

Solicitada la aprobación de un nuevo tratamiento contra la esquizofrenia

Victoria Maneu.

Departamento de Óptica, Farmacología y Anatomía. Universidad de Alicante.

La compañía Karuna Therapeutics ha solicitado a la Administración de Alimentos y Medicamentos estadounidense (FDA, por sus siglas en inglés) la aprobación de KarXT, una combinación de xanomelina y trospio para el tratamiento de la esquizofrenia. Si se aprueba supondrá el primer medicamento novedoso que se comercializa en décadas para tratar esta enfermedad.

La esquizofrenia es una enfermedad de etiología diversa que implica a varios neurotransmisores, como la dopamina, la serotonina y la acetilcolina. La enfermedad produce diversos síntomas clasificados como positivos (como psicosis y alucinaciones) o negativos (pérdida del interés por las actividades cotidianas, apatía, anhedonia), además de alteraciones cognitivas (alteraciones de la memoria, del aprendizaje y de la atención). El tratamiento habitual de la esquizofrenia se basa en el uso de fármacos que son en su mayoría antagonistas o agonistas parciales de los receptores dopaminérgicos. La falta de selectividad por estos receptores hace que los antipsicóticos presenten diversos efectos adversos como trastornos motores extrapiramidales (disonías agudas o discinesias tardías) que, junto con la sedación, las alteraciones metabólicas y el aumento de peso dificultan la adherencia al tratamiento ^(1, 2).

En los últimos años, el receptor muscarínico M4 ha generado interés como posible diana farmacológica para el tratamiento de la esquizofrenia. Este receptor se expresa en regiones del cerebro implicadas en la regulación de la psicosis, la cognición y la adicción. Hace unos años se evaluó el efecto antipsicótico de la xanomelina en ensayos clínicos con pacientes con esquizofrenia. Se trata de un fármaco agonista selectivo de los receptores muscarínicos M1 y M4. Su efecto antipsicótico parece deberse al agonismo sobre el receptor M4, sobre el que actúa como un ligando dual ortostérico y alostérico ⁽³⁾. A pesar de mostrar un perfil de eficacia favorable, los estudios se abandonaron debido a los efectos adversos colinérgicos que producía este

fármaco ⁽²⁻⁵⁾. Ahora, la compañía Karuna Therapeutics ha solicitado a la FDA la aprobación de KarXT para el tratamiento de la esquizofrenia, una combinación fija de xanomelina junto con trospio, un antagonista muscarínico periférico que reduce los efectos adversos colinérgicos periféricos de la xanomelina ^(2, 5). Actualmente el trospio está aprobado para tratar los síntomas de la vejiga hiperactiva por su actividad antiespasmódica ⁽⁶⁾.

La solicitud de la compañía se basa en los resultados obtenidos en los ensayos clínicos en fase III EMERGENT-2 y EMERGENT-3, estudios de tipo doble ciego controlados con placebo, de 5 semanas de duración. Estos estudios se realizaron respectivamente con 252 y 256 pacientes adultos con síntomas de psicosis a los que se administró KarXT o placebo y con un régimen de dosificación variable. El resultado se valoró según la Escala para el Síndrome Positivo y Negativo de la Esquizofrenia (PANSS, por sus siglas en inglés), que mide la gravedad de los síntomas en una escala de 30 a 210 puntos. En ambos ensayos se obtuvo una reducción en la escala PANSS respecto al placebo, que fue de 9,6 puntos en el ensayo EMERGENT-2 y de 8,4 puntos en el EMERGENT-3 ⁽⁵⁾. KarXT se toleró bien, los principales efectos adversos fueron gastrointestinales, de carácter medio a moderado (estreñimiento, boca seca y náuseas) ^(2,5) y no se apreció ganancia de peso, sedación o somnolencia.

De aprobarse, supondrá el primer tratamiento novedoso para la esquizofrenia en muchos años, que puede convertirlo en un superventas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Morillas ML, Simao L, Pineda D. Fármacos antipsicóticos. *Med Fam Andal* (2018) 19 (1): 48-52.
2. Singh A. Xanomeline and Trospium: A Potential Fixed Drug Combination (FDC) for Schizophrenia—A Brief Review of Current Data. *Innov Clin Neurosci*. (2022) 19(10-12): 43–47.
3. Burger WAC, Pham V, Vuckovic Z, Powers A, Mobbs JI, Laloudakis Y *et al*. Xanomeline displays concomitant orthosteric and allosteric binding modes at the M4 mAChR. *Nat Commun* (2023) 14: 5440.
4. Shekhar A, Potter W, Lightfoot J, Lienemann J, Dubé S Mallinckrodt C *et al*. Selective muscarinic receptor agonist xanomeline as a novel treatment approach for schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* (2008) 165, 1033–1039.
5. Mullard H. Novel schizophrenia therapy filed for FDA approval. *Nat Rev Drug Discov*. (2023) 22(11):862.
6. Drugbank. Trospium. <https://go.drugbank.com/drugs/DB00209>. Consultado en noviembre 2023.