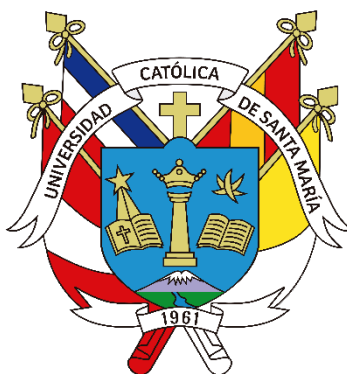


**Universidad Católica de Santa María**  
**Facultad de Medicina Humana**  
**Escuela Profesional de Medicina Humana**



**Fármacos agonistas muscarínicos directos para el tratamiento de  
esquizofrenia: Un metaanálisis**

Tesis presentada por la Bachiller:

**Llaiqui Condori, Sandra Danny**

**ORCID: 0009-0004-2573-4614**

para optar el Título Profesional de Médica Cirujana

Asesor:

**Dr. López Ticona, Aldo Gerardo**

**ORCID: 0000-0003-0485-2326**

Arequipa - Perú

2024

UCSM-ERP

**UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA**

**MEDICINA HUMANA**

**TITULACIÓN CON TESIS**

**DICTAMEN APROBACIÓN DE BORRADOR**

Arequipa, 31 de Marzo del 2024

**Dictamen: 012061-C-EPMH-2024**

Visto el borrador del expediente 012061, presentado por:

**2017200882 - LLAIQUI CONDORI SANDRA DANNY**

Titulado:

**FÁRMACOS AGONISTAS MUSCARÍNICOS DIRECTOS PARA EL TRATAMIENTO DE  
ESQUIZOFRENIA: UN METAANÁLISIS**

Nuestro dictamen es:

**APROBADO**

**29254453 - ALVARADO ACO JOSE ELISEO  
DICTAMINADOR**



**29259289 - TAPIA PEREZ RAFAEL FREDY  
DICTAMINADOR**



**45044338 - LUZA CASAVARDE EDWIN WILDER  
DICTAMINADOR**



# Fármacos agonistas muscarínicos directos para el tratamiento de esquizofrenia: Un metaanálisis

## ORIGINALITY REPORT

5%

SIMILARITY INDEX

6%

INTERNET SOURCES

3%

PUBLICATIONS

3%

STUDENT PAPERS

## PRIMARY SOURCES

1 [ri.ues.edu.sv](http://ri.ues.edu.sv) Internet Source 1%

2 Aasen, Albuquerque, Apicella, Avila et al. "Cholinergic Circuits and Signaling in the Pathophysiology of Schizophrenia", 'Elsevier BV', 2007 Internet Source 1%

3 [www.humv.es](http://www.humv.es) Internet Source 1%

4 [www.finanznachrichten.de](http://www.finanznachrichten.de) Internet Source 1%

5 [profiles.ucdenver.edu](http://profiles.ucdenver.edu) Internet Source 1%

## DEDICATORIA

*A Dios y a mi familia, quienes me han permitido comprender el inmensurable poder de las palabras, la sapiencia del silencio, que el fracaso y el miedo son parte del éxito, que la perseverancia es invencible, que los pilares de la valentía son la sonrisa y el llanto, y que para la fe y esperanza no hay nada imposible.*

*Sandra Danny Llaiqui Condori.*



## AGRADECIMIENTOS

*A Dios, por mi familia, amigos, e innumerables bendiciones; por guiar mis pasos y darme la fuerza para superar cualquier obstáculo.*

*A las personas más importantes de mi vida, mis padres, por ser mis pilares, mis guías, quienes me enseñaron la importancia de las decisiones, aquellos que me inculcaron diferentes valores que me permitieron transformar los retos en triunfos.*

*A mi maestra, amiga y hermana, quien con su sabiduría, valentía, determinación y apoyo incondicional me enseñó a no desistir ante cualquier desafío.*

*A mi amigo y hermano, cuya inocencia y bondad, tienen un valor inigualable.*

*A mis abuelitos, cuya fe inquebrantable es digna de admirar.*

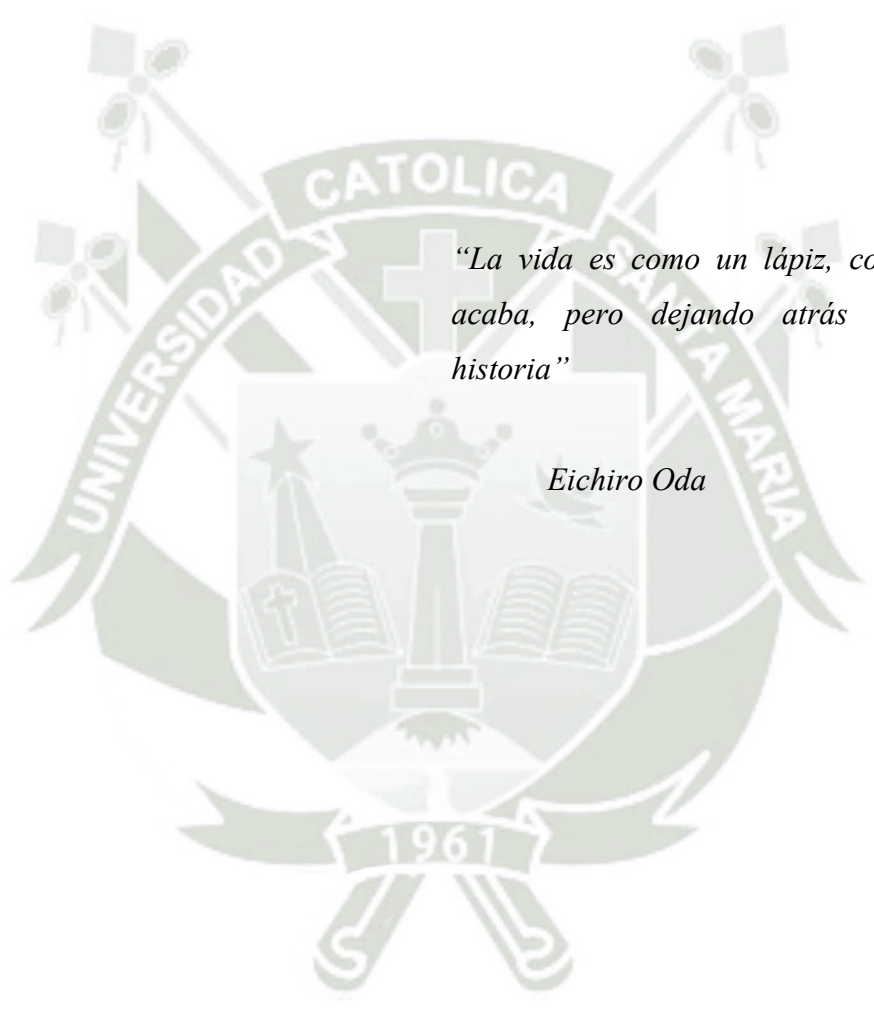
*A mis docentes y universidad, por el conocimiento que ha sido guía en mi educación.*

*A mis pacientes por confiar su salud en mi conocimiento médico, siendo su paciencia, comprensión y valentía motivo para mejorar día a día.*

*A mis mascotas, cuya lealtad, y amor incondicional son parte de mi felicidad.*

*Sandra Danny Llaiqui Condori.*

## EPÍGRAFE



*“La vida es como un lápiz, con el tiempo se  
acaba, pero dejando atrás una magnífica  
historia”*

*Eichiro Oda*

## RESUMEN

### Introducción

La esquizofrenia es un trastorno psiquiátrico crónico y complejo. El tratamiento estándar son los bloqueadores de los receptores de dopamina D2-3 que exhiben eficacia limitada y un perfil de efectos adversos incapacitantes. Dianas terapéuticas con otros mecanismos de acción están en investigación, incluyendo agonistas de receptores muscarínicos que recientemente han mostrado resultados favorables.

### Objetivos

Evaluar los efectos clínicos, seguridad, tolerabilidad, y procognitivos de los agonistas de receptores muscarínicos directos en pacientes con esquizofrenia.

### Métodos de búsqueda

Se revisó las bases de datos Pubmed, Cochrane, PsycInfo y clinicaltrials.gov e identificaron 7 estudios para inclusión en el presente metaanálisis.

### Criterios de inclusión

Se incluyeron todos los ensayos clínicos aleatorizados que comparaban el uso de agonistas muscarínicos directos versus placebo en pacientes con esquizofrenia.

### Recolección y análisis de datos

Los datos de interés se extrajeron y agruparon para el metaanálisis. Los datos dicotómicos se evaluaron con los riesgos relativos (RR) y sus intervalos de confianza (IC) del 95% por intención de tratar (ITT). Para los datos continuos, se calcularon las diferencias de medias con respecto a los valores de base y al placebo ( $\Delta$ LSM).

### Resultados principales

Los agonistas directos muscarínicos mostraron beneficio en comparación con placebo. Reducción de promedios de puntuación con respecto a valor basal y a placebo: CGI- S (3 ECAs,  $\Delta$ LSM placebo -0.66, DE  $\pm$ 0.22), y PANSS global ( $\Delta$ LSM, 3 ECAs, -10.51, DE 0.77). La evaluación del perfil de seguridad reveló efectos adversos con mayor probabilidad de aparecer en el grupo de intervención (4 ECAs: náuseas RR 3.3, IC95% 1.7 – 6.3; constipación RR 2.1, IC95% 1.1 – 3.8; vómitos RR 4.5, IC95% 1.7 – 11.7; xerostomía RR 8.8, IC95% 1.1 – 68.3). Solo 1 estudio demostró efectos procognitivos a corto plazo (1 ECA, Bateria breve Cogstate,  $\Delta$ LSM placebo +0.6, DE 0.23).

### Conclusiones del autor

Los resultados favorecen el uso de los agonistas muscarínicos directos (en lugar de placebo) en pacientes con esquizofrenia con episodio agudo de exacerbación de psicosis. Sin embargo, varias limitaciones incluyendo su duración, conflictos de interés declarados (patrocinadores), y población de estudio, reducen el nivel de evidencia.

Se requieren estudios con mayores tamaños de muestra, independientes, a largo plazo, y en otras poblaciones de pacientes con esquizofrenia.

**Palabras clave:**

Esquizofrenia, agonistas muscarínicos directos, xanomelina, trospium, emraclidina



## **ABSTRACT**

### **Introduction**

Schizophrenia is a chronic and complex psychiatric disorder. The standard treatment is dopamine D2-3 receptor blockers, which exhibit limited efficacy and a disabling adverse effect profile. Therapeutic targets with other mechanisms of action are under investigation, including muscarinic receptor agonists that have recently shown favorable results.

### **Goals**

To evaluate the safety, tolerability, clinical and procognitive effects of direct muscarinic receptor agonists in patients with schizophrenia.

### **Search methods**

The databases Pubmed, Cochrane, PsycInfo and clinicaltrials.gov were reviewed and 7 studies were identified for inclusion in the present meta-analysis.

### **Inclusion criteria**

All randomized clinical trials comparing the use of direct muscarinic agonists versus placebo in patients with schizophrenia were included.

### **Data collection and analysis**

Data of interest were extracted and pooled for meta-analysis. Dichotomous data were evaluated with relative risks (RR) and their 95% confidence intervals (CI) by intention to treat (ITT). For continuous data, mean differences from baseline and placebo were calculated ( $\Delta$ LSM).

### **Main results**

Direct muscarinic agonists showed benefit compared to placebo. Reduction in mean scores with respect to baseline and placebo: CGI-S (3 RCTs,  $\Delta$ LSM<sub>placebo</sub> -0.66, SD  $\pm$ 0.22), and global PANSS ( $\Delta$ LSM, 3 RCTs, -10.51, SD 0.77). The evaluation of the safety profile revealed adverse effects with a greater probability of appearing in the intervention group (4 RCTs: nausea RR 3.3, 95% CI 1.7 – 6.3; constipation RR 2.1, 95% CI 1.1 – 3.8; vomiting RR 4.5, 95% CI 1.7 – 11.7; xerostomia RR 8.8, 95% CI 1.1 – 68.3). Only 1 study demonstrated short-term procognitive effects (1 RCT, Cogstate Brief Battery,  $\Delta$ LSM placebo +0.6, SD 0.23).

### **Author's conclusions**

The results favor the use of direct muscarinic agonists (instead of placebo) in patients with schizophrenia with an acute exacerbation of psychosis. However, several limitations including its duration, declared conflicts of interest (sponsors), and study population, reduce the level of evidence.

Studies with larger sample sizes, independent, long-term, and in other schizophrenia subpopulations are required.

**Keywords**

Schizophrenia, direct muscarinic agonists, xanomeline, trospium, emraclidine

