupos (14).

4.1.2. EMERGENT-2

Este segundo ensayo analizó la eficacia y seguridad de KarXT en 252 pacientes adultos hospitalizados con exacerbación aguda de esquizofrenia, mediante un diseño de fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos y controlado con placebo. Los participantes fueron adultos de 18 a 65 años, reclutados en 22 hospitales en Estados Unidos, y recibieron el fármaco o el placebo por vía oral dos veces al día durante 5 semanas, siguiendo una intervención farmacológica idéntica a la descrita en el ensayo anterior (15).

El análisis de la eficacia se evaluó fundamentalmente mediante la PANSS, en la que se observó una mayor reducción en el grupo tratado con el fármaco (21,2 puntos) frente al placebo (11,6 puntos), con una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,0001$). Los criterios de valoración secundarios también fueron favorables para KarXT, mostrando mejoras en las subescalas de síntomas positivos y negativos y en la CGI-S (15).

Los EA más habituales entre los pacientes que recibieron KarXT, respecto al placebo, fueron estreñimiento (21% frente a 10%), dispepsia (19% frente a 8%), cefalea (14% frente a 12%), náuseas (19% frente a 6%), vómitos intermitentes y generalmente leves (14% frente a 1%), hipertensión (10% frente a 1%), mareos (9% frente a 3%), reflujo gastroesofágico (6% frente a 0%) y diarrea (6% frente a 3%), de intensidad leve o moderada. Los resultados sobre los síntomas extrapiramidales, el aumento de peso y la somnolencia fueron similares a los observados en EMERGENT-1 (15).

4.1.3. EMERGENT-3

Este tercer ensayo evaluó la eficacia y seguridad de KarXT en 256 pacientes adultos hospitalizados con exacerbación aguda de esquizofrenia, siguiendo un diseño y una posología idénticos a los del ensayo EMERGENT-2. Se llevó a cabo en 18 hospitales de Estados Unidos y en 12 de Ucrania (16).

En cuanto a la puntuación global de la PANSS, se observó una mayor reducción en el grupo tratado con el fármaco (20,6 puntos) frente al placebo (12,2 puntos), con una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$). Los criterios de valoración secundarios también apoyaron la eficacia de KarXT, con mejoras en las subescalas de síntomas positivos y negativos y en la CGI-S (16).

La incidencia de EA fue superior en el grupo que recibió KarXT. Los más frecuentes fueron náuseas (19,2% frente a 1,6%), dispepsia (16% frente a 1,6%), vómitos (16% frente a 0,8%), estreñimiento (12,8% frente a 3,9%), hipertensión (6,4% frente a 1,6%) y diarrea (5,6% frente a 0,8%), de intensidad leve o moderada. Los resultados sobre los síntomas extrapiramidales, el aumento de peso y la somnolencia fueron consistentes con los observados en los ensayos anteriores (16).

4.1.4. Análisis combinado de los ensayos EMERGENT-1, 2 y 3

Con el fin de evaluar la eficacia, la seguridad y la tolerabilidad global del tratamiento, así como en los síntomas de agitación de la esquizofrenia, se llevó a cabo un análisis conjunto de los ensayos EMERGENT-1, EMERGENT-2 y EMERGENT-3.

4.1.4.1. Eficacia

En cuanto a la eficacia global, KarXT mostró una reducción de 9,9 puntos en la puntuación total de la PANSS respecto al placebo, con una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,0001$). Además, demostró mejores resultados en las subescalas de síntomas positivos y negativos de la esquizofrenia y en la CGI-S. Al inicio, todos los participantes presentaron puntuaciones en la CGI-S ≥ 4 , reflejando una mayor gravedad de la enfermedad. No obstante, al finalizar el ensayo, el 35,7% de los pacientes que recibieron KarXT alcanzaron puntuaciones ≤ 3 , correspondientes a una gravedad leve o mínima de la esquizofrenia, frente al 17,1% de los participantes tratados con placebo (17).

La eficacia sobre los síntomas de agitación en la esquizofrenia se evaluó en 640 participantes mediante una subescala específica de la PANSS, la PANSS-EC, compuesta por ítems de excitación, tensión, hostilidad, falta de cooperación y control deficiente de los impulsos. Los resultados mostraron una reducción significativa de dicha subescala y de la puntuación total de la PANSS en los pacientes tratados con KarXT, lo que indica una mejoría en la agitación (18).

4.1.4.2. Seguridad y tolerabilidad

En el análisis global de seguridad y tolerabilidad, la incidencia de EA durante el tratamiento fue superior en el grupo que recibió el fármaco. Los más frecuentes fueron náuseas (18,5% frente a 3,8%), estreñimiento (17,1% frente a 6,1%), dispepsia (15,9% frente a 4,7%), vómitos (13,5% frente a 1,7%), cefalea (10,9% frente a 10,5%), hipertensión (8,5% frente a 1,7%), dolor abdominal (5,9% frente a 2,9%), sequedad de boca (5,0% frente a 1,5%) y taquicardia (5% frente a 2,3%), con una intensidad leve o moderada. Además, la incidencia de síntomas extrapiramidales, aumento de peso y somnolencia fue baja en ambos grupos, siendo los EA más frecuentes con KarXT transitorios y principalmente de naturaleza gastrointestinal (19).

En pacientes con síntomas de agitación, la incidencia de este evento fue menor en el grupo tratado con KarXT (2,1% frente a 3,5% con placebo), lo que sugiere un perfil de tolerabilidad favorable (18).

4.1.5. EMERGENT-4

Este cuarto ensayo evaluó la eficacia y seguridad a largo plazo de KarXT en 152 pacientes que completaron los ensayos EMERGENT-2 y EMERGENT-3, mediante un diseño de extensión abierta de 52 semanas de duración, en el que se mantuvo la misma posología empleada en dichos estudios (20).

En EMERGENT-4 se analizó la proporción de participantes con EA emergentes del tratamiento, así como la PANSS y la CGI-S. Durante el ensayo se observó una mejora en la puntuación total de la PANSS, así como en las subescalas de síntomas positivos y negativos y en la CGI-S. Los resultados mostraron que el

53,3% de los pacientes tratados presentaron al menos un EA asociado a KarXT, siendo los más frecuentes los de tipo gastrointestinal (náuseas, vómitos, dispepsia y sequedad de boca), de intensidad leve o moderada. Estos eventos mejoraron durante el tratamiento y no se identificaron nuevos problemas de seguridad o tolerabilidad (20).

4.1.6. EMERGENT-5

El último ensayo incluido dentro de los estudios EMERGENT determinó la eficacia y seguridad a largo plazo de KarXT en 566 pacientes adultos con esquizofrenia clínicamente estables, en 54 centros de Estados Unidos. A diferencia de EMERGENT-4, este incluyó nuevos participantes no procedentes de otros ensayos, aunque mantuvo el mismo diseño y posología (21).

Los resultados obtenidos fueron similares a los descritos en el ensayo anterior. KarXT mejoró la puntuación total de la PANSS, las subescalas de síntomas positivos y negativos y la CGI-S. El 82,3% de los pacientes tratados experimentaron al menos un EA asociado al tratamiento, siendo los más comunes náuseas (23,1%), vómitos (20,3%), estreñimiento (18%), hipertensión (10,4%), diarrea (9,4%), sequedad de boca (9,4%), mareos (8,8%), cefalea (8,1%), dispepsia (7,2%), somnolencia (6,2%), reducción de peso (5,7%) e hiperhidrosis (5,1%), con una intensidad leve o moderada. Únicamente se registraron EA graves en el 5,8% de los participantes, manteniéndose estable el perfil de seguridad y tolerabilidad (21).

4.2. Ensayos adicionales sobre KarXT en ClinicalTrials.gov

4.2.1. En reclutamiento

Uno de los ensayos sobre KarXT actualmente en desarrollo es el [NCT07288567](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT07288567), cuya finalidad es analizar la eficacia y seguridad del fármaco en adolescentes de 13 a 17 años con esquizofrenia, mediante un diseño de fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. Se estima una muestra de

166 participantes y una fecha de finalización prevista para el 18 de diciembre de 2029 (22).

Asimismo, se encuentra en fase de reclutamiento el ensayo [NCT06882785](#), cuyo objetivo es evaluar la eficacia y seguridad de KarXT en pacientes adultos japoneses con exacerbación aguda de esquizofrenia. Se trata de un estudio de fase III que comprende dos partes: una parte de doble ciego de 5 semanas, aleatorizada, de grupos paralelos y controlada con placebo, y una parte de extensión abierta de 52 semanas. Aproximadamente, el ensayo incluirá 250 participantes y finalizará el 23 de agosto de 2029 (23).

4.2.2. Con resultados

El estudio [NCT05919823](#) evaluó la eficacia y seguridad de KarXT en 202 pacientes adultos chinos hospitalizados con exacerbación aguda de esquizofrenia, mediante un diseño multicéntrico de fase III. Se desarrolló en dos partes: una parte de doble ciego de 5 semanas, aleatorizada, de grupos paralelos y controlada con placebo, y una parte de extensión abierta de 12 semanas, siguiendo una intervención farmacológica idéntica a la descrita en los ensayos EMERGENT (24).

El análisis de la eficacia se determinó principalmente mediante la PANSS. En la parte de doble ciego, se observó una mayor reducción en el grupo tratado con KarXT (16,9 puntos) frente al placebo (7,7 puntos), así como mejoras en las subescalas de síntomas positivos y negativos y en la CGI-S. En la parte de extensión abierta, los pacientes que continuaron el tratamiento con KarXT mostraron una menor reducción en la puntuación total de la PANSS (2,7 puntos) en comparación con aquellos que recibieron placebo e iniciaron posteriormente con el fármaco (6,1 puntos). Además, no hubo cambios relevantes en el grupo que continuó con KarXT, mientras que el grupo que cambió de placebo a KarXT presentó una mejora en las subescalas de síntomas positivos y negativos y en la CGI-S (24).

En cuanto a la seguridad, la incidencia de EA fue superior en los pacientes que recibieron KarXT y en aquellos tratados previamente con placebo que iniciaron después con el fármaco, aunque la mayoría fueron leves o moderados y de tipo gastrointestinal. No se registraron EA graves con el fármaco durante la parte de doble ciego ni en los pacientes que continuaron el tratamiento en la parte de extensión abierta. Estos se notificaron en el grupo placebo de la parte de doble ciego y en los pacientes que cambiaron de placebo a KarXT en la parte de extensión abierta (24).

Por último, el estudio [NCT05145413](#) analizó la eficacia y seguridad de KarXT como terapia adyuvante en 396 pacientes con esquizofrenia con una respuesta insuficiente al tratamiento antipsicótico actual. Se trata de un ensayo de fase III, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico y ambulatorio. A diferencia de los ensayos comentados anteriormente, este empleó una posología diferente. El fármaco se administró por vía oral dos veces al día durante 6 semanas. La primera semana los participantes recibieron 50 mg de xanomelina y 20 mg de tropio, seguido de 75 mg y 20 mg, respectivamente, durante la segunda semana. A partir de la tercera semana, la dosis de KarXT fue flexible hasta 100 mg y 20 mg según la tolerabilidad. Desde la cuarta semana hasta el final del ensayo, los participantes continuaron con la dosificación flexible, con dosis permitidas de 75/20 mg, 100/20 mg o 125/30 mg, en función de la respuesta clínica (25).

De la misma manera que en ensayos anteriores, KarXT mostró una mayor reducción en la puntuación total de la PANSS (14,3 puntos) con respecto al placebo (12,2 puntos), así como mejoras en la CGI-S. Además, en este estudio se evaluaron otros aspectos, como el funcionamiento personal y social o la proporción de participantes que redujeron la PANSS al menos un 30%. En ambas medidas se observaron mejoras en los dos grupos, siendo ligeramente superior el placebo en la primera medida y KarXT en la segunda (25).

En relación con la seguridad, la incidencia de EA fue superior en los pacientes que recibieron KarXT, siendo la mayoría gastrointestinales (sequedad de boca, náuseas y vómitos) de intensidad leve o moderada. No se registraron muertes y los EA graves fueron poco frecuentes, con un caso adicional en el grupo placebo (25).

Finalmente, se presenta una tabla resumen que compara los aspectos más relevantes de cada ensayo (Tabla 2):



Tabla 2. Resumen de los resultados obtenidos. Fuente: elaboración propia.

Referencia	Diseño	Población	Intervención	Objetivo principal	Eficacia	Seguridad
Brannan y cols., 2021	Fase II, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo (EMERGENT-1)	182 adultos hospitalizados con exacerbación aguda de esquizofrenia	KarXT vía oral, 2 veces/día, dosis hasta 125/30 mg según tolerabilidad vs placebo, 5 semanas	Eficacia y seguridad de KarXT en la reducción de la PANSS total	KarXT superior a placebo (-17,4 vs -5,9 puntos, $p < 0,001$); mejora en subescalas PANSS y CGI-S	EA + frecuentes con KarXT: estreñimiento, náuseas, sequedad bucal, dispepsia, vómitos; el resto similares entre KarXT y placebo. Intensidad leve o moderada
Kaul y cols., 2024	Fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo (EMERGENT-2)	252 adultos hospitalizados con exacerbación aguda de esquizofrenia	KarXT vía oral, 2 veces/día, dosis hasta 125/30 mg según tolerabilidad vs placebo, 5 semanas	Eficacia y seguridad de KarXT en la reducción de la PANSS total	KarXT superior a placebo (-21,2 vs -11,6 puntos, $p < 0,0001$); mejora en subescalas PANSS y CGI-S	EA + frecuentes con KarXT: estreñimiento, náuseas, dispepsia, cefalea, mareos, HTA, reflujo, diarrea, vómitos; el resto similares entre KarXT y placebo. Intensidad leve o moderada

Kaul y cols., 2024	Fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo (EMERGENT-3)	256 adultos hospitalizados con exacerbación aguda de esquizofrenia	KarXT vía oral, 2 veces/día, dosis hasta 125/30 mg según tolerabilidad vs placebo, 5 semanas	Eficacia y seguridad de KarXT en la reducción de la PANSS total	KarXT superior a placebo (-20,6 vs -12,2 puntos, $p < 0,001$); mejora en subescalas PANSS y CGI-S	EA + frecuentes con KarXT: estreñimiento, náuseas, dispepsia, HTA, diarrea, vómitos; el resto similares entre KarXT y placebo. Intensidad leve o moderada
Kaul y cols., 2024	Análisis combinado de eficacia global (EMERGENT-1, 2 y 3)	Adultos hospitalizados con exacerbación aguda de esquizofrenia	KarXT vía oral, 2 veces/día, dosis hasta 125/30 mg según tolerabilidad vs placebo, 5 semanas	Eficacia de KarXT en la reducción de la PANSS total	KarXT superior a placebo (-9,9 puntos, $p < 0,0001$); mejora en subescalas PANSS y CGI-S	No evaluada
Yeung y cols., 2025	Análisis combinado en la agitación	640 adultos hospitalizados con exacerbación	KarXT vía oral, 2 veces/día, dosis hasta 125/30 mg	Eficacia de KarXT en la agitación mediante la	Reducción significativa de PANSS-EC vs	Incidencia de agitación menor con KarXT (2,1% vs 3,5% con placebo). Adecuada tolerabilidad

	(EMERGENT-1, 2 y 3)	aguda de esquizofrenia	según tolerabilidad vs placebo, 5 semanas	subescala PANSS-EC	placebo; mejora en la agitación	
Kaul y cols., 2025	Análisis combinado de seguridad y tolerabilidad global (EMERGENT-1, 2 y 3)	Adultos hospitalizados con exacerbación aguda de esquizofrenia	KarXT vía oral, 2 veces/día, dosis hasta 125/30 mg según tolerabilidad vs placebo, 5 semanas	Seguridad y tolerabilidad de KarXT	No evaluada	EA + frecuentes con KarXT: estreñimiento, náuseas, sequedad bucal, dispepsia, cefalea, HTA, dolor abdominal, taquicardia, vómitos; el resto similares entre KarXT y placebo. Intensidad leve o moderada. Adecuada tolerabilidad
Kaul y cols., 2026	Extensión abierta de EMERGENT-2 y 3 (EMERGENT-4)	152 adultos hospitalizados con exacerbación aguda de esquizofrenia	KarXT vía oral, 2 veces/día, dosis hasta 125/30 mg según tolerabilidad, 52 semanas	Eficacia y seguridad a largo plazo de KarXT en la reducción de la PANSS total	KarXT superior a placebo. Mejora en PANSS total, subescalas PANSS y CGI-S	EA + frecuentes con KarXT: náuseas, sequedad bucal, dispepsia, vómitos. Intensidad leve o moderada

Kaul y cols., 2026	Extensión abierta con nuevos pacientes (EMERGENT-5)	566 adultos con esquizofrenia clínicamente estables	KarXT vía oral, 2 veces/día, dosis hasta 125/30 mg según tolerabilidad, 52 semanas	Eficacia y seguridad a largo plazo de KarXT en la reducción de la PANSS total	KarXT superior a placebo. Mejora en PANSS total, subescalas PANSS y CGI-S	EA + frecuentes con KarXT: estreñimiento, náuseas, sequedad bucal, dispepsia, cefalea, mareos, HTA, somnolencia, ↓ peso, hiperhidrosis, diarrea, vómitos. Intensidad leve o moderada
ClinicalTrials.gov (NCT07288567), 2026	Fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo	166 adolescentes con esquizofrenia. Reclutamiento	KarXT vs placebo	Eficacia y seguridad de KarXT	Sin resultados	Sin resultados
ClinicalTrials.gov (NCT06882785), 2026	Fase III: parte doble ciego + extensión abierta	250 adultos japoneses con exacerbación aguda de esquizofrenia. Reclutamiento	KarXT vs placebo, 5 + 52 semanas	Eficacia y seguridad de KarXT	Sin resultados	Sin resultados

ClinicalTrials.gov (NCT05919823), 2025	Fase III: parte doble ciego + extensión abierta	202 adultos chinos hospitalizados con exacerbación aguda de esquizofrenia	KarXT vía oral, 2 veces/día, dosis hasta 125/30 mg según tolerabilidad, 5 + 12 semanas	Eficacia y seguridad de KarXT en la reducción de la PANSS total	KarXT superior a placebo. Mejora en PANSS total, subescalas PANSS y CGI-S	EA + frecuentes con KarXT y placebo/KarXT: gastrointestinales. Intensidad leve o moderada
ClinicalTrials.gov (NCT05145413), 2025	Fase III, multicéntrico, ambulatorio, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo	396 adultos con síntomas insuficientemente controlados de esquizofrenia	KarXT vía oral, 2 veces/día, dosis hasta 125/30 mg según tolerabilidad vs placebo, 6 semanas	Eficacia y seguridad de KarXT como terapia adyuvante de la esquizofrenia	KarXT superior a placebo (-14,3 vs -12,2 puntos); mejora en CGI-S	EA + frecuentes con KarXT: gastrointestinales. Intensidad leve o moderada

5. DISCUSIÓN

Los resultados de los ensayos clínicos evidencian el potencial de KarXT (xanomelina-trospio) como enfoque terapéutico innovador en pacientes con esquizofrenia. Por un lado, el tratamiento refleja una eficacia clínicamente significativa en la reducción de los síntomas de la enfermedad, así como en su gravedad global. Por otro lado, su mecanismo de acción diferencial no incrementa la incidencia de efectos adversos extrapiramidales, el aumento de peso y la somnolencia en comparación con el placebo, lo que sugiere un perfil de seguridad favorable frente a los fármacos antipsicóticos existentes. A pesar de que los pacientes experimentan más efectos adversos con KarXT, la mayoría son de naturaleza gastrointestinal y de intensidad leve o moderada, manteniendo una adecuada tolerabilidad.

No obstante, los ensayos analizados presentan ciertas limitaciones, especialmente relacionadas con su duración. A excepción de los estudios de extensión abierta, los demás se desarrollan durante un periodo de 5 o 6 semanas, lo que corresponde a ensayos de corta duración. Debido a que la esquizofrenia es una enfermedad crónica, se requieren estudios de mayor duración que permitan evaluar la eficacia y seguridad de KarXT a largo plazo. Asimismo, los resultados disponibles se basan fundamentalmente en la comparación con el grupo placebo, es decir, no existen comparaciones directas con los tratamientos actuales, por lo que se desconoce si la eficacia frente a estos es superior o inferior. También es importante tener en cuenta que la mayoría de la población seleccionada son adultos hospitalizados con exacerbación aguda de esquizofrenia, lo que limita la aplicación de los resultados en pacientes con características clínicas diferentes. Además, la evidencia en subgrupos específicos (edad, sexo, comorbilidades o esquizofrenia resistente) es escasa y no permite identificar posibles diferencias en la eficacia del tratamiento.

En definitiva, a pesar de las limitaciones comentadas, los resultados obtenidos sugieren que la combinación de xanomelina y trospio podría suponer un avance significativo en el manejo de la esquizofrenia. Aunque todavía se necesitan investigaciones más amplias y con seguimiento a largo plazo, los ensayos de extensión abierta actualmente evaluados muestran resultados favorables para KarXT, lo que refuerza su eficacia, seguridad y tolerabilidad en condiciones de práctica clínica real.



6. CONCLUSIONES

- ✓ KarXT (xanomelina-trospio) ha demostrado eficacia clínica en la reducción de los síntomas de la esquizofrenia y en su gravedad global.
- ✓ Su mecanismo de acción diferencial se ha asociado con un perfil de seguridad y tolerabilidad favorable frente a los fármacos antipsicóticos tradicionales, especialmente debido a la baja incidencia de efectos adversos extrapiramidales, aumento de peso y somnolencia.
- ✓ La evidencia científica disponible ha presentado ciertas limitaciones, como la corta duración de la mayoría de los ensayos, la ausencia de comparaciones directas con los tratamientos actuales, la limitada diversidad de la población estudiada y la escasa información en subgrupos específicos de pacientes.
- ✓ Se requieren estudios adicionales a largo plazo para confirmar la eficacia, seguridad y tolerabilidad de KarXT en condiciones de práctica clínica habitual.
- ✓ Los resultados obtenidos han sugerido que KarXT podría constituir una nueva clase de antipsicóticos eficaces basados en la activación de receptores muscarínicos, lo que supone un avance significativo en el tratamiento de la esquizofrenia.

BIBLIOGRAFÍA

1. National Institute of Mental Health (NIMH). Esquizofrenia [Internet]. Bethesda, MD: National Institutes of Health (NIH); [updated 2024; 22 Oct 2025]. Available from: <https://www.nimh.nih.gov/health/publications/espanol/la-esquizofrenia>.
2. Crawford P, Go KV. Schizophrenia. Am Fam Physician. 2022;106(4):388-96.
3. Velligan DI, Rao S. The Epidemiology and Global Burden of Schizophrenia. J Clin Psychiatry. 2023;84(1):MS21078COM5. doi: 10.4088/JCP.MS21078COM5.
4. Organización Mundial de la Salud (OMS). Esquizofrenia [Internet]. Ginebra, Suiza: OMS; [updated 6 Oct 2025; 22 Oct 2025]. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/schizophrenia>.
5. Ministerio de Sanidad (España). Salud mental en datos: prevalencia de los problemas de salud y consumo de psicofármacos y fármacos relacionados a partir de los registros clínicos de atención primaria. BDCAP-Series 2. Datos 2017. Madrid, España: Ministerio de Sanidad, 2021.
6. Wang J, Guan X, Tao N. GBD: incidence rates and prevalence of anxiety disorders, depression and schizophrenia in countries with different SDI levels, 1990-2021. Front Public Health. 2025;13:1556981. doi: 10.3389/fpubh.2025.1556981.
7. Seeman MV. History of the dopamine hypothesis of antipsychotic action. World J Psychiatry. 2021;11(7):355–64. doi: 10.5498/wjp.v11.i7.355.
8. Demirci Ö, Adar İ, Erbaş O. An Overview of Antipsychotics: Mechanisms of Action. JEB Med Sci. 2023;4(1):62-70. doi: 10.5606/jebms.2023.1047.
9. El Abdellati K, De Picker L, Morrens M. Antipsychotic Treatment Failure: A Systematic Review on Risk Factors and Interventions for Treatment Adherence in Psychosis. Front Neurosci. 2020;14:531763. doi: 10.3389/fnins.2020.531763.

10. Saint-Georges Z, MacDonald J, Al-Khalili R, Hamati R, Solmi M, Keshavan MS, et al. Cholinergic system in schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Mol Psychiatry*. 2025;30:3301–15. doi: 10.1038/s41380-025-03023-y.
11. Azargoonjahromi A. Current Findings and Potential Mechanisms of KarXT (Xanomeline–Trospium) in Schizophrenia Treatment. *Clin Drug Investig*. 2024;44:471–93. doi: 10.1007/s40261-024-01377-9.
12. Mohammed HE, Gomaa MA, Khalifa YM, Shawky AA. Does KarXT (xanomeline-trospium) represent a novel approach to schizophrenia management? A GRADE-assessed systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *BMC Psychiatry*. 2025;25:309. doi: 10.1186/s12888-025-06696-5.
13. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. Declaración PRISMA 2020: una guía actualizada para la publicación de revisiones sistemáticas. *Rev Esp Cardiol*. 2021;74(9):790-9. doi: 10.1016/j.recesp.2021.06.016.
14. Brannan SK, Sawchak S, Miller AC, Lieberman JA, Paul SM, Breier A. Muscarinic Cholinergic Receptor Agonist and Peripheral Antagonist for Schizophrenia. *N Engl J Med*. 2021;384(8):717–26. doi: 10.1056/NEJMoa2017015.
15. 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. *Lancet*. 2024;403(10422):160-70. doi: 10.1016/S0140-6736(23)02190-6.
16. 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.
17. Kaul I, Sawchak S, Claxton A, Sauder C, Hassman HH, Kakar R, et al. Efficacy of xanomeline and trospium chloride in schizophrenia: pooled results from three 5-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, EMERGENT trials. *Schizophr*. 2024;10:102. doi: 10.1038/s41537-024-00525-6.

18. Yeung PP, Breier A, Zhu H, Kaul I, Marcus R. Xanomeline and Trospium Chloride for the Treatment of Agitation Associated With Schizophrenia: PANSS-Excited Component Results From 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled EMERGENT Trials. *J Clin Psychiatry*. 2025;86(2):24m15668. doi: 10.4088/JCP.24m15668.
19. Kaul I, Claxton A, Sawchak S, Sauder C, Brannan SK, Raj E, et al. Safety and Tolerability of Xanomeline and Trospium Chloride in Schizophrenia: Pooled Results From the 5-Week, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled EMERGENT Trials. *J Clin Psychiatry*. 2025;86(1):24m15497. doi: 10.4088/JCP.24m15497.
20. Kaul I, Claxton A, Sauder C, Patel T, Chaturvedi S, Brown D, et al. Long-Term Safety and Efficacy of Xanomeline and Trospium Chloride in Schizophrenia: A 52-Week Open-Label Extension Trial. *Am J Psychiatry*. 2026;183(3):183-92. doi: 10.1176/appi.ajp.20241186.
21. Kaul I, Claxton A, Chaturvedi S, Patel T, Wu H, Sawchak S, et al. Long-term efficacy, safety, and tolerability of xanomeline and trospium chloride in schizophrenia: A 52-week, open-label trial (EMERGENT-5). *Schizophr Res*. 2026;288:86-94. doi: 10.1016/j.schres.2025.12.015.
22. ClinicalTrials.gov. A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of KarXT for the Treatment of Schizophrenia in Adolescents (EMERGENT TEEN) [Internet]. Bethesda, MD: National Library of Medicine (US); [updated 7 April 2026; 9 May 2026]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT07288567?cond=Schizophrenia&term=KarXT%20OR%20xanomeline-trospium&viewType=Card&page=2&rank=16>.
23. ClinicalTrials.gov. A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of KarXT in Acutely Psychotic Japanese Adult Participants With Schizophrenia [Internet]. Bethesda, MD: National Library of Medicine (US); [updated 17 March 2026; 9 May 2026]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06882785?cond=Schizophrenia&term=KarXT%20OR%20xanomeline-trospium&viewType=Card&page=3&rank=21>.

24. ClinicalTrials.gov. A Study to Assess the Efficacy and Safety of KarXT in Acutely Psychotic Hospitalized Chinese Adult Subjects With DSM-5 Schizophrenia (UNITE-001) [Internet]. Bethesda, MD: National Library of Medicine (US); [updated 17 December 2025; 9 May 2026]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05919823?cond=Schizophrenia&term=KarXT%20OR%20xanomeline-trospium&viewType=Card&page=2&rank=14&tab=study>.

25. ClinicalTrials.gov. A Study to Assess Efficacy and Safety of Adjunctive KarXT in Subjects With Inadequately Controlled Symptoms of Schizophrenia (ARISE) [Internet]. Bethesda, MD: National Library of Medicine (US); [updated 5 May 2026; 9 May 2026]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05145413?cond=Schizophrenia&term=KarXT%20OR%20xanomeline-trospium&viewType=Card&page=2&rank=13&tab=study>.

