

Artículo de revisión

Los receptores muscarínicos como potencial objetivo terapéutico en la esquizofrenia

Muscarinic receptors as a potential therapeutic objective in schizophrenia

*José Eduardo López Villa

¹Instituto Veracruzano de Salud Mental “Dr. Rafael Velasco Fernández”, Xalapa-Enríquez, Veracruz, México.

Este artículo está disponible en:

<https://eneurobiologia.uv.mx/index.php/eneurobiologia/article/view/2633>

*Correspondencia: José Eduardo López Villa. Instituto Veracruzano de Salud Mental “Dr. Rafael Velasco Fernández”. Aguascalientes 100, Progreso Macuiltépec, 91130, Xalapa-Enríquez, Veracruz, México. Correo electrónico: lopezvillaje@gmail.com.

Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la [Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial 4.0 Internacional](#). Se permite el uso, distribución o reproducción en otros medios, siempre que se acredite al autor y se cite la publicación original en esta revista, de acuerdo con la práctica académica aceptada.

Descargo de responsabilidad: Las opiniones expresadas por los autores no necesariamente reflejan la postura del editor de la publicación.

Resumen

La esquizofrenia es una enfermedad mental crónica caracterizada por tres conjuntos de síntomas: positivos, negativos y cognitivos. Aunque los primeros han logrado abordarse con los actuales fármacos antipsicóticos, un 20-30 % de pacientes no muestra respuesta y el perfil de efectos secundarios metabólicos y motores limita su uso en algunos casos. Durante mucho tiempo se explicó la presencia de dichas manifestaciones clínicas con la hipótesis dopaminérgica; sin embargo, terminó demostrándose como una explicación incompleta, a la vez que se involucraron otros sistemas de neurotransmisores, como el colinérgico. En este sentido, la acetilcolina se ha involucrado en funciones como la memoria, la atención y el aprendizaje, así como la regulación del sistema dopaminérgico. Además de los efectos antipsicóticos de fármacos que apuntan a sus receptores muscarínicos, como la xanomelina y la emraclidina, ha incrementado el interés en ese neurotransmisor como un objetivo en la búsqueda de nuevos medicamentos antipsicóticos. Así, el objetivo de este artículo es presentar una revisión de la literatura médica relacionada con la implicación de la acetilcolina, y particularmente de los receptores muscarínicos, en la esquizofrenia, y los esfuerzos por el desarrollo de nuevos fármacos antipsicóticos que apunten directamente al sistema colinérgico.

Palabras clave: esquizofrenia, acetilcolina, receptores muscarínicos, sistema colinérgico, antipsicóticos.

Abstract

Schizophrenia is a chronic mental illness characterized by three sets of symptoms: positive, negative, and cognitive. Although the positive symptoms have been managed with present-day antipsychotic agents, 20 to 30% of patients do not show response and the profile of metabolic and motor adverse effects limits its use in some cases. Furthermore, for a long time the existence of these clinical manifestations has been explained with the dopaminergic hypothesis. Nevertheless, it ended up being demonstrated as an incomplete explanation and other neurotransmitter systems have been involved, such as the cholinergic system. Acetylcholine has been related to mental functions such as memory, attention, and learning, just as with the regulation of the dopaminergic system. The above, together with the observed antipsychotic effects of drugs that target muscarinic receptors, such as xanomeline and emraclidine, have increased interest in this neurotransmitter as an objective in the search for new antipsychotic medications. This article aims to review the medical literature related to the involvement of acetylcholine, and particularly muscarinic receptors, in schizophrenia and the efforts to develop new antipsychotic drugs that directly target the cholinergic system.

Keywords: schizophrenia, acetylcholine, muscarinic receptors, cholinergic system, antipsychotic agents.

I. Introducción

La esquizofrenia es un trastorno mental que de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), corresponde a una «alteración de las funciones más básicas que dotan a la persona de una sensación de individualidad, singularidad y autonomía». Se encuadra dentro de un espectro de condiciones con características clínicas similares, como son la presencia de alucinaciones, ideas delirantes y desorganización de la conducta y el discurso.¹ Por sí sola, comprende una variedad de alteraciones cognitivas, conductuales y emocionales, acompañadas de un deterioro en la funcionalidad de la persona, de tal forma que ha sido considerado un síndrome clínico heterogéneo.²

Se estima que, a nivel mundial, cerca de 24 millones de personas presentan esquizofrenia, es decir, 1 en cada 300 individuos (0.32 %) y 1 en cada 222 adultos (0.45 %).³ En el caso de México, la Secretaría de Salud calcula que la enfermedad afecta alrededor de un millón de personas. Adicionalmente, quienes la padecen ven reducida su esperanza de vida entre quince y veinte años,⁴ a la vez que presentan mayores tasas de comorbilidad con otras enfermedades médicas, como diabetes mellitus tipo 2, accidente cerebrovascular y enfermedad coronaria.

El pronóstico es desfavorable dado que, en promedio, sólo un 13.5 % de los pacientes alcanzan criterios de recuperación clínica y social.⁵ Han sido descritos los llamados síntomas positivos, negativos y cognitivos dentro de las manifestaciones clínicas del trastorno, el cual suele iniciar en la adolescencia tardía o en la edad adulta temprana, con un pico de inicio de los síntomas psicóticos en la primera mitad de la tercera década de la vida en hombres, y al final de la tercera década en mujeres.

Los síntomas positivos implican las alucinaciones, que, aunque pueden ser de distintos tipos, como las visuales, olfativas y táctiles, las más comunes son las auditivas, y los delirios, es decir, ideas falsas, no acordes al contexto sociocultural del individuo y que se sostienen aún frente a la evidencia contra ellas.⁶ En segundo lugar, los síntomas negativos son la representación de la disminución o ausencia de conductas relacionadas con la motivación, el interés y la expresividad, lo que se traduce en anhedonia, avoliación, alogia, aplanamiento afectivo y falta de socialización.⁷

Por otra parte, los pacientes con esquizofrenia tienen, en comparación con personas con otras enfermedades mentales y sin ellas, mayores disfunciones cognitivas en áreas cerebrales involucradas en la velocidad de procesamiento, la memoria verbal y la memoria de trabajo. Aunque los estudios al respecto han tenido resultados mixtos, parecería que estos pacientes no experimentan un empeoramiento en sus capacidades cognitivas a lo largo del padecimiento; por lo que, se plantea que el deterioro cognitivo sería un elemento cardinal de la enfermedad ya desde sus inicios.⁸

En este aspecto, a nivel estructural, la esquizofrenia se ha asociado con alteraciones en el número y morfología de las células gliales (oligodendrocitos, astrocitos y microglía), y se han involucrado alteraciones en la sustancia gris y blanca que podrían dar cuenta de las disfunciones cognitivas y la degeneración cerebral acelerada de la enfermedad. Entre estas anomalías están la pérdida de astrocitos en la sustancia blanca, disminución en la densidad y distribución de oligodendrocitos en la sustancia blanca y gris (en áreas como la corteza prefrontal y el hipocampo), así como la microglía y su relación con factores inmunológicos e inflamatorios que podrían influir en la fisiopatología.⁹

De carácter crónico, las fases típicas de la enfermedad suelen ser la prodrómica (de meses a años, con cambios en el comportamiento, el funcionamiento social y la respuesta emocional del paciente), la activa (caracterizada por la presencia de síntomas positivos) y la residual (fundamentalmente distinguida por los síntomas negativos y con síntomas positivos ausentes o atenuados). Las fases activas pueden ser episódicas, consideradas exacerbaciones, con niveles variables de remisión de los síntomas entre ellas.¹⁰

Los estudios longitudinales muestran que los síntomas positivos tienden a fluctuar, quizá por efecto del tratamiento farmacológico, mientras que los síntomas negativos se mantienen estables a lo largo del padecimiento.¹¹ Tanto los síntomas negativos como los cognitivos no han logrado abordarse con los manejos actuales de la esquizofrenia, cuya «piedra angular» son los fármacos con propiedades antipsicóticas, los cuales tienen efectos mínimos en ambos conjuntos sintomáticos.^{7,12}

Los medicamentos antipsicóticos, antagonistas o agonistas parciales que actúan a nivel de los receptores postsinápticos D₂ aportaron evidencia en favor de la teoría dopaminérgica de la esquizofrenia.¹³ Sin embargo, se ha considerado que dicha hipótesis, presente en el campo desde el descubrimiento del primer antipsicótico, la clorpromazina, es incompleta.¹⁴ Junto con su limitada validez, la hipótesis dopaminérgica no logra explicar adecuadamente los síntomas negativos y cognitivos de la enfermedad.

Además, es importante no perder de vista que del 20-30 % de los pacientes no mostrará respuesta con los antipsicóticos tradicionales, cuyo perfil de efectos secundarios tiene particular trascendencia por su repercusión en la calidad de vida subjetiva y la funcionalidad de los

pacientes.¹⁵ En este aspecto, tanto los antipsicóticos típicos como los atípicos pueden ocasionar un rango de efectos urológicos, metabólicos, endocrinos, cardiovasculares, sedantes y sexuales.

Se incluyen también los conocidos como síntomas extrapiramidales, hiperónimo que abarca manifestaciones como la acatisia, la distonía, la discinesia tardía y el parkinsonismo; dentro de los metabólicos ha sido observado el aumento de peso, la resistencia a la insulina, las dislipidemias y la hipertensión.^{1,16} Adicionalmente, se ha mostrado el potencial involucramiento de otros sistemas de neurotransmisores en la neurobiología de la esquizofrenia, como el serotoninérgico, el glutamatérgico, el GABAérgico y el colinérgico.¹²

Particularmente, existe un incremento en el interés por la acetilcolina dadas sus implicaciones en la memoria, la atención, la motivación, la plasticidad cerebral y el aprendizaje, además de las características observadas de la clozapina y el efecto antipsicótico de la xanomelina, agonista muscarínico sin acción directa en los receptores dopaminérgicos,^{13,17} postulándose como un objetivo al cual apuntar en la búsqueda de nuevos fármacos para la esquizofrenia.

En este sentido, el presente trabajo presenta una revisión de la literatura médica relacionada con dicha posible implicación y los esfuerzos dirigidos en esa dirección, con particular énfasis en los receptores muscarínicos, en la búsqueda de nuevos antipsicóticos.

2. Metodología

En noviembre de 2023 fue realizada una revisión bibliográfica en las bases de datos de PubMed y Google Académico con las palabras clave en inglés “*muscarinic, receptor y schizophrenia*”. Fueron seleccionados los trabajos publicados en los seis años previos a la búsqueda, en inglés y

español, obteniéndose un total de 47 artículos.

Posterior a la lectura del título y resumen fueron elegidos 31 artículos que cumplían con los criterios de inclusión, es decir, eran revisiones sistemáticas y narrativas, realizados en seres humanos, sobre la implicación del sistema colinérgico en la esquizofrenia, su uso potencial como objetivo farmacológico, el uso de la xanomelina-trospio y emraclidina, así como estudios de neuroimagen. Fueron excluidos los estudios realizados en animales.

En mayo de 2024 fueron añadidos los ensayos clínicos aleatorizados publicados hasta ese momento sobre la xanomelina-trospio y la emraclidina, además de que fueron buscados ensayos en curso en la Plataforma de Registros Internacionales de Ensayos Clínicos de la Organización Mundial de la Salud (<https://trialsearch.who.int>).

Las limitaciones de la revisión incluyen el periodo de tiempo estudiado o el número de bases de datos empleadas. Se buscó complementar con artículos obtenidos de la sección de referencias de los trabajos seleccionados y otras publicaciones importantes para contextualizar la información.

En total fueron incluidos 40 artículos para la revisión narrativa principal centrada en los avances en el conocimiento de la implicación del sistema colinérgico en la fisiopatología de la esquizofrenia, las características de los receptores muscarínicos, y los esfuerzos en el desarrollo de fármacos que apunten a dichos objetivos terapéuticos en el marco de la esquizofrenia.

3. Sistemas de neurotransmisión implicados en la esquizofrenia

La teoría dopaminérgica de la esquizofrenia, hipótesis clásica desarrollada a lo largo de la década de 1960 a partir del hallazgo del potente antagonismo D_2 de los fármacos

antipsicóticos, plantea que los síntomas positivos de la enfermedad son resultado de una hiperactividad dopaminérgica a nivel de la vía mesolímbica,^{18,19} mientras que los síntomas negativos y cognitivos son producto de la hipoestimulación del receptor D_1 en la corteza prefrontal por una disminución de la actividad de las proyecciones dopaminérgicas mesocorticales.²⁰

Otras dos vías dopaminérgicas, la vía nigroestriada y la vía tuberoinfundibular, estarían involucradas principalmente como mediadoras de los efectos secundarios de los fármacos antipsicóticos, pues su bloqueo o la disminución de los niveles de dopamina en ellas ocasiona los síntomas motores y el aumento en los niveles de prolactina, respectivamente.²¹

Los modelos animales y los hallazgos *post mortem* y del líquido cefalorraquídeo se sumaron a la farmacología de los medicamentos antipsicóticos que formaron parte de la evidencia indirecta que respaldó esta teoría, principalmente al probar que un funcionamiento aberrante del sistema dopaminérgico está involucrado en la fisiopatología de los síntomas psicóticos. Adicionalmente, los estudios con tomografía por emisión de positrones ayudaron a demostrar que en la esquizofrenia existe una hiperdopaminergia estriatal presináptica.²²

Sin embargo, también hubo hallazgos contradictorios, como los niveles normales de metabolitos de la dopamina en el líquido cefalorraquídeo y el suero de algunos pacientes con esquizofrenia o las características de la clozapina, fármaco utilizado para la esquizofrenia resistente al tratamiento, que tiene una baja afinidad por los receptores D_2 .²⁰ Desde una perspectiva del neurodesarrollo también se ha postulado que la dopamina tiene propiedades de poda neuronal. Una poda excesiva durante las etapas iniciales del desarrollo neuronal sería la causa del

volumen cerebral disminuido consistentemente observado en los pacientes con esquizofrenia.²³

Toda la evidencia a favor y en contra condujo a múltiples reformulaciones de la teoría, pero, aunque los hallazgos respaldan el hecho de que dentro de la patogénesis de la enfermedad entra en juego una alteración del sistema dopaminérgico, no es suficiente para comprender plenamente la neurobiología del trastorno, particularmente considerando dos elementos; por un lado, que la alteración dopaminérgica parecería ser la vía final de varios factores de riesgo genéticos y ambientales, y por otro, que la enfermedad es un síndrome heterogéneo, por lo que en algunos individuos la dopamina podría no tener un papel muy significativo.^{20,22} Es por ello que se ha planteado y detallado con el paso de los años el involucramiento de otros sistemas de neurotransmisores, como el glutamatérgico, el serotoninérgico y el GABAérgico.²⁴

El glutamato es el principal neurotransmisor excitatorio del sistema nervioso central (SNC)²⁵ y ha sido postulado que la hipoactividad de uno de sus receptores, el N-metil-D-aspartato (NMDA), en las interneuronas del ácido gamma-aminobutírico (GABA) de la corteza prefrontal provoca una hiperactividad en la señalización glutamatérgica corriente abajo y una estimulación excesiva del área tegmental ventral, parte de la vía mesolímbica de la dopamina.¹⁹

Dicho enfoque partió del descubrimiento de los efectos que producen los antagonistas NMDA, como la ketamina o la fenciclidina (anestésicos que pueden causar intoxicación) que pueden ocasionar, en individuos sanos, síntomas similares a los observados en la esquizofrenia. Incluso, la psicosis inducida por estos anestésicos disociativos es difícil de distinguir

clínicamente de la psicosis primaria de la enfermedad.²⁶

Por otra parte, dichos fármacos empeoran todo el espectro de síntomas en los pacientes con esquizofrenia a diferencia de lo que ocurre, por ejemplo, con las anfetaminas, las cuales exacerbaban principalmente los síntomas positivos.

Asimismo, en los modelos animales con roedores y primates no humanos (ratas C57B6 y *Sprague-Dawley*, y monos *Rhesus*, adultos macho), la aplicación de antagonistas NMDA (como fenciclidina a dosis de 1-10 mg/kg, ketamina en infusión intravenosa a dosis de 3-10 mg/kg/h o MK-801 a dosis de 0.3-3.0 mg/kg) induce conductas similares a las de la enfermedad, como locomoción incrementada, movimientos repetitivos anormales y déficits sociales y cognitivos.²²

En estudios *post mortem* han sido encontradas alteraciones en la densidad y en la composición de las subunidades de los receptores glutamatérgicos en la corteza prefrontal, el tálamo y el lóbulo temporal. En ese marco, también han sido descritas alteraciones a nivel del sistema GABAérgico, principal neurotransmisor inhibitorio del SNC, que originarían un desbalance entre la excitación e inhibición en la corteza cerebral.²⁰ El propio glutamato funge como precursor de la síntesis de GABA por medio de una reacción mediada por las enzimas *GAD65* y *GAD67*.

Además, estudios *post mortem*, principal fuente de evidencia con respecto a alteraciones en el sistema GABAérgico en la esquizofrenia, muestran de forma consistente una reducción en el ARN mensajero que codifica *GAD67* en las cortezas prefrontal dorsolateral, cingulada anterior, motora y visual, y el hipocampo. Por tanto, hay una disminución en la producción de esa proteína en el trastorno.^{20,27}

Interneuronas GABAérgicas específicas han sido involucradas en la maduración apropiada de los circuitos neuronales y en las oscilaciones neurales implicadas en la memoria, la percepción y la conciencia, como es el caso de las interneuronas que expresan parvalbúmina (por ejemplo, las células en candelabro).^{27,28} De igual forma, ha sido considerada la posible implicación del sistema serotoninérgico al tomar en cuenta, por un lado, el papel de los receptores de serotonina en el procesamiento emocional y en la regulación del afecto.

Por otro lado, los efectos y alteraciones en la percepción y cognición que desencadenan la dietilamida de ácido lisérgico (LSD a dosis de 0.75-1.5 mcg/kg) y la psilocibina (dosis de 0.25 mg/kg), drogas psicodélicas con alta afinidad por los receptores 5-HT, en específico el 5-HT_{2A}.²⁹ Además de este último, otros subtipos de receptores serotoninérgicos, como el 5-HT_{1A} y el 5-HT_{2C}, tienen un papel relevante en las disfunciones cognitivas y motivacionales que se presentan en algunos trastornos afectivos y psicóticos.³⁰

La acción en el sistema serotoninérgico (el antagonismo del receptor 5-HT_{2A}) también es un mecanismo de acción importante en los antipsicóticos de segunda generación, como la olanzapina, la risperidona y la clozapina.²⁹ Junto con la ya mencionada baja afinidad D₂, la clozapina tiene otros mecanismos de acción que la diferencian del resto de fármacos con propiedades antipsicóticas y que quizá subyacen su particular efectividad en el tratamiento de pacientes con esquizofrenia resistente.

Algunos estudios han mostrado mejoría en la cognición de los pacientes que son tratados con este medicamento, su perfil único podría deberse a su potente acción a nivel de los receptores muscarínicos. Cabe destacar que su principal metabolito, la N-desmetilclozapina, es un fuerte agonista

parcial de los receptores M₁.³¹ Esto, en conjunto con los efectos antipsicóticos observados de la xanomelina, agonista de los receptores M₁ y M₄, generó interés en el sistema colinérgico como un posible objetivo terapéutico en el manejo antipsicótico³² y de los síntomas negativos y cognitivos de la esquizofrenia.

4. El sistema colinérgico y receptores muscarínicos

La acetilcolina es uno de los principales neurotransmisores del sistema nervioso autónomo y del SNC. Se sintetiza a partir de la colina, por medio de la enzima *colinoacetilasa*, y se degrada a través de la *colinesterasa*.³³ Una vez generada, se almacena en vesículas en las interneuronas y neuronas de proyección colinérgicas³⁴ que surgen de los núcleos pedunculopontino y tegmental laterodorsal del tronco encefálico, y basal prosencefálico.³⁵

A nivel del SNC, la acetilcolina funge como un modulador de la actividad neuronal, altera la excitabilidad de las neuronas y la liberación de otros neurotransmisores (como glutamato y GABA),³⁶ además de que influye en los patrones de descarga neuronal ante varios factores ambientales (por ejemplo la exposición a nicotina)³⁵ y en la plasticidad sináptica.³⁴ Con base en lo anterior, ha sido involucrado en diversas funciones mentales que abarcan la atención, el aprendizaje, la memoria, la percepción, la cognición y la motivación, entre otras.^{34,35}

Sus acciones están mediadas por su unión a nivel de dos tipos de receptores, los nicotínicos y los muscarínicos (mAChRs, por sus siglas en inglés). A su vez, la familia de receptores muscarínicos está formada por cinco subtipos (de M₁-M₅) que forman parte de la superfamilia de los receptores acoplados a proteínas G. En este sentido, los receptores M₁, M₃ y M₅ se unen selectivamente a las proteínas G_q que

activan a la *fosfolipasa C*, y los receptores M_2 y M_4 hacen lo propio con las proteínas $G_{i/o}$, las cuales inhiben la actividad de la *adenilciclasa*.^{37,38}

Dicha interacción con los subtipos de proteínas G resulta, a su vez, en procesos que implican la liberación o la reducción de segundos mensajeros: en el caso de los M_1 , M_3 y M_5 hay liberación de inositol 1,4,5-trifosfato (IP_3) y aumento del calcio intracelular (Ca^{2+}); con los M_2 y M_4 se reduce el monofosfato de adenosina cíclico (cAMP).³¹ De esta forma, la activación del primer trío de receptores conlleva a la excitación neuronal y, la segunda a la inhibición de la célula.³⁹

A nivel estructural, estos receptores están conformados por siete dominios transmembrana helicoidales. Cerca de la zona medial de dichos dominios se encuentra el sitio ortostérico, al que se une la acetilcolina, altamente conservado entre los diferentes tipos de receptores (Figura 1). En contraste, está menos conservado el sitio alostérico, en el que se une un ligando que produce cambios conformacionales en el receptor y, por tanto, puede incrementar o disminuir la afinidad del sitio ortostérico al agonista endógeno, convirtiéndolo en un objetivo para el desarrollo de fármacos.^{40,41}

Con base en lo anterior, existen los moduladores alostéricos categorizados en tres tipos según el cambio en la afinidad del sitio ortostérico que inducen: 1) los moduladores alostéricos positivos (PAMs, por sus siglas en inglés) incrementan la afinidad al ligando endógeno; 2) los moduladores alostéricos negativos (NAMs, por sus siglas en inglés) la disminuyen, y 3) los moduladores alostéricos neutros no tienen efecto con respecto a la afinidad.^{42,43}

En términos de distribución, los cinco tipos de receptores se expresan predominantemente en la corteza cerebral, particularmente en las cortezas temporal y occipital, y en estructuras subcorticales.^{44,45}

No obstante, los niveles varían para cada tipo específico de receptor: los M_1 y M_4 son los más abundantes en el SNC, los M_2 y M_3 lo son a nivel periférico, y los M_5 se expresan más en algunas regiones del mesencéfalo.³¹

El receptor M_1 , frente a su reducida densidad talámica y rombencefálica, predomina en la corteza, el hipocampo y el cuerpo estriado;⁴⁶ representa del 30-60 % del total de los receptores muscarínicos en el neocórtex, por lo que es el más abundante.⁴⁷ Es principalmente postsináptico y modula sinapsis excitatorias,³¹ además de que está involucrado en la regulación de la neurotransmisión glutamatérgica.³⁴

En este sentido, a nivel de los procesos moleculares, al menos desde el aumento del Ca^{2+} intracelular, el receptor M_1 se relaciona con el NMDA, lo que potencia la señalización glutamatérgica en el hipocampo y el prosencéfalo.^{40,48} Además, su activación aumenta la excitabilidad de las interneuronas GABAérgicas y de las neuronas piramidales.³⁵ El M_2 es principalmente presináptico, en las neuronas colinérgicas, y actúa como autoreceptor, regulando la liberación de acetilcolina.⁴⁰ Sin embargo, también es postsináptico en sinapsis excitatorias; hasta un tercio de las neuronas GABAérgicas corticales expresan este receptor.⁴⁹ Se localiza en los sitios donde impera el M_1 , aunque abunda todavía más en el tálamo y el tronco encefálico.⁴⁶ Es, de hecho, el subtipo más abundante en el tálamo y también en el cerebelo, aunque esa es un área con bajos niveles de receptores muscarínicos.⁵⁰

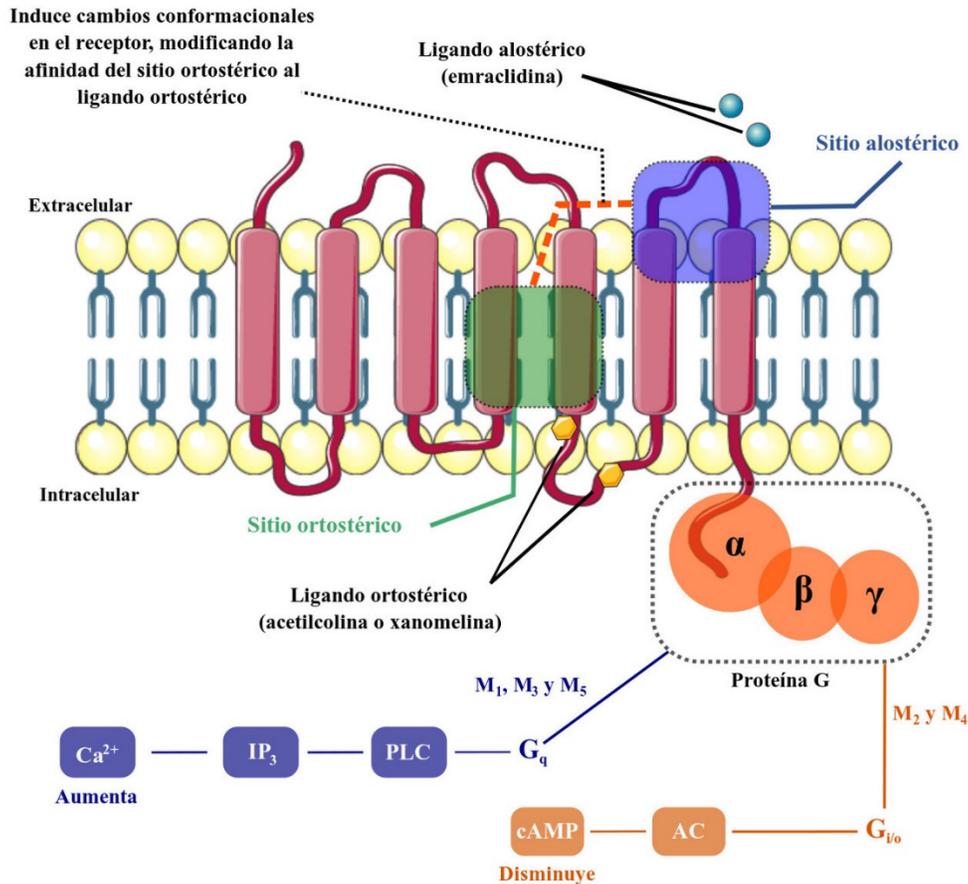


Figura 1 Representación de los receptores muscarínicos con la identificación de los sitios ortostérico y alostérico. El primero es un sitio altamente conservado entre los diferentes tipos de receptores y su ligando endógeno es la acetilcolina, que genera una unión breve, pues el complejo se disocia rápidamente, aunque el neurotransmisor persiste en el medio y el complejo puede volverse a formar.⁴¹ La falta de selectividad limita el estudio de ligandos por los efectos secundarios que ocasiona la activación periférica de los receptores. El segundo es un sitio topográficamente distinto,⁴³ menos conservado. Sus ligandos promueven cambios conformacionales en el receptor, que pueden generar desde pequeñas modificaciones hasta alteraciones significativas en las propiedades de unión de los ligandos del sitio ortostérico.⁴⁴ Los receptores M_1 , M_3 y M_5 son excitatorios al unirse principalmente a la subunidad alfa de la proteína G_q , lo que conduce a la estimulación de la fosfolipasa C (PLC), liberación de inositol 1,4,5-trifosfato (IP₃) y aumento del calcio intracelular (Ca^{2+}). Los M_2 y M_4 son inhibitorios al unirse a la subunidad alfa de la proteína $G_{i/o}$, modular negativamente la adenilciclasa (AC) y reducir el monofosfato de adenosina cíclico (cAMP) citoplasmático³¹ (imagen generada en Inkscape a partir de ilustraciones de Servier Medical Art, liberadas bajo licencia CC BY 4.0).

El mismo patrón de distribución del M_1 sigue el M_3 , aunque a niveles más reducidos.³¹ En contraste, es el subtipo más abundante a nivel periférico, en órganos como corazón, pulmón, intestino, páncreas y vesícula biliar. Por su parte, el M_4 , al igual que el M_2 , se expresa de forma presináptica

y postsináptica. En el primer caso, se presenta en las proyecciones colinérgicas (autoreceptor que regula la secreción de acetilcolina), las interneuronas glutamatérgicas (modula la señalización del glutamato) y en las neuronas GABAérgicas estriatales de proyección (modificando la

señalización GABAérgica).⁴⁰ Adicionalmente es un heteroreceptor en los ganglios basales, el sistema límbico, el hipocampo y la corteza,³¹ también en terminales glutamatérgicas.⁵¹

La asociación del receptor M_4 con los receptores dopaminérgicos en el cuerpo estriado ha permitido hipotetizar que este subtipo estaría implicado en el mecanismo por el que la acetilcolina regula la transmisión dopaminérgica en dicha área anatómica y en el núcleo accumbens.⁴⁹ Después del M_1 es el subtipo más común en el neocórtex, representando alrededor del 20 % del total de los receptores muscarínicos en esta estructura;⁴⁷ también es el receptor más abundante en el cuerpo estriado, el núcleo caudado y el putamen.³⁴ Su expresión es más moderada en la corteza y el tálamo, y todavía más reducida en el hipocampo.³⁵

Finalmente, el M_5 tiene una distribución más limitada, fundamentalmente en las neuronas dopaminérgicas del mesencéfalo,³¹ específicamente en el área tegmental ventral y la sustancia negra,⁴² representando un 2 % del total de los receptores muscarínicos. Dada su localización junto con los receptores dopaminérgicos D_2 , se ha especulado en torno a su potencial acción reguladora de la liberación de dopamina.⁵¹

5. El papel del sistema colinérgico en la esquizofrenia

Estudios *post mortem* e *in vivo* han evidenciado la existencia de alteraciones en el sistema colinérgico en los trastornos psicóticos, que involucran cambios estructurales y en la disponibilidad de los receptores de acetilcolina.³⁹ En este sentido, el uso de ratones *knockout* específicos para los subtipos de receptores muscarínicos y los estudios con ligandos selectivos y no selectivos de los mAChRs (particularmente de los M_1 y M_4) han ayudado a caracterizar a cada uno de los receptores y extender el

conocimiento de su implicación en diversas enfermedades específicas, entre ellas la esquizofrenia y la enfermedad de Alzheimer.⁴⁰

Un estudio con tomografía computarizada por emisión de fotón único que empleó el radioligando ¹²³I-iododexetimida (¹²³I-IDEX) en treinta pacientes (veinte hombres y diez mujeres, con edad promedio de 28 años) con trastornos psicóticos sin tratamiento farmacológico y a partir de la valoración con varias pruebas neuropsicológicas computarizadas y con la Escala de los Síndromes Positivo y Negativo (PANSS), encontró que un potencial de unión menor del receptor M_1 en la corteza prefrontal dorsolateral se asoció con una mayor gravedad de los síntomas negativos ($p=0.01$, $r=-0.42$, $R^2=0.17$).

También arrojó una relación significativa entre dicha unión menor y peor desempeño en aprendizaje verbal y capacidad de memoria al corregir para múltiples comparaciones entre dominios cognitivos ($p=0.01$, $r=0.47$, $R^2=0.22$).⁵² Otros trazadores radiactivos han sido relevantes en el estudio de los receptores muscarínicos, como el iodobencilato de 3-quinuclidinilo marcado con I-123 (¹²³I-QNB)⁵³ o la [³H]pirenzepina. Este último radioligando es un antagonista ortostérico preferente de los receptores M_1 y ha permitido la identificación de un subgrupo específico de pacientes con esquizofrenia con una generalizada y masiva disminución en la densidad de los mAChRs en el SNC, definidos dentro de lo que se denominó esquizofrenia con déficit de receptores muscarínicos (MDRS, por sus siglas en inglés).^{40,54}

Este fue el término establecido por investigadores que en un estudio con tejido cerebral de 80 individuos con esquizofrenia y 74 controles sanos encontraron que en la estimación de densidad de Kernel, la cohorte con la enfermedad mostraba dos

subgrupos: uno que abarcaba el 26 % de la muestra, tenía una disminución del 74 % en la unión de [³H]pirenzepina al receptor M₁ en el área 9 de Brodmann.⁵⁵ Se observaron reducciones específicas de la unión de los receptores al radioligando, particularmente de los M₁ y M₄ en la corteza prefrontal, el cíngulo anterior, el cuerpo estriado, el giro temporal superior y el hipocampo. Las disminuciones más profundas y generalizadas de los M₁ serían en regiones corticales y el cuerpo estriado, sitio donde también habría grandes decrementos de los M₂ y M₄. En lo que podría ser una respuesta compensatoria, los M₁ restantes mostraban una mayor eficiencia de unión a proteínas G.^{46,47}

En resumen, los estudios *post mortem* han mostrado que los pacientes con esquizofrenia tienen una disminución en la densidad de receptores M₁ y M₄ en la corteza prefrontal (por ejemplo, en las áreas 9 y 46 de Brodmann), el cuerpo estriado, el putamen, la corteza cíngulada anterior, el núcleo caudado y el hipocampo.^{31,34,56} Por otra parte, la disponibilidad de receptores muscarínicos en la corteza frontal y el cuerpo estriado se ha asociado negativamente con los síntomas positivos.⁴⁷

Existe, en efecto, una correlación negativa específica de acuerdo con la región entre la disponibilidad de los mAChRs y los síntomas de la enfermedad.⁵⁷ De igual forma, se han identificado polimorfismos de los receptores muscarínicos en pacientes con esquizofrenia;⁵⁸ en particular, dos polimorfismos de nucleótido único del gen para el M₄ humano, el *CHRM4*, se vincularon con un riesgo incrementado de la enfermedad.⁴⁰ No obstante, también se han reconocido polimorfismos para el gen del receptor M₁ (*CHRM1*); las variaciones de ambos subtipos de receptores parecerían ser específicas de la esquizofrenia y se ha hipotetizado que podrían representar fenotipos distinguibles dentro del

síndrome.⁵⁹ Otro hallazgo han sido los niveles séricos elevados, en comparación con controles, de anticuerpos contra el M₁ en individuos con la enfermedad; sin embargo, la evidencia aún es escasa.⁵⁴

La potencial implicación del sistema colinérgico en la fisiopatología de la esquizofrenia también se ha reforzado al observar los efectos que ocasiona el uso de antagonistas muscarínicos no selectivos. En pacientes con la enfermedad, dicho uso para el manejo de los síntomas motores extrapiramidales exacerba los síntomas positivos; en individuos sanos, pueden ocasionar manifestaciones similares a las de la enfermedad, como alucinaciones o disfunciones cognitivas. Un ejemplo es la escopolamina, que ocasiona el denominado «síndrome antimuscarínico».^{40,54,57}

Se ha tratado de explicar la implicación de la acetilcolina en la enfermedad de dos formas: como una hiperactivación del núcleo pedunculopontino laterodorsal tegmental o por un desbalance de ese sistema con el dopaminérgico. Este último planteamiento está respaldado en la exacerbación de síntomas psicóticos que ocasiona el metilfenidato (estudios con dosis de 0.5 mg/kg) y la reversión de ese estado con fisostigmina, inhibidor de la *acetilcolinesterasa*.⁵⁹

Junto con los efectos de los fármacos antipsicóticos actuales, en un intento por dilucidar ese potencial papel de los mAChRs también se han usado los mencionados ratones *knockout*. Esos estudios han propuesto que los M₁ están involucrados en aprendizaje y memoria, mientras que los M₄ se relacionan con la regulación de la dopamina. En este sentido, los ratones M₁^{-/-} presentan disfunciones cognitivas y mayor formación de amiloide, mientras que los M₄^{-/-} tienen alteraciones en la señalización dopaminérgica mesolímbica.

Se observa un fenotipo hiperlocomotor y abolición del efecto antipsicótico de la

xanomelina cuando los ratones tienen inactivados los receptores M_4 , específicamente en neuronas espinosas medianas que expresan receptores D_1 .^{13,40} Asimismo, en los ratones deficientes en receptores M_1 se registran síntomas psicóticos por un incremento dopaminérgico en el núcleo accumbens, lo que parecería respaldar el planteamiento de que los agonistas muscarínicos funcionan, en última instancia, influyendo en la liberación de dopamina.⁵⁴

La delección de los M_1 también genera disfunciones en la potenciación a largo plazo en respuesta a la estimulación *theta-burst* en el hipocampo y déficits en la consolidación con el tiempo durante el miedo condicionado al contexto, así como en el uso de estrategias «win-shift» y en la discriminación condicional.⁵¹ De igual forma, el miedo condicionado se ve ampliamente alterado en ratones $M_4^{-/-}$ que también presentan alteraciones en su conducta social, como optar por contactos breves con el resto de los ratones.

Los déficits cognitivos (memoria de trabajo, memoria espacial y flexibilidad conductual) también se vieron en los ratones $M_2^{-/-}$, aunque se logró normalizar el comportamiento con más entrenamiento. Los ratones deficientes en receptores M_1 , M_2 , M_4 , y M_2 y M_4 no muestran alteraciones en la expresión del resto de subtipos. El grupo de la Universidad de Toronto (Yeomans) sí observó sobreexpresión de D_2 ante la delección del M_5 , modificación no replicada en el conjunto de los Institutos Nacionales de Salud de Estados Unidos (Wess).³⁶

Por tanto, los receptores muscarínicos parecen ser fundamentales en la regulación de funciones cognitivas, como el aprendizaje (como el discriminativo), la memoria (como la de trabajo) y la atención (como la visual).⁵⁹ Es de especial relevancia considerando que un déficit muscarínico podría subyacer, por ejemplo, fenómenos como la disminución

observada en el potencial de disparidad identificado en pacientes con esquizofrenia, en comparación con controles sanos, que es particularmente marcado en un subgrupo con déficits cognitivos y disfunción social importantes.⁵⁴

6. Los receptores muscarínicos como objetivo farmacológico

Independientemente del perfil de acción diverso a nivel de varios tipos de receptores, los actuales fármacos antipsicóticos tienen la propiedad en común del bloqueo de los receptores D_2 (requiriendo una ventana de entre el 65-75 % de bloqueo para alcanzar el umbral antipsicótico). Sin embargo, alrededor de 20 % de pacientes con esquizofrenia nunca mostrará una respuesta a dicho tratamiento⁶⁰ debido a que los fármacos se asocian con variaciones interindividuales en los perfiles de eficacia y efectos secundarios.¹

Por ello, el desarrollo de antipsicóticos que apunten específicamente a otros receptores no sólo permitiría probar las hipótesis que involucran otros neurotransmisores (como acetilcolina, serotonina y glutamato) en la neurobiología de la esquizofrenia, sino que también ayudaría al establecimiento de un manejo más personalizado y de mejor pronóstico para los pacientes.⁶¹ En el caso de la acetilcolina se habla de potenciales antipsicóticos procolinérgicos, que serían una nueva clase de antipsicóticos.⁵⁴

No obstante, han existido varias dificultades en el desarrollo de estos medicamentos. La mencionada conservación del sitio ortostérico de los mAChRs ha entorpecido el desarrollo de ligandos específicos, dado que hay limitaciones por la activación periférica⁴⁰ que ocasiona respuestas que emulan la estimulación del sistema nervioso parasimpático (salivación, sudoración, micción, incremento de motilidad y secreción gástricas).⁵⁸ En este

sentido, pareciera que es necesario evitar los M_2 y M_3 para prevenir dichos efectos secundarios periféricos.¹³

Una actividad agonista o potencialmente la modulación alostérica de los M_1 se ha propuesto para mejoría de la cognición. El agonismo M_4 también se ha visto que ocasiona un refuerzo cognitivo y efectos antipsicóticos en modelos animales de la enfermedad.^{13,57} En este marco, el enfoque en el sitio alostérico sí ha permitido el descubrimiento de ligandos más específicos.⁴⁰ En la actualidad, no hay fármacos antipsicóticos que se conozca actúen como agonistas muscarínicos.⁶²

Adicionalmente, los medicamentos antipsicóticos existentes frecuentemente presentan también efectos anticolinérgicos, lo que se denomina «carga anticolinérgica», que se ha correlacionado con disfunciones cognitivas en los individuos con la enfermedad.³⁹ Lo anterior se puede ejemplificar con el haloperidol que, junto con su antagonismo dopaminérgico, inhibe los M_2 aunque con afinidad no muy alta, y la clozapina que tiene una alta afinidad con efectos alostéricos positivos en M_1 , pero antagonistas en el resto.⁶³

En efecto, múltiples antipsicóticos típicos y atípicos tienen propiedades anticolinérgicas, además del riesgo de ocasionar síntomas extrapiramidales que, a su vez, se tratan con medicamentos anticolinérgicos.⁶⁴ En este sentido, datos preliminares de estudios con biperideno apuntan a que el antagonismo M_1 ocasiona disfunciones leves a moderadas en procesos de aprendizaje (como el asociativo) y memoria (como la visual) en pacientes con trastornos psicóticos primarios.⁵⁷

En contraste, estudios abiertos sugirieron que el uso de inhibidores de la acetilcolinesterasa empleados para la enfermedad de Alzheimer, como el donepezilo (5-10 mg/día) y la galantamina (16-32 mg/día), podrían paliar la disfunción

cognitiva y los síntomas psicóticos en la esquizofrenia.⁵⁹ No obstante, pese a los datos positivos de los estudios abiertos, los ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo han fracasado.⁶⁵

El uso de la acetilcolina en la esquizofrenia se describió en la primera mitad del siglo XX, al tiempo que se identificó el potencial de los fármacos procolinérgicos con acceso al SNC de inducir psicosis. Dicha contradicción sugirió que era necesaria cierta estimulación, mas no excesiva, del sistema colinérgico.⁶⁵

Desde 1957, surgió la evidencia de los receptores muscarínicos como objetivo específico para los síntomas de la esquizofrenia cuando se describieron los efectos antipsicóticos, en modelos animales (condicionamiento de evitación en ratas), y la inducción de periodos «lúcidos» en pacientes con esquizofrenia, de la arecolina (2 mg/kg subcutáneos), un agonista muscarínico natural.³¹ No obstante, la introducción exitosa de las fenotiazidas y el surgimiento de la teoría dopaminérgica eclipsó el interés por la acetilcolina en la esquizofrenia.⁶⁵

De igual forma, la evidencia de la arecolina se ignoró porque se pensaba que era imprescindible el antagonismo D_2 para el efecto antipsicótico. Ya caracterizados los cinco subtipos de mAChRs, los esfuerzos se concentraron en los receptores postsinápticos M_1 ,⁵⁸ históricamente, el enfoque principal ha sido el sitio ortostérico.⁶⁶ Pese a que varios agonistas no selectivos llegaron a etapas avanzadas de desarrollo, la poca tolerabilidad impidió llegar a dosis elevadas.⁵⁸

Por otra parte, se ha propuesto que un agonismo combinado en M_1 y M_4 podría ser más eficaz particularmente considerando la existencia del MDRS.⁵⁷ El M_4 es especialmente relevante dado que agonistas de ese receptor podrían inhibir la secreción dopaminérgica con una selectividad

desconocida para los actuales antipsicóticos.^{13,64} La capacidad de los M_4 para una inhibición selectiva reside en un mecanismo que implica las neuronas espinosas de proyección de la vía directa del cuerpo estriado y la liberación local de endocannabinoides (2-araquidonilglicerol), que se unen a los receptores CB2 y que limitarían la señalización dopaminérgica exclusivamente en el prosencéfalo límbico.^{66,67}

6.1 La xanomelina como prueba de concepto

Una sustancia derivada de la arecolina ha generado particular interés por sus efectos observados en ensayos clínicos en pacientes con esquizofrenia: la xanomelina. Inicialmente, se utilizó en un estudio doble ciego, controlado con placebo, en diecisiete sitios y con 343 pacientes con enfermedad de Alzheimer, por seis meses. Los resultados mostraron una mejoría dependiente de dosis (225 mg), en la función cognitiva valorada con la Escala para la Evaluación de la Enfermedad de Alzheimer (ADAS). No obstante, inesperadamente también se observaron efectos antipsicóticos rápidos e igualmente dependientes de dosis.^{31,65}

Junto con la disminución en los síntomas psicóticos (delirios y alucinaciones) se mostró mejoría en exabruptos vocales y otras alteraciones conductuales, como suspicacia y agitación psicomotriz, en el conjunto de pacientes.⁶⁸ Posteriormente, en estudios con pacientes con esquizofrenia se confirmaron los efectos, quizá por la modulación dopaminérgica independiente de los D_2 . No obstante, el desarrollo del fármaco se vio impedido por los efectos secundarios periféricos colinérgicos,³¹ congruentes con la clásica toxicidad colinérgica por acción en M_2 y M_3 .⁶²

Dicha situación perduró al menos hasta que una nueva formulación añadió el cloruro de trospio, un antagonista muscarínico no

selectivo sin capacidad para entrar al SNC, que resultó, en ensayos con voluntarios sanos, en una reducción del 50 % de los efectos secundarios colinérgicos.⁶⁵ Por sí sola, la eficacia clínica de la xanomelina es una prueba de concepto de los mAChRs como objetivo terapéutico en la esquizofrenia.⁶²

El perfil descrito de afinidad de la xanomelina, con base en los valores pK_i (a mayor número, mayor afinidad) varía de 6.7-7.9 para los cinco subtipos de receptores (M_1 6.7-7.9, M_2 6.9-7.4, M_3 7.2-7.4, M_4 7.4-7.7 y M_5 6.7-7.4), además de fungir como modulador alostérico del M_1 (valor pK_i 7.8 ± 0.1). En comparación, los valores para la arecolina varían de 5.2-5.7 para los M_1 a M_4 .

Adicionalmente, la xanomelina muestra afinidad ($pK_i > 6$) para múltiples receptores de serotonina (5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}, 5-HT_{1F}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B}, 5-HT_{2C} y 5-HT₇).⁶³ Por lo anterior, se le considera un agonista ortostérico preferente de los receptores M_1 y M_4 .⁶² Después de los muscarínicos, la segunda mayor afinidad de la xanomelina es de los 5-HT₁ y 5-HT₂. Cabe destacar que las pruebas con análogos estructuralmente relacionados de la xanomelina, como la alvamelina (100-225 mg) o la milamelina (0.002-4 mg), no han tenido resultados positivos por los efectos secundarios.⁶⁹

Parece que la xanomelina incrementa la liberación dopaminérgica en la corteza prefrontal medial, donde regularmente está disminuida en pacientes con esquizofrenia, al tiempo que la disminuye en el mesencéfalo, particularmente en el área tegmental ventral.⁶⁴ Se han publicado los resultados de tres ensayos clínicos de la combinación xanomelina-cloruro de trospio en pacientes con esquizofrenia, denominados EMERGENT por la empresa que la desarrolló.

El EMERGENT-1 fue un estudio fase 2, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, con cinco semanas de duración, en

doce sitios de Estados Unidos y con 182 participantes (145 completaron el estudio; la mayoría de los que no lo terminaron fue por retiro del consentimiento, 28). El grupo aleatorizado a xanomelina-trospio tuvo una disminución de -17.4 puntos del puntaje basal en PANSS a las cinco semanas en comparación con los -5.9 puntos del grupo de placebo (diferencia de las medias de mínimos cuadrados -11.6 puntos; 95 % IC, -16.1 a -7.1; $p < 0.001$).

Por su parte, se registraron efectos adversos en el 54 % del grupo con el fármaco y 43 % en el de placebo; los más frecuentes de la primera cohorte fueron constipación (17 %), náuseas (17 %), boca seca (9 %), dispepsia (9 %) y vómito (9 %), todos considerados de leves a moderados por los investigadores.⁷⁰

Un análisis *post hoc* mostró que la combinación de medicamentos resultó en un incremento de más de dos veces en la incidencia de los efectos secundarios colinérgicos náuseas (16.9 % contra 4.4 % en el de placebo) y vómito (9.0 % contra 4.4 %), y de los efectos anticolinérgicos constipación (16.9 % contra 3.3 %) y boca seca (9.0 % contra 1.1 %).

La incidencia de somnolencia o sedación fue de 7.9 % en el grupo de xanomelina-trospio y de 6.7 % en el de placebo; no hubo cambios significativos o clínicamente relevantes con respecto a los signos vitales (presión arterial y frecuencia cardíaca), mientras que dos pacientes de la cohorte con los fármacos y cinco en la de placebo tuvieron un aumento superior al 7 % en el peso corporal.⁷¹

El EMERGENT-2 fue un estudio fase 3, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, de dosis flexible, con cinco semanas de duración, en veintidós sitios de Estados Unidos y con 252 participantes. El cambio a las cinco semanas del puntaje de PANSS favoreció al grupo de xanomelina-trospio (-21.2 puntos; error estándar 1.7)

frente al de placebo (-11.6 puntos; error estándar 1.6) (diferencia de las medias de mínimos cuadrados -9.6 puntos; 95 % IC, -13.9 a -5.2; $p < 0.0001$, *d* de Cohen 0.61).

También confirmó que los principales efectos secundarios presentados eran constipación, dispepsia, náuseas, vómito, además de identificar cefalea e hipertensión (10 % en la cohorte con los medicamentos y 1 % en la de placebo). Por su parte, no hubo presencia de síntomas extrapiramidales (como acatisia o rigidez), la ganancia de peso se observó sólo en el placebo, y la somnolencia fue similar en ambos grupos (5 % contra 4 %).⁷²

Finalmente, el EMERGENT-3 fue un estudio fase 3, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, con cinco semanas de duración, en dieciocho sitios de Estados Unidos y doce de Ucrania, con 256 participantes (172 completaron el estudio; 57 de los que no lo terminaron fue por retiro del consentimiento), encontró que la combinación xanomelina-trospio se asoció con una mayor reducción, estadísticamente significativa, de -8.4 puntos en el puntaje PANSS a las cinco semanas en comparación con placebo (95 % IC, -12.4 a -4.3; $p < 0.001$; *d* de Cohen 0.60).

El perfil de efectos secundarios continuó mostrando la presencia de náuseas, dispepsia, vómito, constipación, hipertensión y diarrea, la mayoría de leves a moderados y transitorios en su naturaleza. La variable principal fue el puntaje PANSS total al final de las cinco semanas en comparación con el basal. Sin embargo, la diferencia estadísticamente significativa se observó desde las primeras dos semanas; el tamaño del efecto observado con base en dicha variable principal fue de 0.60 para el EMERGENT-3, 0.61 para el EMERGENT-2 y 0.75 para el EMERGENT-1.⁷³

En suma, la combinación de xanomelina-trospio ha mostrado una mejoría estadísticamente significativa al compararla

con placebo en la disminución del puntaje de PANSS, así como una mejor tolerancia en comparación con la xanomelina sola y un perfil de efectos secundarios diferente al de los antipsicóticos actuales, sin presencia de somnolencia, aumento de peso o síntomas extrapiramidales, como distonías o temblor. Pese a los resultados iniciales positivos, ha existido una falta de comparaciones directas con fármacos antipsicóticos actuales, además de que las muestras y periodos de estudio han sido muy limitados.

En este sentido, el EMERGENT-4 (estudio de extensión abierto, de 53 semanas, en sitios de Estados Unidos y Ucrania, con 156 participantes, de ambos sexos, de 18 a 65 años), ya completado, aunque con resultados aún no publicados, valorará la seguridad y tolerabilidad a largo plazo de algunos participantes de las dos pruebas previas.^{73,74} Tolerabilidad, seguridad y eficacia a largo plazo se valorará con el EMERGENT-5, actualmente en curso, un ensayo abierto de 56 semanas en sitios de Estados Unidos y con un estimado de 568 participantes (de ambos sexos, de 18 a 65 años).⁷⁵

Existen, entre otros, algunos estudios en reclutamiento como el ARISE, de fase 3, doble ciego, aleatorizado, de seis semanas de duración, en sitios de Estados Unidos, Bulgaria y Serbia para estudiar la combinación xanomelina-trospio como coadyuvante en pacientes con esquizofrenia y respuesta inadecuada a su tratamiento antipsicótico atípico en una población objetivo de 400 personas (de ambos sexos, de 18 a 59 años).⁷⁶

O el UNITE-001, de fase 3, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, con cinco semanas, seguido de un estudio de extensión abierto de doce semanas en varios sitios de China para determinar la eficacia y seguridad de la combinación de fármacos en pacientes adultos con esquizofrenia, hospitalizados y con psicosis aguda en una

población objetivo de 158 personas (de ambos sexos, de 18 a 65 años).⁷⁷

6.2 La emraclidina y los moduladores alostéricos

Por su parte, como su nombre lo señala, los moduladores alostéricos se enfocan en el sitio alostérico, lo que da pie a patrones de respuesta más fisiológicos.⁴⁴ Tienen la capacidad de mantener una señalización temporal, lo que les da una ventaja frente a los agentes ortostéricos cuya activación del receptor es persistente y completa.³¹ Como se ha mencionado, la acción alostérica reside en la modulación de la actividad de los ligandos ortostéricos.⁶³ Dichos mecanismos están gobernados por factores de afinidad y cooperatividad en un fenómeno que se ha denominado «selectividad de subtipo absoluta».

Ambos elementos confieren un límite superior establecido en la magnitud del efecto que pueden producir.^{59,78} Ciertamente, sus efectos son saturables y, por tanto, no hay actividad adicional al superar cierta dosis. Además, presentan otro fenómeno que es la dependencia de la sonda, es decir, la magnitud y dirección del efecto alostérico varía dependiendo de los ligandos ortostéricos usados para sondear la función del receptor («sonda» ortostérica). Por ejemplo, LY2033298 es un PAM del M₂ cuando se usa como sonda la oxotremorina-M (0.01 mg·kg⁻¹, disuelta en solución salina), pero NAM cuando se usa la xanomelina.⁴⁴ Un tipo particular de moduladores alostéricos, los agonistas alostéricos, serían capaces por sí mismos de inducir la activación del receptor.⁷⁸ En modelos preclínicos, los PAMs de los receptores M₄ mejoran la función de las redes de atención (como la asociativa) y memoria (como la de trabajo); quizá bajo sus efectos procognitivos subyace la reducción de la actividad de las neuronas piramidales CA1.³¹

También parece que reducen la liberación dopaminérgica estriatal por señalización endocannabinoide movilizada localmente, lo que impediría que en otras regiones, como la corteza prefrontal o el hipocampo, se viera alterada la liberación de dopamina.⁶² Como prueba de concepto, la modulación alostérica positiva de la acetilcolina se presentó en la década de 1990. A inicios del siglo siguiente se desarrollaron los primeros PAMs con actividad fisiológica activa.⁴²

El primer PAM de los M_4 descrito fue el tiocromo (dosis de 0.1 mM), metabolito de la tiamina, empero, el primero altamente selectivo y que podía administrarse *in vivo* fue el LY2033298, aunque con efectos limitados a potenciar dosis subterapéuticas de la oxotremorina.⁴⁰ En el caso del BQCA, PAM de los M_1 , su acción se mide por medio de los efectos que tiene de incrementar la habilidad de desplazar la [³H]N-Metilescopolamina (dosis de 0.4 nM) de ese subtipo de receptor, acción que se ha registrado disminuida en los pacientes con MDRS.⁷⁹

Ese fue el primer PAM M_1 selectivo y se observó que indujo un incremento de 129 veces la potencia de unión de la acetilcolina al receptor.⁶⁸ Sin embargo, han existido dificultades en el desarrollo de los moduladores alostéricos. Por ejemplo, el PAM M_4 VU0467154 mostró ser 35 veces menos potente en los mAChRs humanos que en los roedores.⁴⁰

Cabe destacar que los residuos de aminoácidos de los sitios alostéricos pueden cambiar el comportamiento alostérico de las enzimas entre especies, lo que explica la diferencia de los efectos entre los modelos animales y humanos por falta de cooperatividad o limitaciones farmacocinéticas.⁵⁹ En otros casos, como en el AC-42, su poca selectividad y acción en varios sistemas de neurotransmisores (dopaminérgico y serotoninérgico)

condujeron a su fracaso, pero demostraron la necesidad de la mencionada selectividad y reforzaron la atención en el sitio alostérico.⁴³

Un análogo de la AC-42, la AC-260584, mostró eficacia en ratas macho, pero se confundió por sus efectos no selectivos a nivel de receptores dopaminérgicos, adrenérgicos y serotoninérgicos.⁶⁸ Particular relevancia ha tenido la emraclidina, un modulador alostérico positivo altamente selectivo de los receptores M_4 .

Un estudio de dos partes, fase 1b, en Estados Unidos evaluó en su primera parte la seguridad y tolerabilidad de diferentes dosis del fármaco en pacientes con esquizofrenia, seguido de una segunda parte, un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, en pacientes con esquizofrenia exacerbada para valorar seguridad, tolerabilidad, farmacocinética y farmacodinámica de dos dosis (20 mg, dos veces al día o 30 mg, una vez al día). 81 pacientes se aleatorizaron a uno de tres grupos (placebo; 30 mg diarios de emraclidina o 20 mg dos veces al día de emraclidina); en cada uno, 21 completaron el estudio (63 en total).

La mayoría de los que no completaron fue por retiro del consentimiento (12). En las tres cohortes, entre el 52-57 % de los participantes presentó efectos adversos, la mayoría de leves a moderados. El más común en los grupos del fármaco fue cefalea. La segunda parte incluyó variables que incluían valoraciones con PANSS. La diferencia media de mínimos cuadrados en reducción del puntaje de PANSS entre el grupo de 30 mg de emraclidina y el de placebo fue estadísticamente significativa desde el día 21 (diferencia contra placebo - 8.61; $p=0.018$, d de Cohen -0.68).

Al final del estudio (42 días) se registró una diferencia media de mínimos cuadrados de disminución del puntaje de PANSS de 6.77 puntos en comparación con el basal en el

grupo placebo (error estándar 3.82) y de 19.5 puntos en el grupo de 30 mg de emraclidina (error estándar 3.91; diferencia *versus* placebo de -12.7 puntos; $p=0.023$, d de Cohen -0.68).

En la subescala de síntomas negativos de la PANSS la diferencia media de mínimos cuadrados en reducción del puntaje en comparación con placebo a los 42 días fue de -3.07 para la cohorte de 30 mg de emraclidina ($p=0.009$, d de Cohen -0.80) y de -3.68 en el de 20 mg dos veces al día ($p=0.002$, d de Cohen -0.96).⁸⁰

Los resultados, aunque positivos, son de fases iniciales, con muestras y periodos de tiempo limitados, y en los que la efectividad no fue una de las variables principales de estudio. No obstante, plantean que el fármaco podría tener potencial en el manejo de los síntomas positivos, como alucinaciones o delirios, y negativos, como aplanamiento afectivo y abulia, de la enfermedad.

En ese sentido, hay estudios en curso y en proceso de reclutamiento, fase 2, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, en varios sitios de países como Estados Unidos, Bulgaria y Hungría, en pacientes con esquizofrenia, de ambos sexos, de entre 18 y 65 años, centrados en la evaluación de la tolerancia, seguridad y eficacia (Tabla 1).⁸¹

7. Conclusiones

La acetilcolina y su relación con funciones como memoria, atención, aprendizaje, y con la regulación del sistema dopaminérgico, entre otras, han generado interés en unos de sus receptores, los muscarínicos, dentro de los esfuerzos por el desarrollo de nuevos fármacos para el manejo de los síntomas de la esquizofrenia, particularmente considerando el 20-30 % de pacientes que no muestra respuesta a los antipsicóticos actuales, el perfil de efectos secundarios motores y metabólicos que tienen estos

fármacos, y la falta de manejos farmacológicos para los síntomas cognitivos y negativos, que representan una fuerte carga para la funcionalidad de los pacientes. Estudios con ratones *knockout*, tejidos cerebrales y ligandos (específicos y no específicos) han evidenciado alteraciones en el sistema colinérgico en los pacientes con esquizofrenia, además de permitir la identificación de un subgrupo específico con un particular déficit muscarínico. Los modelos preclínicos han demostrado el potencial de los receptores muscarínicos de influir en las manifestaciones clínicas que caracterizan la enfermedad, así como los potenciales mecanismos que subyacen dichos efectos.

Cada uno de los cinco subtipos de receptores muscarínicos tiene su propia relevancia; sin embargo, parece que los M_1 y M_4 estarían más implicados en el potencial efecto procognitivo y antipsicótico. Dentro de su estructura, los sitios ortostérico y alostérico presentan sus propios desafíos y particularidades.

Actualmente, se destacan dos fármacos en estudio, la emraclidina, un modulador alostérico positivo de los M_4 , y la más desarrollada xanomelina, agonista ortostérico preferente de los M_1 y M_4 , a la que se le añadió un antagonista muscarínico periférico en un intento por bloquear los efectos colinérgicos, que han limitado en buena medida la tolerancia a las sustancias estudiadas. El enfoque en la acetilcolina y en sus receptores podría acercarnos a un nuevo tipo de fármacos, los antipsicóticos procolinérgicos, los primeros que se sumarían a los ya existentes antipsicóticos dopaminérgicos.

Se necesitan estudios con mayor duración y comparaciones activas de los potenciales fármacos con los medicamentos antipsicóticos actuales. También son indispensables más investigaciones que consideren, además del sistema colinérgico,

FÁRMACO	ESTUDIO	DOSIS	POBLACIÓN	SEXO	EDAD MEDIA (SD)
XANOMELINA-TROSPPIO	EMERGENT-1 ⁷¹	50 mg dos veces al día de xanomelina,	90 personas	72 hombres y 18 mujeres	43.4 años (10.12)
	EMERGENT-2 ⁷²	hasta un máximo de 125 mg dos veces al día.	126 personas	95 hombres y 31 mujeres	45.6 años (10.42)
	EMERGENT-3 ⁷³	20 mg al día de trospio, hasta un máximo de 30 mg dos veces al día.	125 personas	87 hombres y 38 mujeres	43.6 años (11.4)
EMRACLIDINA⁸⁰		30 mg una vez al día o 40 mg al día (20 mg dos veces al día).	54 personas (27 asignadas al grupo de 30 mg diarios y 27 al de 40 mg diarios).	44 hombres y 10 mujeres.	41 años en el grupo de 30 mg diarios (8) y 38 años en el grupo de 40 mg diarios (10).

Tabla 1. Características de la población asignada a los grupos de fármacos en los ensayos clínicos aleatorizados de xanomelina-trospio y emraclidina.

otros sistemas como el serotoninérgico, el GABAérgico, el glutamatérgico, entre otros, en la búsqueda de nuevos tratamientos farmacológicos para la esquizofrenia. Estos deberán enfocarse en la participación de distintos tipos de receptores en los circuitos neuronales y valorar el papel de otros elementos, como las células gliales.

8. Conflicto de intereses

No hay conflicto de intereses que reportar y no se recibió patrocinio o beca para la realización de este trabajo.

9. Referencias

1. Galletly C, Castle D, Dark F, Humberstone V, Jablensky A, Killankey E, Kulkarni J, McGorry P, Nielssen O y Tran N. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for the management of schizophrenia and related disorders. *Aust N Z J Psychiatry*. 2016, 50(5): 410-472.
2. Asociación Estadounidense de Psiquiatría. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. (DSM-5). Asociación Estadounidense de Psiquiatría, Arlington, 2014, pp 99.
3. Organización Mundial de la Salud. Schizophrenia. Ginebra: Organización Mundial de la Salud, 2022. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/schizophrenia>.
4. Escamilla-Orozco RI, Becerra-Palars C, Armendáriz-Vázquez Y, Corlay-Noriega ISY, Herrera-Estrella MA, Llamas-Núñez RE, Meneses-Luna O, Quijada-Gaytán JM, Reyes-Madrigal F, Rosado-Franco A, Rosel-Vales M, Saucedo-Urbe E. Tratamiento de la esquizofrenia en México: recomendaciones de un panel de expertos. *Gac Med Mex*. 2021, 157(Supl 4): S1-S12.
5. Charlson FJ, Ferrari AJ, Santomauro DF, Diminic S, Stockings E, Scott JG, McGrath JJ, Whiteford HA. Global Epidemiology and Burden of Schizophrenia: Findings From the Global Burden of Disease Study 2016. *Schizophr Bull*. 2018, 44(6): 1195-1203.
6. Freudenreich O, Brown HE, Holt DJ. Psychosis and Schizophrenia. En Stern TA, Fava M, Wilens TE, Rosenbaum JF, Massachusetts General Hospital Comprehensive Clinical Psychiatry. Elsevier, 2016, 307-323.
7. Correl CU, Schooler NR. Negative Symptoms in Schizophrenia: A Review and Clinical Guide for Recognition, Assessment, and Treatment. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2020, volumen 2020(16): 519-534.
8. Gebreegziabhere Y, Habatmu K, Mihretu A, Cella M, Alem A. Cognitive impairment in people with schizophrenia: an umbrella review. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2022, 272(7): 1139-1155.
9. Bernstein HG, Steiner J, Guest PC, Dobrowolny H, Bogerts B. Glial cells as key players in schizophrenia pathology: recent insights and concepts of therapy. *Schizophr Res*. 2015, 161(1): 4-18.
10. Andreasen NC. The core dimensions of schizophrenia. En Geddes JR, Andreasen NC, Goodwin GM, *New Oxford Textbook of Psychiatry*. Oxford University Press, Oxford, 2020, 565-573.
11. Heilbronner U, Samara M, Leucht S, Falkai P, Schulze TG. The Longitudinal Course of Schizophrenia Across the Lifespan: Clinical, Cognitive, and Neurobiological Aspects. *Harv Rev Psychiatry*. 2016, 24(2): 118-128.
12. Kahn RS, Sommer IE, Murray RM, Meyer-Lindenberg A, Weinberger DR, Cannon TD, O'Donovan M, Correll CU, Kane JM, van Os J, Insel TR. Schizophrenia. *Nat Rev Dis Primers*. 2015, 12:1:15067.
13. Meyer JM, Correll CU. Increased Metabolic Potential, Efficacy and Safety of Emerging Treatments in Schizophrenia. *CNS Drugs*. 2023, 37(7): 545-570.
14. Wilkes SL, Ross DA. The Boy in the Borstal: Gene Hunting, Dopaminergic Dogma, and the Science of Schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2023, 93(4): e7-e9.

15. Morant N, Azam K, Johnson S, Moncrieff J. The least worst option: user experiences of antipsychotic medication and lack of involvement in medication decisions in a UK community sample. *J Ment Health*. 2018, 27(4): 322-328.
16. Stahl SM, Sy S, Maguire GA. How and when to treat the most common adverse effects of antipsychotics: Expert review from research to clinical practice. *Acta Psychiatr Scand*. 2021, 143(2): 172-180.
17. Schick B, Barth E, Mayer B, Weber CL, Hagemeyer T, Schönfeldt C. Prospective, observational, single-centre cohort study with an independent control group matched for age and sex aimed at investigating the significance of cholinergic activity in patients with schizophrenia: study protocol of the CLASH-study. *BMJ Open*. 2021, 11(12): e050501.
18. Machado Costa K, Schoenbaum G. Dopamine. *Curr Biol*. 2022, 32(15): R817-R824.
19. Stahl SM. Beyond the dopamine hypothesis of schizophrenia to three neural networks of psychosis: dopamine, serotonin, and glutamate. *CNS Spectr*. 2018, 23(3): 187-191.
20. Stępnicki P, Kondej M, Kaczor AA. Current Concepts and Treatments of Schizophrenia. *Molecules*. 2018, 23(8): 2087.
21. Patel KR, Cherian J, Gohil K, Atkinson D. Schizophrenia: overview and treatment options. *P T*. 2014, 39(9): 638-645.
22. McCutcheon RA, Krystal JH, Howes OD. Dopamine and glutamate in schizophrenia: biology, symptoms and treatment. *World Psychiatry*. 2020, 19(1): 15-33.
23. Tsapakis EM, Diakaki K, Miliaras A, Fountoulakis KN. Novel Compounds in the Treatment of Schizophrenia-A Selective Review. *Brain Sci*. 2023, 13(8): 1193.
24. Tandon R, Nasrallah H, Akbarian S, Carpenter Jr. WT, DeLisi LE, Gaebel W, Green MF, Gur RE, Heckers S, Kane JM, Malaspina D, Meyer-Lindenberg A, Murray R, Owen M, Smoller, JW, Yassin W, Keshavan M. The schizophrenia syndrome, circa 2024: What we know and how that informs its nature. *Schizophr Res*. 2024, 264: 1-28.
25. Kruse AO, Bustillo JR. Glutamatergic dysfunction in Schizophrenia. *Transl Psychiatry*. 2022, 12(1): 500.
26. Uno Y, Coyle JT. Glutamate hypothesis in schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2019, 73(5): 204-215.
27. de Jonge JC, Vinkers CH, Hulshoff Pol HE, Marsman A. GABAergic Mechanisms in Schizophrenia: Linking Postmortem and In Vivo Studies. *Front Psychiatry*. 2017, 8: 118.
28. Jahangir M, Zhou JS, Lang B, Wang XP. GABAergic System Dysfunction and Challenges in Schizophrenia Research. *Front Cell Dev Biol*. 2021. 9: 663854.
29. Selvaraj S, Arnone D, Cappai A, Howes O. Alterations in the serotonin system in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of postmortem and molecular imaging studies. *Neurosci Biobehav Rev*. 2014, 45: 233-245.
30. Sumiyoshi T, Kunugi H, Nakagome K. Serotonin and dopamine receptors in motivational and cognitive disturbances of schizophrenia. *Front Neurosci*. 2014, 8: 395.
31. Paul SM, Yohn SE, Popiolek M, Miller AC, Felder CC. Muscarinic Acetylcholine Receptor Agonists as Novel Treatments for Schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2022, 179(9): 611-627.
32. Stahl, SE. 5 - Targeting Dopamine and Serotonin Receptors for Psychosis, Mood, and Beyond: So-Called "Antipsychotics". En Stahl, SE. *Stahl's Essential Psychopharmacology Neuroscientific Basis and Practical Applications*. Cambridge University Press, 2021, 159-243.
33. Brown DA. Acetylcholine and cholinergic receptors. *Brain Neurosci Adv*. 2019: 3.
34. van der Westhuizen ET, Choy KHC, Valant C, McKenzie-Nickson S, Bradley SJ, Tobin AB, Sexton PM, Christopoulos A. Fine Tuning Muscarinic Acetylcholine Receptor

- Signaling Through Allostery and Bias. *Front Pharmacol.* 2021, 11: 606656.
35. Moran SP, Maksymetz J, Conn PJ. Targeting Muscarinic Acetylcholine Receptors for the Treatment of Psychiatric and Neurological Disorders. *Trends Pharmacol Sci.* 2019, 40(12): 1006-1020.
 36. Thomsen M, Sørensen G, Dencker D. Physiological roles of CNS muscarinic receptors gained from *knockout* mice. *Neuropharmacology.* 2018, 136(Part C): 411-420.
 37. Picciotto MR, Higley MJ, Mineur YS. Acetylcholine as a neuromodulator: cholinergic signaling shapes nervous system function and behavior. *Neuron.* 2012, 76(1): 116-129.
 38. Wess J. Novel insights into muscarinic acetylcholine receptor function using gene targeting technology. *Trends Pharmacol Sci.* 2003, 24(8): 414-420.
 39. Eickhoff S, Franzen L, Korda A, Rogg H, Trulley VN, Borgwardt S, Avram M. The Basal Forebrain Cholinergic Nuclei and Their Relevance to Schizophrenia and Other Psychotic Disorders. *Front Psychiatry.* 2022, 13: 909961.
 40. Teal LB, Gould RW, Felts AS, Jones CK. Selective allosteric modulation of muscarinic acetylcholine receptors for the treatment of schizophrenia and substance use disorders. *Adv Pharmacol.* 2019, 86: 153-196.
 41. Sanabria-Castro A, Alvarado-Echeverría I, Monge-Bonilla C. Neurotransmisión Colinérgica Central: Aspectos Moleculares. *Rev Mex Neuroci.* 2017, 18(2): 76-87.
 42. Jakubik J, El-Fakahany EE. Current Advances in Allosteric Modulation of Muscarinic Receptors. *Biomolecules.* 2020, 10(2): 325.
 43. Vargas R, Soley J. Modulación Alostérica Positiva selectiva para el receptor muscarínico M1: descubrimiento y desarrollo del compuesto VU0486846 y su importancia para el desarrollo de tratamientos para el Alzheimer y la Esquizofrenia. *Ars Pharm.* 2021, 62(1): 90-111.
 44. Kruse AC, Kobilka BK, Gautam D, Sexton PM, Christopoulos A, Wess J. Muscarinic acetylcholine receptors: novel opportunities for drug development. *Nat Rev Drug Discov.* 2014, 13(7): 549-560.
 45. Colangelo C, Shichkova P, Keller D, Markram H, Ramaswamy S. Cellular, Synaptic and Network Effects of Acetylcholine in the Neocortex. *Front Neural Circuits.* 2019, 13: 24.
 46. Ryan AE, Mowry BJ, Kesby JP, Scott JG, Greer JM. Is there a role for antibodies targeting muscarinic acetylcholine receptors in the pathogenesis of schizophrenia? *Aust N Z J Psychiatry.* 2019, 53(11): 1059-1069.
 47. Erskine D, Taylor JP, Bakker G, Brown AJH, Tasker T, Nathan PJ. Cholinergic muscarinic M1 and M4 receptors as therapeutic targets for cognitive, behavioural, and psychological symptoms in psychiatric and neurological disorders. *Drug Discov Today.* 2019, 24(12): 2307-2314.
 48. Sumi T, Harada K. Muscarinic acetylcholine receptor-dependent and NMDA receptor-dependent LTP and LTD share the common AMPAR trafficking pathway. *iScience.* 2023, 26(3): 106133.
 49. Dean B, Bakker G, Ueda HR, Tobin AB, Brown A, Kanaan RAA. A growing understanding of the role of muscarinic receptors in the molecular pathology and treatment of schizophrenia. *Front Cell Neurosci.* 2023, 17: 1124333.
 50. Lebois EP, Thorn C, Edgerton JR, Popiolek M, Xi S. Muscarinic receptor subtype distribution in the central nervous system and relevance to aging and Alzheimer's disease. *Neuropharmacology.* 2018, 136(Pt C): 362-373.
 51. Cieślik P, Wierońska JM. Regulation of Glutamatergic Activity via Bidirectional Activation of Two Select Receptors as a Novel Approach in Antipsychotic Drug Discovery. *Int J Mol Sci.* 2020, 21(22): 8811.

52. Bakker G, Vingerhoets C, Boucherie D, Caan M, Bloemen O, Eersels J, Booij J, van Amelsvoort T. Relationship between muscarinic M1 receptor binding and cognition in medication-free subjects with psychosis. *Neuroimage Clin.* 2018, 18: 713-719.
53. Bakker G, Vingerhoets WA, van Wieringen JP, de Bruin K, Eersels J, de Jong J, Chahid Y, Rutten BP, DuBois S, Watson M, Mogg AJ, Xiao H, Crabtree M, Collier DA, Felder CC, Barth VN, Broad LM, Bloemen OJ, van Amelsvoort TA, Booij J. 123I-Iododexetimide Preferentially Binds to the Muscarinic Receptor Subtype M1 In Vivo. *J Nucl Med.* 2015, 56(2): 317-322.
54. Stuke H. Markers of muscarinic deficit for individualized treatment in schizophrenia. *Front Psychiatry.* 2023, 13: 1100030.
55. Scarr E, Cowie TF, Kanellakis S, Sundram S, Pantelis C, Dean B. Decreased cortical muscarinic receptors define a subgroup of subjects with schizophrenia. *Mol Psychiatry.* 2009, 14(11): 1017-1023.
56. Dean B, Scarr E. Muscarinic M1 and M4 receptors: Hypothesis driven drug development for schizophrenia. *Psychiatry Res.* 2020, 288: 112989.
57. Vaidya S, Guerin AA, Walker LC, Lawrence AJ. Clinical Effectiveness of Muscarinic Receptor-Targeted Interventions in Neuropsychiatric Disorders: A Systematic Review. *CNS Drugs.* 2022, 36(11): 1171-1206.
58. Yohn SE, Weiden PJ, Felder CC, Stahl SM. Muscarinic acetylcholine receptors for psychotic disorders: bench-side to clinic. *Trends Pharmacol Sci.* 2022, 43(12): 1098-1112.
59. Yohn SE, Conn PJ. Positive allosteric modulation of M1 and M4 muscarinic receptors as potential therapeutic treatments for schizophrenia. *Neuropharmacology.* 2018, 136(Pt C): 438-448.
60. Amato D, Canneva F, Cumming P, Maschauer S, Groos D, Dahlmanns JK, Grömer TW, Chiofalo L, Dahlmanns M, Zheng F, Kornhuber J, Prante O, Alzheimer C, von Hörsten S, Müller CP. A dopaminergic mechanism of antipsychotic drug efficacy, failure, and failure reversal: the role of the dopamine transporter. *Mol Psychiatry.* 2020, 25(9): 2101-2118.
61. Kantrowitz JT, Correll CU, Jain R, Cutler AJ. New Developments in the Treatment of Schizophrenia: An Expert Roundtable. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2023, 26(5): 322-330.
62. Foster DJ, Bryant ZK, Conn PJ. Targeting muscarinic receptors to treat schizophrenia. *Behav Brain Res.* 2021, 405: 113201.
63. Myslivecek J. Multitargeting nature of muscarinic orthosteric agonists and antagonists. *Front Physiol.* 2022, 13: 974160.
64. Jones SE, Harvey PD. Cross-diagnostic determinants of cognitive functioning: the muscarinic cholinergic receptor as a model system. *Transl Psychiatry.* 2023, 13(1): 100.
65. Kidambi N, Elsayed OH, El-Mallakh RS. Xanomeline-Tropium and Muscarinic Involvement in Schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2023, 19: 1145-1151.
66. Foster DJ, Conn PJ. Allosteric Modulation of GPCRs: New Insights and Potential Utility for Treatment of Schizophrenia and Other CNS Disorders. *Neuron.* 2017, 94(3): 431-446.
67. Chambers NE, Millett M, Moehle MS. The muscarinic M4 acetylcholine receptor exacerbates symptoms of movement disorders. *Biochem Soc Trans.* 2023, 51(2): 691-702.
68. Foster DJ, Choi DL, Conn PJ, Rook JM. Activation of M1 and M4 muscarinic receptors as potential treatments for Alzheimer's disease and schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2014, 10: 183-191.
69. Bender AM, Jones CK, Lindsley CW. Classics in Chemical Neuroscience: Xanomeline. *ACS Chem Neurosci.* 2017, 8(3): 435-443.

70. 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): 717-726.
71. 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 (Heidelb).* 2022, 8(1): 109.
72. Kaul I, Sawchak S, Correll CU, Kakar R, Breier A, Zhu H, Miller AC, Paul SM, Brannan SK. 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): 160-170.
73. Kaul I, Sawchak S, Walling DP, Tamminga CA, Breier A, Zhu H, Miller AC, Paul SM, Brannan SK. Efficacy and Safety of Xanomeline-Trospium Chloride in Schizophrenia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry.* 2024, e240785.
74. Organización Mundial de la Salud (s.f.). NCT04659174. Ginebra: Plataforma de Registros Internacionales de Ensayos Clínicos. Disponible en: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TriallID=NCT04659174>.
75. Organización Mundial de la Salud (s.f.). NCT04820309. Ginebra: Plataforma de Registros Internacionales de Ensayos Clínicos. Disponible en: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TriallID=NCT04820309>.
76. Organización Mundial de la Salud (s.f.). NCT05145413. Ginebra: Plataforma de Registros Internacionales de Ensayos Clínicos. Disponible en: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TriallID=NCT05145413>.
77. Organización Mundial de la Salud (s.f.). NCT05919823. Ginebra: Plataforma de Registros Internacionales de Ensayos Clínicos. Disponible en: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TriallID=NCT05919823>.
78. Bock A, Schrage R, Mohr K. Allosteric modulators targeting CNS muscarinic receptors. *Neuropharmacology.* 2018, 136(Pt C): 427-437.
79. Hopper S, Pavey GM, Gogos A, Dean B. Widespread Changes in Positive Allosteric Modulation of the Muscarinic M1 Receptor in Some Participants With Schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2019, 22(10): 640-650.
80. Krystal JH, Kane JM, Correll CU, Walling DP, Leoni M, Duvvuri S, Patel S, Chang I, Iredale P, Frohlich L, Versavel S, Perry P, Sanchez R, Renger J. Emraclidine, a novel positive allosteric modulator of cholinergic M4 receptors, for the treatment of schizophrenia: a two-part, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1b trial. *Lancet.* 2022, 400(10369): 2210-2220.
81. Organización Mundial de la Salud (s.f.). NCT05227703. Ginebra: Plataforma de Registros Internacionales de Ensayos Clínicos. Disponible en: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TriallID=NCT05227703>.