



Revisión narrativa de la literatura

# Más allá de lo habitual: Nuevos enfoques en la terapia de la esquizofrenia resistente

Guzmán-Castellanos Jesús Fernando<sup>1</sup>, Rentería-Jiménez Mariana<sup>1</sup>, Bolaños-Chang Andrés J.<sup>1</sup>, Zambrano-Pelayo Assurian Mariett<sup>2</sup>, Cedeño-Meza Erendira Aracelis<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Tecnológico de Monterrey, Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Guadalajara, Jalisco, México

<sup>2</sup> Médico Residente de cuarto año, Hospital San Juan de Dios, Zapopan, Jalisco, México

\* Autor correspondiente: [jfernando\\_guzman@hotmail.com](mailto:jfernando_guzman@hotmail.com); Av. Gral. Ramón Corona No. 2565, Colonia San Juan de Ocotán, CP 45019, Zapopan, Jalisco; México

**Palabras clave:** esquizofrenia, medicamentos innovadores, trastornos psicóticos

## Resumen

La esquizofrenia es un trastorno psiquiátrico crónico con etiología multifactorial. Es una de las 10 causas más frecuentes de discapacidad en adultos y es el trastorno psicótico primario más común. Se caracteriza por la alteración en 5 dominios mentales que hacen al individuo intercambiar información con su medio erróneamente, y se expresa como una combinación de síntomas positivos, cognitivos, negativos, agresivos y afectivos. El trastorno incluye alteraciones en la regulación de neurotransmisores (dopamina, serotonina, GABA) y estructurales (lóbulos frontales, hipocampo, etc.). Es un trastorno progresivo que causa un deterioro significativo en diversas áreas, con lo que genera mayor disfunción psicosocial, un mayor riesgo de sufrir trastorno por consumo de alcohol, depresión, violencia y suicidio. El tratamiento es multidisciplinario, el cual consta desde medidas farmacológicas y no farmacológicas, incluyendo terapias novedosas como musicoterapia, yogaterapia, agonistas del receptor de serotonina 5-HT<sub>2C</sub>, oxitocina, entre otras. El objetivo de este artículo de revisión es presentar un panorama general sobre el estado actual de los lineamientos diagnósticos y terapéuticos existentes para la esquizofrenia, así como medicamentos innovadores y terapias no farmacológicas.

## Abstract

Schizophrenia is a chronic psychiatric disorder with multifactorial etiology. It is one of the top 10 causes of disability in adults and is the most common primary psychotic disorder. It is characterized by disturbances in five mental domains that lead the individual to misinterpret information from their environment. This disorder manifests as a combination of positive, cognitive, negative, aggressive, and affective symptoms. The condition involves dysregulation of neurotransmitters (dopamine, serotonin, GABA) and structural alterations (frontal lobes, hippocampus, etc.). It is a progressive disorder that results in significant impairment across various areas, leading to increased psychosocial dysfunction, a higher risk of alcohol use disorder, depression, violence, and suicide. The treatment approach is multidisciplinary, involving both pharmacological and non-pharmacological measures including innovative therapies such as music therapy, yoga therapy, serotonin 5-HT<sub>2C</sub> receptor agonists, oxytocin, among others. The aim of this review article is to provide an overview of the current state of diagnostic and therapeutic guidelines for schizophrenia, including innovative medications and non-pharmacological therapies.

**Key words:** schizophrenia, novel medications, psychotic disorders

**Cita:** Guzmán-Castellanos, et al. Más allá de lo habitual: Nuevos enfoques en la terapia de la esquizofrenia resistente. *AEBMedicine*, 1(2), 37-55.

Recibido: 15/12/2023

Revisado: 23/12/2023

Aceptado: 29/12/2023

Publicado: 30/12/2023



**Copyright:** © 2023 por AEBMedicine. Aplican los términos y condiciones de la licencia "Creative Commons Attribution (CC BY-NC-ND)" (<https://creativecommons.org/licenses/>).

**Nivel de evidencia:** revisión narrativa de la literatura.

**DOI:** 10.59706/aebmedicine.v1i2.9105

## 1. Definición

La esquizofrenia comprende uno de los síndromes psiquiátricos crónicos prototípicos. Se caracteriza por la alteración en varias modalidades mentales que hacen al individuo intercambiar información con su medio erróneamente (Marder & Cannon, 2019; Valle, 2020). Actualmente es una de las 10 causas más frecuentes de discapacidad en adultos y es el trastorno psicótico primario más común. Debido a que su expresión clínica va desde la independencia del individuo hasta la incapacidad severa para las actividades de la vida diaria, este trastorno es un reto diagnóstico y terapéutico para cualquier profesional de la salud (American Psychiatric Association, 2013). Es común que las víctimas de este padecimiento sean sujetos a estigma, discriminación y violación de sus derechos humanos (Organización Mundial de la Salud, 2022).

## 2. Epidemiología y factores de riesgo

A escala mundial, la esquizofrenia afecta a aproximadamente 24 millones de personas (1 de cada 300 personas), con una relación 1.4:1 entre hombres y mujeres, respectivamente (McGrath et al., 2008; Organización Mundial de la Salud, 2022). Se estima que este trastorno es padecido por el 0.6% al 1.9% de individuos en Estados Unidos de América, con una prevalencia global a lo largo de la vida del 1% (Saha et al., 2005; American Psychiatric Association, 2013). Alrededor de dos tercios de los nuevos casos ocurren antes de los 45 años y es raro antes de los 16 años (McCutcheon et al., 2020). Es típico que los hombres debuten en los primeros años de la tercera década de la vida, en comparación con las mujeres, quienes frecuentemente lo hacen en dos rangos de edad: el primer pico al final de la tercera década y el segundo pico alrededor de los 45 años (American Psychiatric Association, 2013).

Se ha descrito que la esquizofrenia es una patología multifactorial y que pueden intervenir múltiples factores ambientales, genéticos, infecciosos, entre otros. Con base en estudios de gemelos y familias que desarrollan el trastorno con patrones establecidos, se estima que hasta el 80% de los casos cuentan con antecedentes hereditarios (Marder & Cannon, 2019). A la fecha se han identificado más de 100 loci asociados con esquizofrenia (Ripke et al., 2014). Un estudio en gemelos reveló que aquellas personas con un solo padre con esquizofrenia tienen alrededor del 10% de riesgo de padecerla en cualquier momento de su vida. Esta cifra se incrementa al 40% cuando los dos padres padecen la enfermedad. Además, la tasa de concordancia en gemelos monocigóticos es de hasta el 40%, mientras que en los dicigóticos es del 10 al 15% (Kringlen, 2000). Sin embargo, la mayoría de las personas diagnosticadas con esquizofrenia no tienen antecedentes familiares de psicosis (American Psychiatric Association, 2013).

Los factores de riesgo ambientales incluyen el estado socioeconómico bajo, consumo de cannabis en los inicios de la tercera década de la vida, complicaciones obstétricas (como el parto pretérmino, las infecciones maternas y ayuno durante el embarazo), residencia en áreas urbanas desde la niñez, traumatismos leves de cráneo repetidos durante la niñez, migración, haber nacido durante el invierno en el hemisferio norte, entre otros (Marder & Cannon, 2019; McCutcheon et al., 2020; Vaucher et al., 2018).

## 3. Bases fisiopatológicas de la esquizofrenia

Las vías fisiopatológicas se pueden dividir a grandes rasgos en alteraciones estructurales y en alteraciones de vías metabólicas, lo cual implica que este trastorno debería ser abordado desde una perspectiva neuro-psiquiátrica.

El sustrato neuronal estructural involucra varias regiones del cerebro, incluida la corteza prefrontal (CPF), el lóbulo temporal y el sistema límbico; la disfunción del lóbulo frontal es uno de los hallazgos más consistentes en la esquizofrenia, que se asocia con deterioro cognitivo y síntomas negativos (Adamu et al., 2023). La resonancia magnética (MRI) ha mostrado cambios estructurales y funcionales en el volumen, la materia gris, la sustancia blanca y la actividad funcional y vascular en el lóbulo frontal, pero los mecanismos subyacentes a estos cambios aún no se comprenden completamente (Mubarik & Tohid, 2016). Las reducciones identificadas en el volumen de materia gris y blanca en las regiones previamente citadas brindan mayor apoyo a la hipótesis del desarrollo neurológico de la

esquizofrenia, que sugiere que las anomalías en el desarrollo y la maduración del cerebro pueden ser la base del trastorno (Adamu et al., 2023).

Por otro lado, existen pruebas sólidas que respaldan el papel de los sistemas neurotransmisores en la fisiopatología del trastorno (por ejemplo, dopamina, GABA, serotonina, acetilcolina, etc.). Hasta la fecha, se han implicado un mínimo de cinco vías dopaminérgicas: la vía de la dopamina mesolímbica, la vía de la dopamina mesocortical, la vía de la dopamina nigroestriatal, la vía de la dopamina tuberoinfundibular y una quinta vía que inerva el tálamo. El exceso de dopamina en la vía mesolímbica, que se extiende desde el área tegmental ventral hasta las áreas límbicas, puede provocar síntomas positivos de esquizofrenia. En la vía mesocortical, que une el área tegmental ventral y la corteza, los niveles más bajos de dopamina pueden explicar los síntomas negativos y el deterioro cognitivo. Estos hallazgos, entre otros, apoyan la idea de que los síntomas positivos y negativos en la esquizofrenia tienen bases fisiopatológicas distintas (Velligan & Rao, 2023; Stahl, 2013). La evidencia actual también respalda un papel de la disfunción de la dopamina estriatal-asociativa en la esquizofrenia, que podría precipitar los fenotipos cognitivos observados. Esto podría ocurrir debido a cambios directos en las salidas del cuerpo estriatal asociativa o al deterioro de la integración de las entradas corticales durante la toma de decisiones (Conn et al., 2020).

Evidencia adicional implica al neurotransmisor excitador glutamato en la patogénesis de la esquizofrenia. Utilizando modelos preclínicos, se ha observado que la administración de antagonistas del receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA), como la fenciclidina y la ketamina, induce síntomas similares a los del trastorno en cuestión. Un bloqueo de los receptores NMDA produce un aumento de la liberación de glutamato, pero con una reducción concomitante en la tasa de activación de las interneuronas, que están asociadas con una amplia gama de procesos cognitivos, como la memoria de trabajo (Velligan & Rao, 2023).

#### **4. Características clínicas**

Los signos y síntomas de la esquizofrenia se pueden analizar en los dominios descritos en el Cuadro 1 (American Psychiatric Association, 2013; Carpenter et al., 1974). En el 70% de los pacientes los síntomas negativos son los primeros en aparecer, seguidos de las alteraciones cognitivas y posteriormente los síntomas positivos en combinación con cualquiera del resto de los expuestos en este apartado (Bora & Murray, 2014; Carpenter et al., 1974; Correll & Schooler, 2020). Aproximadamente el 5% de los pacientes mueren por suicidio, alrededor del 20% de ellos lo intentan en una o más ocasiones y otro gran porcentaje presenta ideación suicida al interrogatorio (Hor & Taylor, 2010). Un estudio realizado en la Universidad de McGill en Canadá demostró que hasta el 10% de los suicidios cometidos en individuos que viven con patología psiquiátrica padecían esquizofrenia (Arsenault-Lapierre et al., 2004). En algunas ocasiones el comportamiento suicida se genera en respuesta a alucinaciones de tipo comando (American Psychiatric Association, 2013).

**Cuadro 1.** Signos y síntomas de la esquizofrenia.**Síntomas positivos**

Este grupo se caracteriza por la distorsión de la realidad.

- **Alucinaciones.** Es la percepción de una sensación en ausencia de estímulo externo.
  - Las más comunes son las auditivas (40 a 80% de los casos) en forma de voces.
- **Ilusiones.** Son una percepción alterada de un estímulo sensitivo externo real (ej. percibir movimiento en un objeto estacionario).
- **Ideas delirantes.** Son una colección de creencias falsas y fijas que no se atribuyen a la cultura del paciente. Estas son mantenidas por el paciente aunque se le muestre evidencia de su falsedad. Pueden ser bizarras o no bizarras.
  - Se clasifican en ideas de referencia, grandiosidad, erotomaniacas, paranoides, nihilistas.
- **Pensamiento o discurso desorganizado.** Incluyen la ensalada de palabras, discurso tangencial, discurso circunstancial, neologismos, asociaciones laxas, entre otras.
- **Comportamiento motor anormal** (ej. catatonia).

**Síntomas negativos**

Usualmente son los primeros en aparecer. Se caracterizan por disminución o ausencia de procesos mentales normales. Incluyen el afecto plano, anhedonia, apatía, alojía, aislamiento social.

**Síntomas cognitivos**

Las áreas más afectadas son la velocidad del procesamiento mental, atención, memoria de trabajo, aprendizaje y memoria verbal y visual.

**Síntomas ansiosos y anímicos**

Existe tasa más elevada de depresión, ansiedad y suicidio respecto a personas sin el padecimiento.

**Síntomas agresivos**

La gran mayoría no son agresivos, pero pueden presentar problemas relacionados con el control de impulsos, violencia y hostilidad en respuesta a síntomas positivos.

**Otros**

- Alteraciones neurobiológicas.
- Anormalidades metabólicas (ej. Hipertensión arterial, Diabetes Mellitus y dislipidemia).
- Alteraciones del ciclo sueño-vigilia.
- Falta de interés por la convivencia o la comida.
- Fobias específicas.

**5. Historia natural de la enfermedad**

La heterogeneidad de presentación le confiere distintos cursos de la enfermedad, por lo tanto, un desenlace diferente en cada paciente. Los factores más importantes que pueden influenciar la progresión son los antecedentes familiares, las complicaciones perinatales, dismorfias corporales, déficits sociales, motores y cognitivos durante la infancia o adolescencia (Lieberman & First, 2018; Marder & Cannon, 2019).

En el cuadro 2 se describen las fases de la enfermedad desde una perspectiva del desarrollo, clínica y fisiopatológica (Lieberman et. al., 2001).

| Cuadro 2. Fases clínicas y fisiopatológicas de la esquizofrenia. |                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                          |                                                                                                          |
|------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Fase                                                             | Premórbida                                                                                                                                         | Prodrómica                                                                                                                                                                                                                                 | Psicótica                                                                                                | Crónica/residual                                                                                         |
| <b>Etapa de desarrollo</b>                                       | Gestación, infancia, niñez y adolescencia temprana.                                                                                                | Adolescencia y adultez temprana.                                                                                                                                                                                                           | Adolescencia y adultez temprana                                                                          | Adultez, mediana edad y senescencia                                                                      |
| <b>Características clínicas</b>                                  | Anomalías físicas leves, coordinación motora, discapacidad cognitiva leve, déficits sociales.                                                      | Síntomas del estado de ánimo inespecíficos: ansiedad, tristeza, labilidad, irritabilidad; deterioro de la atención y concentración, síntomas psicóticos leves, ideas de referencia, suspicacia, trastornos del sueño, retraimiento social. | Primer episodio psicótico, pueden presentar síntomas negativos, deterioro cognitivo y déficits sociales. | Síntomas negativos severos, deterioro cognitivo, déficits sociales, psicosis (alucinaciones o delirios). |
| <b>Proceso fisiopatológico</b>                                   | Neurodesarrollo: anomalías inductivas, de patrones y sinaptogénicas. Complicaciones del periodo perinatal y traumas de la infancia o adolescencia. | Eventos de maduración: efectos hormonales pospuberales, mielinización, regresión sináptica que interactúan con anomalías del desarrollo para desenmascarar vulnerabilidades de la neuroplasticidad.                                        | Sensibilización endógena del circuito mesolímbico-corticoestriado mediado por dopamina y glutamato.      | Neuroprogresión con neurotoxicidad limitada, pérdida neuronal por apoptosis de células corticoestriadas. |
| <b>Características</b>                                           |                                                                                                                                                    | Duración promedio de 2-5 años, deterioro funcional notable.                                                                                                                                                                                | El inicio puede ser insidioso o abrupto                                                                  |                                                                                                          |

## 6. Diagnóstico

El diagnóstico de esquizofrenia es meramente clínico según los criterios del DSM 5-TR (cuadro 3). A la fecha, no se ha demostrado que un signo o síntoma sea patognomónico de la enfermedad. El médico se puede apoyar de exámenes paraclínicos con el fin de descartar otras patologías que expliquen los síntomas (ver diagnósticos diferenciales en el cuadro 4).

**Cuadro 3. Criterios diagnósticos Esquizofrenia.**

- **A. Síntomas característicos:** Dos (o más) de los siguientes, cada uno de ellos presente durante una parte significativa de un periodo de 1 mes (o menos si ha sido tratado con éxito). Al menos uno de ellos ha de ser (1), (2) o (3):

  1. ideas delirantes
  2. alucinaciones
  3. lenguaje desorganizado (p. ej., descarrilamiento frecuente o incoherencia)
  4. comportamiento catatónico o gravemente desorganizado
  5. síntomas negativos, por ejemplo aplanamiento afectivo, alolia o abulia

Nota: Sólo se requiere un síntoma del Criterio A si las ideas delirantes son extrañas, o si las ideas delirantes consisten en una voz que comenta continuamente los pensamientos o el comportamiento del sujeto, o si dos o más voces conversan entre ellas.
- **B. Disfunción social/laboral:** Durante una parte significativa del tiempo desde el inicio de la alteración, una o más áreas importantes de actividad, como son el trabajo, las relaciones interpersonales o el cuidado de uno mismo, están claramente por debajo del nivel previo al inicio del trastorno (o, cuando el inicio es en la infancia o adolescencia, fracaso en cuanto a alcanzar el nivel esperable de rendimiento interpersonal, académico o laboral).
- **C. Duración:** Persisten signos continuos de la alteración durante al menos 6 meses. Este período de 6 meses debe incluir al menos 1 mes de síntomas que cumplan el Criterio A (o menos si se ha tratado con éxito) y puede incluir los períodos de síntomas prodrómicos y residuales. Durante estos períodos prodrómicos o residuales, los signos de la alteración pueden manifestarse sólo por síntomas negativos o por dos o más síntomas de la lista del Criterio A, presentes de forma atenuada (p. ej., creencias raras, experiencias perceptivas no habituales).
- **D. Exclusión de los trastornos esquizoafectivo y del estado de ánimo:** El trastorno esquizoafectivo y el trastorno del estado de ánimo con síntomas psicóticos se han descartado debido a: 1) no ha habido ningún episodio depresivo mayor, maníaco o mixto concurrente con los síntomas de la fase activa; o 2) si los episodios de alteración anímica han aparecido durante los síntomas de la fase activa, su duración total ha sido breve en relación con la duración de los períodos activo y residual.
- **E. Exclusión de consumo de sustancias y de enfermedad médica:** El trastorno no es debido a los efectos fisiológicos directos de alguna sustancia (p. ej., una droga de abuso, un medicamento) o de una enfermedad médica.
- **F. Relación con un trastorno generalizado del desarrollo:** Si hay historia de trastorno autista o de otro trastorno generalizado del desarrollo, el diagnóstico adicional de esquizofrenia sólo se realizará si las ideas delirantes o las alucinaciones también se mantienen durante al menos 1 mes (o menos si se han tratado con éxito).

| Cuadro 3. Criterios diagnósticos Esquizofrenia (continuación).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| <b>Especificar si*:</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Primer episodio, actualmente en episodio agudo:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ La primera manifestación del trastorno cumple los criterios definidos de síntoma diagnóstico y tiempo.</li> <li>◦ Un episodio agudo es el período en que se cumplen los criterios sintomáticos.</li> </ul> </li> <li>• <b>Primer episodio, actualmente en remisión parcial:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Es el período durante el cual se mantiene una mejoría después de un episodio anterior y en el que los criterios que definen el trastorno sólo se cumplen parcialmente.</li> </ul> </li> <li>• <b>Primer episodio, actualmente en remisión total:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Es el período después de un episodio anterior durante el cual los síntomas específicos del trastorno NO están presentes.</li> </ul> </li> <li>• <b>Episodios múltiples, actualmente en episodio agudo:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Se pueden determinar después de un mínimo de 2 episodios (es decir, después de un primer episodio, una remisión y un mínimo de una recidiva).</li> </ul> </li> <li>• <b>Episodios múltiples, actualmente en remisión parcial</b></li> <li>• <b>Episodios múltiples, actualmente en remisión total</b></li> <li>• <b>Continuo:</b> Los síntomas que cumplen los criterios de diagnóstico del trastorno:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Están presentes durante la mayor parte del curso de la enfermedad.</li> <li>◦ Los períodos sintomáticos están por debajo del umbral son muy breves en comparación con el curso global.</li> </ul> </li> <li>• <b>No especificado</b></li> <li>• <b>Especificar si: Con catatonía</b></li> </ul> |  |
| <p>*Los siguientes especificadores del curso de la enfermedad sólo se utilizarán después de un año de duración del trastorno y si no están en contradicción con los criterios de evolución diagnósticos.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |  |
| <b>Especificar gravedad actual:</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Evaluación cuantitativa de los síntomas primarios de psicosis:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Ideas delirantes, alucinaciones, habla desorganizada, comportamiento psicomotor anormal y síntomas negativos.</li> </ul> </li> <li>• Cada uno de estos síntomas se puede clasificar por su gravedad actual (máxima gravedad en los últimos 7 días) sobre una escala de 5 puntos de 0 (ausente) a 4 (presente y grave).</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |  |

| Cuadro 4. Diagnósticos diferenciales esquizofrenia.                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Trastorno esquizofreniforme                                                              | Trastornos delirantes                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Trastorno psicótico breve                                                                | Discapacidad intelectual                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Trastorno bipolar                                                                        | Trastorno esquizoafectivo                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Trastorno depresivo mayor con características psicóticas                                 | Trastorno obsesivo-compulsivo y trastorno dismórfico corporal                                                                                                                                                                                                                                             |
| Trastorno facticio y simulación                                                          | Trastorno de estrés postraumático                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Trastornos de la personalidad: trastornos esquizotípico, esquizoide, límite y paranoide. | Trastornos psicóticos inducidos por consumo de sustancias                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Otro trastorno psicótico especificado o no especificado                                  | Trastornos generalizados del desarrollo: trastorno autista                                                                                                                                                                                                                                                |
| Delirium o con trastorno neurocognitivo mayor o leve                                     | Otros trastornos médicos: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Infecciones del sistema nervioso central</li> <li>• Trastornos vasculares</li> <li>• Crisis parciales complejas</li> <li>• Enfermedades degenerativas</li> <li>• Enfermedades metabólicas</li> <li>• Enfermedades genéticas</li> </ul> |

## 7. Tratamiento

Se recomienda un tratamiento sintomático inicial con antipsicóticos en el contexto de un primer episodio psicótico, aunque el trastorno psiquiátrico o la afección médica subyacente no se haya establecido. (Stroup & Marder, 2023; Remington et al., 2017).

Los síntomas depresivos que ocurren en un episodio psicótico agudo no deben ser tratados con antidepresivos de primera instancia; su uso debe ser reservado como tratamiento aditivo en pacientes cuando: cumplen criterios para trastorno depresivo mayor (TDM), los síntomas son severos y clínicamente significativos, causan malestar significativo o interfieren

con el funcionamiento de este (Hasan et al., 2015). Existe evidencia limitada del uso de antidepresivos tricíclicos, inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS) o inhibidores de la recaptura duales para pacientes con criterios de TDM con esquizofrenia. Igualmente, existen interacciones farmacocinéticas como el incremento de los niveles plasmáticos de antipsicóticos con los ISRS por su inhibición del citocromo P450 (Hasan et al., 2015).

Es importante valorar el riesgo suicida del paciente, el cual se encuentra incrementado de 2 a 5 veces más en la población con esquizofrenia; el tratamiento somático de la psicosis y depresión mediante antipsicóticos ya sean de primera o segunda generación ha demostrado ser efectivo en reducir el riesgo de suicidio. En pacientes con ideación suicida persistente, a pesar del uso de antipsicóticos, se recomienda el inicio de clozapina (Stroup & Marder, 2023; Hasan et al., 2015).

### 7.1 Respuesta terapéutica

Durante las primeras 2 a 4 semanas se mostrará la respuesta inicial, siendo más rápida en las primeras dosis. Si bien, la resolución de los síntomas empieza los días posteriores al haber alcanzado la dosis efectiva, puede tomar de 4 a 6 semanas para una resolución completa.

Se debe continuar la terapia antipsicótica después de la recuperación de un episodio psicótico agudo por al menos 2 a 3 años (Stroup & Marder, 2023). Si el paciente tiene una buena tolerancia al antipsicótico y tiene una mejoría clínica notable, se continuará con el mismo medicamento. Los pacientes pueden tener una respuesta completa al tratamiento farmacológico pero una reaparición intermitente de los síntomas (recurrencia), en cambio, pueden tener una mejoría de estos, pero presentar síntomas residuales persistentes (respuesta parcial). En estos pacientes se debe evaluar la adherencia al tratamiento y si la dosis antipsicótica se encuentra dentro del rango terapéutico. En el caso de dosis subóptimas, se ajusta aumentando la dosis hasta que el paciente responda, se alcance el rango terapéutico o se limite el aumento por efectos secundarios del mismo (Stroup & Marder, 2023).

### 7.2 Esquizofrenia resistente al tratamiento

Cuando los síntomas son molestos para los pacientes a pesar de tener la medicación antipsicótica en rangos terapéuticos y con una duración del tratamiento de 6 semanas, se recomienda cambiar de antipsicótico. En pacientes con síntomas crónicos, persistentes y sin remisión a pesar de 2 o más ensayos con antipsicóticos estándar se recomienda el uso de clozapina. La combinación de antipsicóticos se reserva solo para pacientes que no han alcanzado dosis terapéutica con el uso de clozapina (Stroup & Marder, 2023).

### 7.3 Selección de antipsicótico y monitoreo

La elección del fármaco antipsicótico dependerá de la presentación clínica del paciente, los efectos secundarios y de las presentaciones disponibles del mismo.

Todos los pacientes en tratamiento antipsicótico deben ser monitorizados por la posible presentación de efectos secundarios (NICE, 2014; Stroup & Marder, 2023):

- Metabólicos (ganancia de peso y diabetes)
- Extrapiramidales (acatisia, discinesia o distonía)
- Cardiovasculares (prolongación del intervalo QT)
- Hormonales (hiperprolactinemia)
- Otros (síndrome neuroléptico maligno, anticolinérgicos, sedación, agranulocitosis, entre otros).

El manejo que recomienda la American Psychiatric Association (APA) para algunos de estos es (APA, 2021):

- Pacientes con distonía asociada a tratamiento antipsicótico: utilizar fármacos anticolinérgicos.
- Pacientes con parkinsonismo asociado al tratamiento antipsicótico: disminuir la dosis, cambiar de antipsicótico o utilizar fármacos anticolinérgicos.
- Pacientes con acatisia asociada a tratamiento antipsicótico: disminuir la dosis, cambiar de antipsicótico, añadir una benzodiazepina o bloqueador beta adrenérgico.

- Pacientes con discinesia tardía asociada al tratamiento antipsicótico: utilizar un inhibidor reversible del transportador vesicular de monoaminas 2 (iVMAT2).

#### 7.4 Adherencia al tratamiento

La opción de administración oral debe ser ofrecida a los pacientes de primera intención. Históricamente, los inyectables de acción prolongada (IAP) se reservaban para pacientes que no se apegan al tratamiento. Estos se administran cada 2 a 12 semanas y algunas opciones incluyen la risperidona y paliperidona (Remington, 2017). Los AIP superan a las presentaciones orales en prevención de hospitalizaciones y reducir el número de éstas (Patel et al., 2014).

#### 7.5 Consideraciones especiales del tratamiento

- La hospitalización psiquiátrica debe considerarse cuando el paciente tiene alto riesgo de suicidio, está en riesgo de hacerse daño a sí mismo o a otros (Hasan et al., 2017; Stroup & Marder, 2023).
- No se recomienda un segundo antipsicótico en pacientes con una respuesta subóptima al fármaco inicial (Stroup & Marder, 2023).
- Las dosis por encima del rango terapéutico deben limitarse a uso por 3 meses a menos que exista evidencia de beneficio (Stroup & Marder, 2023).
- En pacientes con múltiples episodios de psicosis se indica mantener antipsicóticos indefinidamente (Stroup & Marder, 2023).
- Existe alto riesgo de recaída al retirar el medicamento antipsicótico en los siguientes 1 a 2 años, por lo cual, se recomienda monitorizar el riesgo de esta durante los siguientes 2 años (NICE, 2014).
- Se recomienda monitorización estrecha:
  - El alta del hospital implica una fase crítica para suicidio (Hasan et al., 2015).
  - Posterior a un primer episodio de psicosis los pacientes presentar una alta tasa de recurrencia después de la interrupción del medicamento (Stroup & Marder, 2023).

### **8. Alternativas y novedades en el tratamiento**

Se considera que alrededor del 30% de los casos son resistentes al tratamiento convencional descrito en el apartado anterior. Además, hasta el 90% experimentarán una recaída en cualquier punto del curso de la enfermedad y de estos, la mayoría de las causas será debido a una falta de adherencia (Fellner, C., 2017). A continuación, se exponen algunos de los enfoques terapéuticos más innovadores.

#### 8.1 Tratamiento no farmacológico

Se han propuesto nuevas terapias que pueden usarse de manera coadyuvante al esquema terapéutico tradicional. Una de ellas es la musicoterapia, que es un enfoque terapéutico que utiliza la interacción musical como medio de comunicación y expresión. El objetivo de la terapia es ayudar a las personas a mejorar sus competencias emocionales y relacionales, y abordar problemas que tal vez no puedan resolver utilizando solamente palabras. La terapia incluye modalidades "activas" y "receptivas", donde los pacientes juegan o cantan (desde la improvisación libre hasta la reproducción de canciones), o en su defecto escuchan música; la mayoría de los modelos utilizan una combinación de ambos. La investigación existente sobre la comunicación entre padres e hijos a menudo se cita como justificación para utilizar la musicoterapia, ya que la comunicación más temprana que desarrollan los humanos tiene muchas cualidades "musicales". De manera más pragmática, los informes clínicos han sugerido que la musicoterapia puede tener cualidades únicas de motivación, construcción de relaciones y expresión emocional que pueden ayudar incluso a aquellos que no se benefician de la terapia verbal (Geretsegger et al., 2017).



Un metaanálisis encontró que pacientes con esquizofrenia que participaron en musicoterapia demostraron una mejora en síntomas en general, síntomas negativos, síntomas de depresión y calidad de vida en comparación con el grupo de control; pero la musicoterapia no mejoró significativamente los síntomas positivos. Se concluye entonces que se necesitan ensayos clínicos de mejor calidad, así como un seguimiento a largo plazo, para dilucidar completamente la eficacia de la musicoterapia adjunta para pacientes con esquizofrenia (Jia et al., 2020).

La yogaterapia también puede controlar los síntomas de la esquizofrenia, a menudo en combinación con medicamentos farmacológicos. Como la musicoterapia, se ha encontrado una mejoría particular con los síntomas negativos (aunque también mejoran los síntomas positivos). Asimismo, la terapia con yoga ayuda a prevenir el aumento de peso debido a la administración de medicamentos antipsicóticos, además de ayudar con las disfunciones endocrinológicas y menstruales secundarias a fármacos. La explicación más probable de la eficacia de la terapia del yoga es la producción de oxitocina en el cuerpo, que se ha observado que mejora los síntomas de esquizofrenia en pacientes que se les fue aplicada esta hormona en conjunto con terapia farmacológica (Feifel, 2011; Ganguly et al., 2018).

La Terapia de Aceptación y Compromiso (ACT, por sus siglas en inglés) es una intervención cognitivo-conductual de “tercera ola” que emplea estrategias innovadoras basadas en seis principios básicos: aceptación, contacto con el momento presente, defusión, yo como contexto, acción comprometida y vida basada en valores. Ha demostrado eficacia inicial en ensayos controlados aleatorios para mejorar los síntomas agudos y posteriores al alta en pacientes con psicosis (Gaudiano et al., 2017. Wakefield et al., 2018). En otras palabras, el enfoque para la funcionalidad en los trastornos psicóticos es la relación y percepción que los individuos tienen con sus síntomas, más que la presencia o ausencia de estos; la relación disfuncional y de inflexibilidad psicológica de los pacientes con síntomas psicóticos puede estar asociada con la aparición de conductas de evitación y disminución de la funcionalidad. Varios estudios han determinado la eficacia de la ACT para controlar los síntomas psicóticos, reducir la evitación experiencial y mejorar la calidad de vida en pacientes diagnosticados con trastornos psicóticos (Burhan, H. & Karadere, E., 2021). Un análisis sistemático concluyó que la ACT puede ayudar a reducir las tasas de re-hospitalización, tiene un impacto en reducir la inflexibilidad psicológica, y es beneficiosa para las personas con un primer episodio o una psicosis duradera. Sin embargo, comentan que es necesario tomar los hallazgos actuales con cautela debido a las críticas metodológicas y al potencial de sesgo en algunos estudios y que se necesitan ensayos controlados aleatorios más grandes para darle a esta área de investigación una base de evidencia más sólida (Wakefield et al., 2018).

## 8.2 Tratamiento farmacológico

### 8.2.1 Antagonistas del receptor NMDA

Una de las dianas terapéuticas más novedosas son los receptores de NMDA. Las neuronas glutamatérgicas se encuentran abundantemente en la corteza prefrontal de los humanos y son moduladas por interneuronas GABAérgicas que actúan a través de los receptores antes citados (Koola et al., 2014). Múltiples estudios sugieren que la memantina (un antagonista no competitivo parcial de receptores de NMDA) pueden mejorar los síntomas de esquizofrenia debido a que bloquean mejor los receptores extra-sinápticos de NMDA que los sinápticos (Lopes et al., 2013).

Un estudio evaluó el uso de memantina junto con risperidona contra placebo en 46 hombres jóvenes con esquizofrenia durante 12 semanas. En este no se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos en cuanto a la reducción de los síntomas positivos, pero sí se redujo la severidad de los síntomas cognitivos y negativos en el grupo de intervención (Mazinani et al., 2017). Otro estudio evaluó la eficacia de la memantina más otro antipsicótico contra solamente usar antipsicótico durante 8 semanas medido con la Escala para el Síndrome Positivo y Negativo de la Esquizofrenia (PANSS, por sus siglas en inglés) y la Escala de Evaluación Breve de la Cognición (BACS). Este estudio demostró una mejoría significativa en la memoria verbal, memoria de trabajo y fluidez verbal en el grupo de la memantina (Hassanpour et al., 2019). Por otro lado, existe evidencia creciente de que la combinación de

galantamina-memantina mejora los síntomas positivos, cognitivos y negativos de la esquizofrenia con un mejor perfil de seguridad (Koola, 2018).

A partir del conocimiento del rol del NMDA en la plasticidad neuronal y los procesos biológicos de la memoria se ha estado investigando un agonista del receptor de NMDA en el sitio de unión a glicina conocido como D-serina. La D-serina demostró, en resultados preliminares, una mejoría en la memoria y la neuro plasticidad en los pacientes con esquizofrenia (Fujita et al., 2016). Además, si esta sustancia se combina con varias sesiones de TCC, el resultado es mejor debido al efecto sinérgico de ambos, sobre todo en los síntomas negativos. También se ha observado que su administración en las etapas tempranas de la psicosis es útil en la prevención de los síntomas negativos en la descendencia de la madre afectada (Ventriglio et al., 2021). En contraste, la Sarcosina (un inhibidor del transportador tipo 1 de glicina) junto con los antipsicóticos típicos y atípicos mostraron ser efectivos tanto en síntomas positivos como negativos de la esquizofrenia (Lane et al., 2008). Incluso, esta sustancia parece ser más efectiva que la D-serina como terapia adjunta a los fármacos de primera línea (Fujita et al., 2016). Lamentablemente aún no existen resultados concluyentes para su recomendación segura (Ventriglio et al., 2021).

### 8.2.2 Agonistas del receptor de serotonina

También el receptor de serotonina ha sido de gran interés científico en los últimos años, sobre todo el receptor 5-HT<sub>2C</sub> debido a que se expresa en el hipocampo, núcleo olfatorio anterior, sustancia nigra, amígdala, entre otras regiones del cerebro (Stahl, 2013). Se ha demostrado que un incremento en los receptores D<sub>2</sub> de dopamina conlleva a la expresión de los receptores de serotonina concomitantemente.

Por lo anterior, los agonistas del receptor 5-HT<sub>2C</sub> (como la vabicaserina) son agentes prometedores en el manejo de las psicosis. Un estudio fase 2 demostró que la aplicación de vabicaserina mejoraba significativamente los síntomas negativos y positivos a través de la PANSS e incluso en la Escala de Impresión Clínica Global (EICG) y sin efectos adversos serios relacionados a su uso (J. H. Q. Shen et al., 2014). Ahora bien, la lorcaserina (otro agonista selectivo del receptor 5-HT<sub>2C</sub>) comparte este efecto, pero se asocia a disminución del peso debido a su acción en los receptores de Proopiomelanocortina (POMC) en el hipotálamo (Smith et al., 2010). Se necesita una evidencia más sólida para poder usarse junto con los antipsicóticos desde el inicio de la enfermedad.

### 8.2.3 Agonistas del receptor colinérgico

Varias líneas de evidencia han establecido que las personas que viven con esquizofrenia poseen una disfunción del sistema colinérgico (Beck et al., 2015). Tales pacientes utilizan recreativamente el tabaco hasta en un 60 a 80% de los casos. Se han formulado teorías del efecto del mismo para disminuir el cuadro psicótico, sin embargo, en la actualidad no está recomendado como un método terapéutico debido a que puede generar resistencia al tratamiento, adicciones y aumento del riesgo cardiovascular (De Leon & Diaz, 2005; Dickerson et al., 1999). En los últimos años los científicos han dirigido su atención a los receptores nicotínicos  $\alpha 7$  y los muscarínicos M<sub>1</sub>/M<sub>4</sub> como dianas terapéuticas. A la fecha, los agonistas de los receptores nicotínicos  $\alpha 7$  se han evaluado en pocos estudios, mismos que lamentablemente no han mostrado efectos beneficiosos contundentes (Zhu et al., 2022).

La Xanomelina (un agonista de los receptores muscarínicos M<sub>1</sub>/M<sub>4</sub>) mostró ser eficaz en modelos animales (Jones et al., 2005; Shannon et al., 2000) e incluso en humanos con Enfermedad de Alzheimer (EA), pero la monoterapia conllevó a efectos adversos serios (Bodick et al., 1997). Debido a lo anterior, se ha combinado la xanomelina con el cloruro de trospio (un antagonista de receptores muscarínicos). En un estudio clínico fase 2, este compuesto demostró tener una eficacia antipsicótica superior al placebo con un perfil de seguridad prometedor (Brannan et al., 2021). Sin embargo, se requiere más investigación del compuesto para ser recomendado de rutina en pacientes con esquizofrenia resistente a tratamiento.

#### 8.2.4 Fármacos antiinflamatorios

Algunos metaanálisis han demostrado un aumento de citocinas proinflamatorias en cerebros de pacientes con esquizofrenia sobre todo en las etapas tempranas (Miller et al., 2011). Se ha estipulado que los fármacos antiinflamatorios pueden mejorar el curso clínico de los pacientes resistentes al tratamiento (Mondelli et al., 2015).

##### Minociclina

Algunas investigaciones sugieren la utilidad de la minociclina (una tetraciclina de amplio espectro con propiedades neuro protectoras y antiinflamatorias) en los síntomas negativos de la esquizofrenia. Por ejemplo, un estudio doble ciego demostró una mejoría en los síntomas cognitivos, síntomas negativos, memoria de trabajo y espacial (Levkovitz et al., 2010). Esto concuerda con otro estudio que combinó a la minociclina con antipsicóticos de segunda generación. Se demostró una mejoría de los síntomas negativos, pero no mejoró la cognición (Chaudhry et al., 2012; Xiang et al., 2017).

##### Celecoxib

Se ha teorizado que los inhibidores de la ciclooxigenasa 2 (COX 2), al reducir la producción de citocinas proinflamatorias, son capaces de prevenir la recurrencia de los episodios psicóticos de la esquizofrenia cuando se utilizan desde el primero de ellos (Akhondzadeh et al., 2007). Un metaanálisis que estudió el efecto de añadir celecoxib (400 mg al día) a risperidona, clozapina y olanzapina concluyó que la terapia adjunta no superó al placebo en la mejoría de los síntomas psicóticos, pero sí lo hizo en los pacientes que cursaban su primer episodio psicótico (Zheng et al., 2017). Este hallazgo se confirmó por otro metaanálisis reciente que se enfocó en los pacientes que experimentaron el primer episodio psicótico en lugar de los que ya tenían más de un episodio previo (Marini et al., 2016). Estos protocolos sugieren el uso fuera de las guías de 400 mg de celecoxib en los primeros 2 años de la patología (Sommer et al., 2012).

##### N-acetil cisteína (NAC)

El estrés oxidativo genera una secreción de citocinas proinflamatorias y daño neuronal, suceso que conlleva a un empeoramiento de los trastornos psicóticos (Lin & Ottenhoff, 2008). Un estudio demostró que la NAC (un precursor del glutatión con propiedades antioxidantes y antiinflamatorias) posee un efecto beneficioso en la esquizofrenia (Sommer et al., 2013). En el año 2018 se realizó otro estudio que comparó el uso de NAC con el placebo y encontró una mejoría significativa medida con el PANSS en pacientes crónicos, sobre todo en las áreas de síntomas positivos y negativos (Lin & Ottenhoff, 2008).

##### Estatinas

Se ha demostrado que las estatinas, además de su capacidad para reducir el riesgo cardiovascular, contienen efectos antiinflamatorios a través de la inhibición de varias acciones proinflamatorias en las células endoteliales y linfocitos T (Bu et al., 2011). En un metaanálisis de 6 estudios se evaluó su uso para esquizofrenia, donde fue superior al placebo en la mejoría de los síntomas positivos y negativos medidos por el PANSS. Actualmente, su uso está recomendado para disminuir el riesgo cardiovascular de base en pacientes con esquizofrenia (H. Shen et al., 2018).

##### Eritropoyetina (EPO)

La EPO tiene efectos beneficiosos para las neuronas a través de vías antiapoptóticas, antiinflamatorias, antioxidantes y sinaptogénicas (Sirén et al., 2019). Un estudio clínico doble ciego que estudió los efectos de la administración intravenosa semanal de EPO recombinante humana en altas dosis probó ser muy efectivo en los síntomas cognitivos (Ehrenreich et al., 2007). Además, otro estudio sugiere que esta sustancia está asociada a un retraso en la progresión de la pérdida de sustancia gris cortical y neuroprotección en pacientes con esquizofrenia, trastorno bipolar y trastorno depresivo mayor (Li et al., 2018). En pacientes seleccionados, el uso de EPO se puede recomendar como terapia adyuvante fuera de las guías, sin embargo, se requiere evidencia más sólida que soporte esta teoría.

### 8.2.5 Agonista del receptor asociado a trazas de aminos 1 (TAAR1)

Los medicamentos de primera línea no logran reducir completamente el deterioro cognitivo que se asocia a la esquizofrenia. Debido a que los antipsicóticos que generalmente funcionan en el receptor D2 de dopamina y en el 5-HT<sub>2A</sub> de serotonina producen efectos adversos que disminuyen el apego al tratamiento, en los últimos años se ha intensificado la investigación en pro de terapias con menos efectos secundarios (Goff, 2020).

Se ha descrito que el TAAR1 es capaz de modular la transmisión de serotonina, dopamina y glutamato en el cerebro y posee otras funciones inmunes importantes (Gainetdinov et al., 2018). Derivado de esta descripción, en un modelo animal se demostró que una molécula agonista del TAAR1 mejoró la función cognitiva, las alteraciones de la conducta, los síntomas negativos y la psicosis, además de disminuir la sensación de fatiga y lentitud funcional (Revel et al., 2013). Sin embargo, se requiere evidencia más sólida y contundente para ser considerada su administración.

### 8.2.6 Sistema transdérmico de Asenapina

En octubre de 2019 se aprobó el uso del único medicamento transdérmico útil para esquizofrenia: la asenapina. Un estudio que contempló la administración de 3.8 mg al día de asenapina vía sublingual contra vía transdérmica durante 6 semanas demostró que la administración transdérmica fue superior al placebo en la mejoría en el puntaje del PANSS (Citrome et al., 2019). Aunque este medicamento tiene un perfil de seguridad muy adecuado, aún no se ha confirmado una fecha de lanzamiento al mercado mundial.

### 8.2.7 Terapias inmunomoduladoras

En el primer episodio psicótico, las personas que viven con esquizofrenia presentan niveles elevados de IL-6, entre otras citocinas (Miller et al., 2011; Uptegrove et al., 2014). A partir de esta premisa, un estudio pequeño probó el efecto de Tocilizumab (un anticuerpo monoclonal dirigido contra IL-6) mediante 2 infusiones en 5 pacientes (Miller et al., 2011), el mismo demostró una mejoría significativa en la cognición evidenciado por puntajes más altos en la fluencia verbal y en la velocidad de procesamiento mental. Una investigación más reciente que sometió a 36 pacientes aleatorizado con esquizofrenia a una terapia mensual de infusión de Tocilizumab durante 3 meses encontró que no existe impacto verdadero en los síntomas de la enfermedad (Girgis et al., 2018). Por ello, aún no hay consenso que indique el uso seguro del compuesto actualmente.

## **9. Futuras direcciones en la terapia de la esquizofrenia**

La resistencia al tratamiento de la esquizofrenia es un concepto complejo que representa un reto en el mundo médico. Actualmente, múltiples fármacos (como los que se mencionan a continuación) están en desarrollo, pero en resultados preliminares han mostrado ser prometedores.

La vabicaserina, previamente mencionado, demostró certeza en la teoría de que la activación de los receptores de serotonina son dianas novedosas para el tratamiento de la esquizofrenia. Actualmente se están desarrollando estudios clínicos fase 3 acerca del funcionamiento de la pimavaserina (que también actúa vía receptor de serotonina) y su utilidad en mejorar los síntomas psicóticos como parte de la réplica del estudio ENHANCE-1 (Abbs et al., 2020). Se requiere mayor evidencia de su funcionamiento en humanos para que puedan ser aprobados.

Derivado de las alteraciones en la vía del GABA anteriormente descrita, se están llevando a cabo múltiples investigaciones de un modulador alostérico selectivo en los dominios  $\alpha/3$  del receptor de GABA denominado MK0777 (Buchanan et al., 2011). Esta molécula no ha tenido resultados concluyentes por el momento.

Un integrante de los fármacos neurotrópicos utilizados en la actualidad es la olanzapina. Sin embargo, se ha estado estudiando si el compuesto olanzapina/samidorfano (un antagonista del receptor  $\mu$  opioide) logra reducir los efectos adversos asociados a la olanzapina en monoterapia en pacientes con esquizofrenia con un perfil de alto riesgo de presentar efectos

adversos a los antipsicóticos (Sun et al., 2018). Al día no existen resultados concluyentes de esta investigación.

De la teoría expuesta en apartados previos de los receptores D1 y D2 de dopamina emerge un estudio clínico fase 3 de la molécula Lu AF35700 para la esquizofrenia resistente a tratamiento. Este medicamento se considera un antagonista de los receptores citados y aún no ha demostrado ser superior al placebo (Kane et al. 2022).

Otro fármaco que se investiga continuamente es la oxitocina. En varios estudios clínicos pequeños, el uso intranasal de esta ha demostrado ser efectivo en reducir síntomas negativos y positivos medidos con el PANSS y el CGI comparado con placebo (Feifel et al., 2010, 2012). En esta misma línea, otro estudio doble ciego también concluyó que la oxitocina intranasal mejoró el funcionamiento social y cognitivo, así como los síntomas psicóticos (Pedersen et al., 2011). Una investigación más reciente demostró que la oxitocina mejoró el reconocimiento de las emociones sin impactar negativamente en la tolerancia al medicamento (Averbeck et al., 2012). Aunque son resultados esperanzadores, continúa siendo poco claro si este fármaco puede ser administrado en diversos perfiles de pacientes.

La terapia reguladora de los componentes del sistema de complemento podrían ser una diana terapéutica importante debido a su rol en la patogénesis del trastorno. El eculizumab (un anticuerpo monoclonal dirigido a C5) y los inhibidores de C3, C1 (conestat alfa) son ejemplos de compuestos que están siendo desarrollados, sin embargo, en resultados preliminares han mostrado utilidad en la disminución del proceso inflamatorio cerebral (Harris, 2018).

Se ha expuesto que los pacientes con esquizofrenia muestran menos interneuronas en el hipocampo. Las células madre podrían estimular la formación y diferenciación de interneuronas y así solventar esta alteración (Larijani et al., 2021). Estudios muy recientes han expuesto que las células madre aún no demuestran utilidad en la esquizofrenia no respondedora a terapia convencional, pero resultados preliminares parecen prometedores. Además, para los casos con síntomas negativos y cognitivos residuales de la esquizofrenia, se están estudiando terapias muy novedosas como la roluperidona (MIN-101), enceniclina (EVP-6124), erteberel (LY500307) AK-831, AVN-211, benzoato de sodio, ADX- 71149, eltoprazina, estefolidina, y GTS-21 (Davidson et al., 2017; Keefe et al., 2018). También, algunos neuro esteroides, transportadores de cloro o la estimulación magnética transcranial podrían resultar atractivos para los casos refractarios (Oberman et al., 2014).

A pesar de estos avances prometedores, se destaca la necesidad de más investigaciones y evidencia sólida antes de integrar estas terapias de manera generalizada en el tratamiento de la esquizofrenia, aunque si ofrecen la esperanza del desarrollo de tratamientos más efectivos y personalizados en el futuro. La complejidad de la enfermedad requiere un enfoque integral y personalizado para mejorar la calidad de vida de los pacientes.

## Referencias

- Abbs, B., Bugarski-Kirola, D., Liu, I.-Y. (C.), Darwish, M., & Stankovic, S. (2020). High adherence to current antipsychotic and adjunctive pimavanserin in the ENHANCE study, a Phase 3 trial to evaluate the treatment of schizophrenia in patients with an inadequate response to antipsychotic treatment. Acadia Pharmaceuticals Inc.
- Adamu, M. J., Qiang, L., Nyatega, C. O., Younis, A., Kawuwa, H. B., Jabire, A. H., & Saminu, S. (2023). Unraveling the pathophysiology of schizophrenia: insights from structural magnetic resonance imaging studies. *Frontiers in Psychiatry*, 14. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2023.1188603>
- Akhondzadeh, S., Tabatabaee, M., Amini, H., Ahmadi Abhari, S. A., Abbasi, S. H., & Behnam, B. (2007). Celecoxib as adjunctive therapy in schizophrenia: A double-blind, randomized and placebo-controlled trial. *Schizophrenia Research*, 90(1–3), 179–185. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2006.11.016>
- American Psychiatric Association. (2013). Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.). <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596>
- American Psychiatric Association. (2021). Pharmacotherapy. The American Psychiatric Association practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia / Guideline Writing Group, Systematic Review Group, Committee on Practice Guidelines. (Tercera edición). Washington, DC: American Psychiatric Association.
- Arsenault-Lapierre, G., Kim, C., & Turecki, G. (2004). Psychiatric diagnoses in 3275 suicides: A meta-analysis. En *BMC Psychiatry* (Vol. 4). <https://doi.org/10.1186/1471-244X-4-37>
- Averbeck, B. B., Bobin, T., Evans, S., & Shergill, S. S. (2012). Emotion recognition and oxytocin in patients with schizophrenia. *Psychological Medicine*, 42(2), 259–266. <https://doi.org/10.1017/S0033291711001413>
- Beck, A. K., Baker, A. L., & Todd, J. (2015). Smoking in schizophrenia: Cognitive impact of nicotine and relationship to smoking motivators. *Schizophrenia Research: Cognition*, 2(1), 26–32. <https://doi.org/10.1016/j.scog.2014.12.001>
- Bodick, N. C., Offen, W. W., Levey, A. I., Cutler, N. R., Gauthier, S. G., Satlin, A., Shannon, H. E., Tollefson, G. D., Rasmussen, K., Bymaster, F. P., Hurley, D. J., Potter, W. Z., & Paul, S. M. (1997). Effects of Xanomeline, a Selective Muscarinic Receptor Agonist, on Cognitive Function and Behavioral Symptoms in Alzheimer Disease. En *Arch Neurol* (Vol. 54). <http://archneur.jamanetwork.com/>
- Bora, E., & Murray, R. M. (2014). Meta-analysis of cognitive deficits in ultra-high risk to psychosis and first-episode psychosis: Do the cognitive deficits progress over, or after, the onset of psychosis? *Schizophrenia Bulletin*, 40(4), 744–755. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbt085>
- Brannan, S. K., Sawchak, S., Miller, A. C., Lieberman, J. A., Paul, S. M., & Breier, A. (2021). Muscarinic Cholinergic Receptor Agonist and Peripheral Antagonist for Schizophrenia. *New England Journal of Medicine*, 384(8), 717–726. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2017015>
- Bu, D. X., Griffin, G., & Lichtman, A. H. (2011). Mechanisms for the anti-inflammatory effects of statins. *Current Opinion in Lipidology*, 22(3), 165–170. <https://doi.org/10.1097/MOL.0b013e3283453e41>
- Buchanan, R. W., Keefe, R. S. E., Lieberman, J. A., Barch, D. M., Csernansky, J. G., Goff, D. C., Gold, J. M., Green, M. F., Jarskog, L. F., Javitt, D. C., Kimhy, D., Kraus, M. S., McEvoy, J. P., Mesholam-Gately, R. I., Seidman, L. J., Ball, M. P., McMahon, R. P., Kern, R. S., Robinson, J., & Marder, S. R. (2011). A randomized clinical trial of MK-0777 for the treatment of cognitive impairments in people with schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 69(5), 442–449. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.09.052>
- Burhan, H. Ş., & Karadere, E. (2021). Effectiveness of Acceptance and Commitment Therapy for Patients with Psychosis Being Monitored at a Community Mental Health Center: A Six-Month Follow-up Study. *Alpha Psychiatry*, 22(4), 206–211. <https://doi.org/10.5455/apd.93130>
- Carpenter, W. T., Strauss, J. S., & Bartko, J. J. (s/f). *the diagnosis and understanding of schizophrenia part I. use of signs and symptoms for the identification of schizophrenic patients* (Número 11). <http://schizophreniabulletin.oxfordjournals.org/>
- Chaudhry, I. B., Hallak, J., Husain, N., Minhas, F., Stirling, J., Richardson, P., Dursun, S., Dunn, G., & Deakin, B. (2012). Minocycline benefits negative symptoms in early schizophrenia: A randomised double-blind placebo-controlled clinical trial in patients on standard treatment. *Journal of Psychopharmacology*, 26(9), 1185–1193. <https://doi.org/10.1177/0269881112444941>
- Citrome, L., Zeni, C. M., & Correll, C. U. (2019). Patches: Established and emerging transdermal treatments in psychiatry. En *Journal of Clinical Psychiatry* (Vol. 80, Número 4). Physicians Postgraduate Press Inc. <https://doi.org/10.4088/JCP.18nr12554>
- Conn, K. A., Burne, T. H. J., & Kesby, J. P. (2020). Subcortical Dopamine and Cognition in Schizophrenia: Looking Beyond Psychosis in Pre-clinical Models. En *Frontiers in Neuroscience* (Vol. 14). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fnins.2020.00542>

- Correll, C. U., & Schooler, N. R. (2020). Negative symptoms in schizophrenia: A review and clinical guide for recognition, assessment, and treatment. En *Neuropsychiatric Disease and Treatment* (Vol. 16, pp. 519–534). Dove Medical Press Ltd. <https://doi.org/10.2147/NDT.S225643>
- Davidson, M., Saoud, J., Staner, C., Noel, N., Luthringer, E., Werner, S., Reilly, J., Schaffhauser, J. Y., Rabinowitz, J., Weiser, M., & Luthringer, R. (2017). Efficacy and safety of MIN-101: A 12-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial of a new drug in development for the treatment of negative symptoms in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 174(12), 1195–1202. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2017.17010122>
- De Leon, J., & Diaz, F. J. (2005). A meta-analysis of worldwide studies demonstrates an association between schizophrenia and tobacco smoking behaviors. *Schizophrenia Research*, 76(2–3), 135–157. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2005.02.010>
- Deng, C., & Dean, B. (2013). Mapping the pathophysiology of schizophrenia: Interactions between multiple cellular pathways. En *Frontiers in Cellular Neuroscience* (Vol. 7, Número NOV). Frontiers Research Foundation. <https://doi.org/10.3389/fncel.2013.00238>
- Dickerson, F., Catherine Stallings, M. R., Andrea Origoni, M. E., Crystal Vaughan, B., Sunil Khushalani, M., Schroeder, J., & Yolken, R. H. (1999). Cigarette Smoking Among Persons With Schizophrenia or Bipolar Disorder in Routine Clinical Settings. *Psychiatric Services*, 64, 44–50. <https://doi.org/10.1176/appi>
- Ehrenreich, H., Hinze-Selch, D., Stawicki, S., Aust, C., Knolle-Veentjer, S., Wilms, S., Heinz, G., Erdag, S., Jahn, H., Degner, D., Ritzen, M., Mohr, A., Wagner, M., Schneider, U., Bohn, M., Huber, M., Czernik, A., Pollmächer, T., Maier, W., ... Krampe, H. (2007). Improvement of cognitive functions in chronic schizophrenic patients by recombinant human erythropoietin. *Molecular Psychiatry*, 12(2), 206–220. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001907>
- Farcas, A., Knopik, L., Piccolotto, C., & Iftene, F. (2023). BDNF changes as a result of non-pharmacological interventions in schizophrenia – A scoping review. En *Psychiatry Research Communications* (Vol. 3, Número 2). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.psycom.2023.100127>
- Feifel, D. (2011). Is oxytocin a promising treatment for schizophrenia? En *Expert Review of Neurotherapeutics* (Vol. 11, Número 2, pp. 157–159). <https://doi.org/10.1586/ern.10.199>
- Feifel, D., MacDonald, K., Cobb, P., & Minassian, A. (2012). Adjunctive intranasal oxytocin improves verbal memory in people with schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 139(1–3), 207–210. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2012.05.018>
- Feifel, D., MacDonald, K., Nguyen, A., Cobb, P., Warlan, H., Galangue, B., Minassian, A., Becker, O., Cooper, J., Perry, W., Lefebvre, M., Gonzales, J., & Hadley, A. (2010). Adjunctive intranasal oxytocin reduces symptoms in schizophrenia patients. *Biological Psychiatry*, 68(7), 678–680. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.04.039>
- Fellner, C. (2017). New Schizophrenia Treatments Address Unmet Clinical Needs. *P T*, 42(2), 130-134. PMID: 28163559
- Fujita, Y., Ishima, T., & Hashimoto, K. (2016). Supplementation with D-serine prevents the onset of cognitive deficits in adult offspring after maternal immune activation. *Scientific Reports*, 6. <https://doi.org/10.1038/srep37261>
- Gainetdinov, R. R., Hoener, M. C., & Berry, M. D. (2018). Trace amines and their receptors. *Pharmacological Reviews*, 70(3), 549–620. <https://doi.org/10.1124/pr.117.015305>
- Ganguly, P., Soliman, A., & Moustafa, A. A. (2018). Holistic Management of Schizophrenia Symptoms Using Pharmacological and Non-pharmacological Treatment. En *Frontiers in Public Health* (Vol. 6). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2018.00166>
- Gaudiano, B. A., Davis, C. H., Epstein-Lubow, G., Johnson, J. E., Mueser, K. T., & Miller, I. W. (2017). Acceptance and Commitment Therapy for Inpatients with Psychosis (the REACH Study): Protocol for Treatment Development and Pilot Testing. *Healthcare*, 5(2), 23. <https://doi.org/10.3390/healthcare5020023>
- Geretsegger, M., Mössler, K. A., Bieleninik, L., Chen, X. J., Heldal, T. O., & Gold, C. (2017). Music therapy for people with schizophrenia and schizophrenia-like disorders. En *Cochrane Database of Systematic Reviews* (Vol. 2017, Número 5). John Wiley and Sons Ltd. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004025.pub4>
- Girgis, R. R., Ciarleglio, A., Choo, T., Haynes, G., Bathon, J. M., Cremers, S., Kantrowitz, J. T., Lieberman, J. A., & Brown, A. S. (2018). A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial of Tocilizumab, An Interleukin-6 Receptor Antibody, for Residual Symptoms in Schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, 43(6), 1317–1323. <https://doi.org/10.1038/npp.2017.258>
- Goff, D. C. (2020). Promising Evidence of Antipsychotic Efficacy without Dopamine D2-Receptor Binding. *New England Journal of Medicine*, 382(16), 1555–1556. <https://doi.org/10.1056/nejme2001508>
- Grover, S., Chakrabarti, S., Kulhara, P., & Avasthi, A. (2017). Clinical Practice Guidelines for Management of Schizophrenia. En *Indian Journal of Psychiatry* (Vol. 59, Número 5, pp. S19–S33). Medknow Publications. <https://doi.org/10.4103/0019-5545.196972>

- Harris, C. L. (2018). Expanding horizons in complement drug discovery: challenges and emerging strategies. En *Seminars in Immunopathology* (Vol. 40, Número 1, pp. 125–140). Springer Verlag. <https://doi.org/10.1007/s00281-017-0655-8>
- Hasan, A., Falkai, P., Wobrock, T., Lieberman, J. A., Glenthøj, B., Gattaz, W. F., Thibaut, F., & Möller, H. (2015). World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia Part 3: Update 2015 Management of special circumstances: Depression, Suicidality, substance use disorders and pregnancy and lactation. *p* 16(3), 142-170. <https://doi.org/10.3109/15622975.2015.1009163>
- Hassanpour, F., Zarghami, M., Mouodi, S., Moosazadeh, M., Barzegar, F., Bagheri, M., & Hendouei, N. (2019). Adjunctive Memantine Treatment of Schizophrenia: A Double-Blind, Randomized Placebo-Controlled Study. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 39(6), 634–638. <https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000001115>
- Hor, K., & Taylor, M. (2010). Suicide and schizophrenia: a systematic review of rates and risk factors. En *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)* (Vol. 24, Número 4 Suppl, pp. 81–90). <https://doi.org/10.1177/1359786810385490>
- Jia, R., Liang, D., Yu, J., Lu, G., Wang, Z., Wu, Z., Huang, H., & Chen, C. (2020). The effectiveness of adjunct music therapy for patients with schizophrenia: A meta-analysis. En *Psychiatry Research* (Vol. 293). Elsevier Ireland Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.113464>
- Jones, C. K., Eberle, E. L., Shaw, D. B., McKinzie, D. L., & Shannon, H. E. (2005). Pharmacologic interactions between the muscarinic cholinergic and dopaminergic systems in the modulation of prepulse inhibition in rats. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 312(3), 1055–1063. <https://doi.org/10.1124/jpet.104.075887>
- Kahn, R. S., & Sommer, I. E. (2015). The neurobiology and treatment of first-episode schizophrenia. En *Molecular Psychiatry* (Vol. 20, Número 1, pp. 84–97). Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/mp.2014.66>
- Kane, J. M., Kinon, B. J., Forray, C., Such, P., Mittoux, A., Lemming, O. M., Hertel, P., Howes, O. D., & DayBreak and Debut Study Investigators. (2022). Efficacy and safety of Lu AF35700 in treatment-resistant schizophrenia: A randomized, active-controlled trial with open-label extension. *Schizophrenia Research*, 248, 271-278. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2022.09.012>
- Keefe, R. S. E., Harvey, P. D., Khan, A., Saoud, J. B., Staner, C., Davidson, M., & Luthringer, R. (2018). Cognitive effects of MIN-101 in patients with schizophrenia and negative symptoms: Results from a randomized controlled trial. *Journal of Clinical Psychiatry*, 79(3). <https://doi.org/10.4088/JCP.17m11753>
- Keepers, G. A., Fochtmann, L. J., Anzia, J. M., Benjamin, S., Lyness, J. M., Mojtabai, R., Servis, M., Walaszek, A., Buckley, P., Lenzenweger, M. F., Young, A. S., Degenhardt, A., & Hong, S. H. (2020). The American psychiatric association practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 177(9), 868–872. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2020.177901>
- Koola, M. M. (2018). Potential Role of Antipsychotic-Galantamine-Memantine Combination in the Treatment of Positive, Cognitive, and Negative Symptoms of Schizophrenia. *Complex Psychiatry*, 4(3), 134–148. <https://doi.org/10.1159/000494495>
- Koola, M. M., Buchanan, R. W., Pillai, A., Aitchison, K. J., Weinberger, D. R., Aaronson, S. T., & Dickerson, F. B. (2014). Potential role of the combination of galantamine and memantine to improve cognition in schizophrenia. En *Schizophrenia Research* (Vol. 157, Números 1–3, pp. 84–89). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2014.04.037>
- Kringlen, E. (2000). Twin Studies in Schizophrenia With Special Emphasis on Concordance Figures. En *J. Med. Genet. (Semin. Med. Genet.)* (Vol. 97).
- Lane, H. Y., Liu, Y. C., Huang, C. L., Chang, Y. C., Liau, C. H., Perng, C. H., & Tsai, G. E. (2008). Sarcosine (N-Methylglycine) Treatment for Acute Schizophrenia: A Randomized, Double-Blind Study. *Biological Psychiatry*, 63(1), 9–12. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2007.04.038>
- Larijani, B., Parhizkar Roudsari, P., Hadavandkhani, M., Alavi-Moghadam, S., Rezaei-Tavirani, M., Goodarzi, P., Sayahpour, F. A., Mohamadi-Jahani, F., & Arjmand, B. (2021). Stem cell-based models and therapies: a key approach into schizophrenia treatment. En *Cell and Tissue Banking* (Vol. 22, Número 2, pp. 207–223). Springer Science and Business Media B.V. <https://doi.org/10.1007/s10561-020-09888-3>
- Larson, M. K., Walker, E. F., & Compton, M. T. (2010). Early signs, diagnosis and therapeutics of the prodromal phase of schizophrenia and related psychotic disorders. En *Expert Review of Neurotherapeutics* (Vol. 10, Número 8, pp. 1347–1359). <https://doi.org/10.1586/ern.10.93>
- Levkovitch, Y., Mendlovich, S., Riwkes, S., Braw, Y., Levkovitch-Verbin, H., Gal, G., Fennig, S., Treves, I., & Kron, S. (2010). A double-blind, randomized study of minocycline for the treatment of negative and cognitive symptoms in early-phase schizophrenia. *Journal of Clinical Psychiatry*, 71(2), 138–149. <https://doi.org/10.4088/JCP.08m04666yel>
- Li, X. Bin, Zheng, W., Ning, Y. P., Cai, D. Bin, Yang, X. H., Ungvari, G. S., Ng, C. H., Wang, C. Y., & Xiang, Y. T. (2018). Erythropoietin for Cognitive Deficits Associated with Schizophrenia, Bipolar Disorder, and Major Depression: A Systematic Review. En *Pharmacopsychiatry* (Vol. 51, Número 3, pp. 100–104). Georg Thieme Verlag. <https://doi.org/10.1055/s-0043-114670>



- Lieberman, J. A., et al. (2001). The Early Stages of Schizophrenia: Speculations on Pathogenesis, Pathophysiology, and Therapeutic Approaches. *Society of Biological Psychiatry*. 2001; 50:884–897.
- Lieberman, J. A., & First, M. B. (2018). Psychotic Disorders. *New England Journal of Medicine*, 379(3), 270–280. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1801490>
- Lin, M. Y., & Ottenhoff, T. H. M. (2008). Not to wake a sleeping giant: New insights into host-pathogen interactions identify new targets for vaccination against latent *Mycobacterium tuberculosis* infection. En *Biological Chemistry* (Vol. 389, Número 5, pp. 497–511). <https://doi.org/10.1515/BC.2008.057>
- Lopes, J. P., Tarozzo, G., Reggiani, A., Piomelli, D., & Cavalli, A. (2013). Galantamine potentiates the neuroprotective effect of memantine against NMDA-induced excitotoxicity. *Brain and Behavior*, 3(2), 67–74. <https://doi.org/10.1002/brb3.118>
- Marder, S. R., & Cannon, T. D. (2019a). Schizophrenia. *New England Journal of Medicine*, 381(18), 1753–1761. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1808803>
- Marder, S. R., & Cannon, T. D. (2019b). Schizophrenia. *New England Journal of Medicine*, 381(18), 1753–1761. <https://doi.org/10.1056/nejmra1808803>
- Marini, S., De Berardis, D., Vellante, F., Santacroce, R., Orsolini, L., Valchera, A., Girinelli, G., Carano, A., Fornaro, M., Gambi, F., Martinotti, G., & Di Giannantonio, M. (2016). Celecoxib Adjunctive Treatment to Antipsychotics in Schizophrenia: A Review of Randomized Clinical Add-On Trials. En *Mediators of Inflammation* (Vol. 2016). Hindawi Limited. <https://doi.org/10.1155/2016/3476240>
- Mazinani, R., Nejati, S., & Khodaie-Ardakani, M. R. (2017). Effects of memantine added to risperidone on the symptoms of schizophrenia: A randomized double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Psychiatry Research*, 247, 291–295. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2016.09.028>
- McCutcheon, R. A., Reis Marques, T., & Howes, O. D. (2020). Schizophrenia - An Overview. En *JAMA Psychiatry* (Vol. 77, Número 2, pp. 201–210). American Medical Association. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2019.3360>
- McGrath, J., Saha, S., Chant, D., & Welham, J. (2008). Schizophrenia: A concise overview of incidence, prevalence, and mortality. En *Epidemiologic Reviews* (Vol. 30, Número 1, pp. 67–76). <https://doi.org/10.1093/epirev/mxn001>
- Miller, B. J., Buckley, P., Seabolt, W., Mellor, A., & Kirkpatrick, B. (2011). Meta-analysis of cytokine alterations in schizophrenia: Clinical status and antipsychotic effects. *Biological Psychiatry*, 70(7), 663–671. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.04.013>
- Mondelli, V., Ciufolini, S., Murri, M. B., Bonaccorso, S., Di Forti, M., Giordano, A., Marques, T. R., Zunszain, P. A., Morgan, C., Murray, R. M., Pariante, C. M., & Dazzan, P. (2015). Cortisol and inflammatory biomarkers predict poor treatment response in first episode psychosis. *Schizophrenia Bulletin*, 41(5), 1162–1170. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbv028>
- Mubarik, A., & Tohid, H. (2016). Frontal lobe alterations in schizophrenia: A review. En *Trends in Psychiatry and Psychotherapy* (Vol. 38, Número 4, pp. 198–206). Sociedade de Psiquiatria do Rio Grande do Sul. <https://doi.org/10.1590/2237-6089-2015-0088>
- Nakamura, T., & Takata, A. (2023). The molecular pathology of schizophrenia: an overview of existing knowledge and new directions for future research. En *Molecular Psychiatry* (Vol. 28, Número 5, pp. 1868–1889). Springer Nature. <https://doi.org/10.1038/s41380-023-02005-2>
- NICE. (2014). Psychosis and schizophrenia in adults: prevention and management. National Institute for Health and Care Excellence. Clinical guideline [CG178]. ISBN: 978-1-4731-0428-0. Reino Unido. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg178>
- Oberman, L. M., Pascual-Leone, A., & Rotenberg, A. (2014). Modulation of corticospinal excitability by transcranial magnetic stimulation in children and adolescents with autism spectrum disorder. *Frontiers in Human Neuroscience*, 8(AUG). <https://doi.org/10.3389/fnhum.2014.00627>
- Organización Mundial de la Salud. (2022). Esquizofrenia. Recuperado de <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/schizophrenia>
- Patel, K., Cherian, J., Gohil, K., & Atkinson, D. (2014). Schizophrenia: overview and treatment options. PubMed. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25210417>
- Pedersen, C. A., Gibson, C. M., Rau, S. W., Salimi, K., Smedley, K. L., Casey, R. L., Leserman, J., Jarskog, L. F., & Penn, D. L. (2011). Intranasal oxytocin reduces psychotic symptoms and improves Theory of Mind and social perception in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 132(1), 50–53. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2011.07.027>
- Pocklington, A. J., Rees, E., Walters, J. T. R., Han, J., Kavanagh, D. H., Chambert, K. D., Holmans, P., Moran, J. L., McCarroll, S. A., Kirov, G., O'Donovan, M. C., & Owen, M. J. (2015). Novel Findings from CNVs Implicate Inhibitory and Excitatory Signaling Complexes in Schizophrenia. *Neuron*, 86(5), 1203–1214. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.04.022>

- Remington, G., Addington, D., Honer, W. G., Ismail, Z., Raedler, T. J., & Teehan, M. D. (2017). Guidelines for the Pharmacotherapy of Schizophrenia in Adults. *The Canadian Journal Of Psychiatry*, 62(9), 604-616. <https://doi.org/10.1177/0706743717720448>
- Revel, F. G., Moreau, J. L., Pouzet, B., Mory, R., Bradaia, A., Buchy, D., Metzler, V., Chaboz, S., Groebke Zbinden, K., Galley, G., Norcross, R. D., Tuerck, D., Bruns, A., Morairty, S. R., Kilduff, T. S., Wallace, T. L., Risterucci, C., Wettstein, J. G., & Hoener, M. C. (2013). A new perspective for schizophrenia: TAAR1 agonists reveal antipsychotic- and antidepressant-like activity, improve cognition and control body weight. *Molecular Psychiatry*, 18(5), 543-556. <https://doi.org/10.1038/mp.2012.57>
- Ripke, S., Neale, B. M., Corvin, A., Walters, J. T. R., Farh, K. H., Holmans, P. A., Lee, P., Bulik-Sullivan, B., Collier, D. A., Huang, H., Pers, T. H., Agartz, I., Agerbo, E., Albus, M., Alexander, M., Amin, F., Bacanu, S. A., Begemann, M., Belliveau, R. A., ... O'Donovan, M. C. (2014). Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature*, 511(7510), 421-427. <https://doi.org/10.1038/nature13595>
- Saha, S., Chant, D., Welham, J., & McGrath, J. (2005). A systematic review of the prevalence of schizophrenia. En *PLoS Medicine* (Vol. 2, Número 5, pp. 0413-0433). <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0020141>
- Shannon, H. E., Rasmussen, K., Bymaster, F. P., Hart, J. C., Peters, S. C., Swedberg, M. D. B., Sheardown, M. J., & Fink-Jensen, A. (2000). Xanomeline, an M1/M4 preferring muscarinic cholinergic receptor agonist, produces antipsychotic-like activity in rats and mice. En *Schizophrenia Research* (Vol. 42). [www.elsevier.com/locate/schres](http://www.elsevier.com/locate/schres)
- Shen, H., Li, R., Yan, R., Zhou, X., Feng, X., Zhao, M., & Xiao, H. (2018). Adjunctive therapy with statins in schizophrenia patients: A meta-analysis and implications. *Psychiatry Research*, 262, 84-93. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2018.02.018>
- Shen, J. H. Q., Zhao, Y., Rosenzweig-Lipson, S., Popp, D., Williams, J. B. W., Giller, E., Detke, M. J., & Kane, J. M. (2014). A 6-week randomized, double-blind, placebo-controlled, comparator referenced trial of vabicaserin in acute schizophrenia. *Journal of Psychiatric Research*, 53(1), 14-22. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2014.02.012>
- Sirén, A.-L., Faßhauer, T., Bartels, C., & Ehrenreich, H. (s/f). *Therapeutic Potential of Erythropoietin and its Structural or Functional Variants in the Nervous System*.
- Smith, S. R., Weissman, N. J., Anderson, C. M., Sanchez, M., Chuang, E., Stubbe, S., Bays, H., & Shanahan, W. R. (2010). Multicenter, Placebo-Controlled Trial of Lorcaserin for Weight Management. En *N Engl J Med* (Vol. 363).
- Sommer, I. E., De Witte, L., Begemann, M., & Kahn, R. S. (2012). Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in schizophrenia: Ready for practice or a good start? A meta-analysis. *Journal of Clinical Psychiatry*, 73(4), 414-419. <https://doi.org/10.4088/JCP.10r06823>
- Stahl, S. M. (2013). Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications. Mens Sana Monographs, 8(1), 146-150. DOI: 10.4103/0973-1229.58825. PMID: PMC3043325.
- Stroup, T. S. & Marder, S. (2023). Schizophrenia in adults: Maintenance therapy and sideeffect management. Official reprint from UpToDate. (pp. 1-46): Wolters Kluwer. Disponible en: [https://www.uptodate.com/contents/schizophrenia-in-adults-maintenance-therapy-and-side-effect-management?search=Psychosis%20and%20schizophrenia%20in%20adults&topicRef=130944&source=see\\_link](https://www.uptodate.com/contents/schizophrenia-in-adults-maintenance-therapy-and-side-effect-management?search=Psychosis%20and%20schizophrenia%20in%20adults&topicRef=130944&source=see_link)
- Sun, L., McDonnell, D., & von Moltke, L. (2018). Pharmacokinetics and Short-term Safety of ALKS 3831, a Fixed-dose Combination of Olanzapine and Samidorphan, in Adult Subjects with Schizophrenia. *Clinical Therapeutics*, 40(11), 1845-1854.e2. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2018.09.002>
- Uptegrove, R., Manzanares-Teson, N., & Barnes, N. M. (2014). Cytokine function in medication-naive first episode psychosis: A systematic review and meta-analysis. *Schizophrenia Research*, 155(1-3), 101-108. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2014.03.005>
- Valle, R. (2020). Schizophrenia in ICD-11: Comparison of ICD-10 and DSM-5. En *Revista de Psiquiatria y Salud Mental* (Vol. 13, Número 2, pp. 95-104). Ediciones Doyma, S.L. <https://doi.org/10.1016/j.rpsm.2020.01.001>
- Vaucher, J., Keating, B. J., Lasserre, A. M., Gan, W., Lyall, D. M., Ward, J., Smith, D. J., Pell, J. P., Sattar, N., Paré, G., & Holmes, M. V. (2018). Cannabis use and risk of schizophrenia: A Mendelian randomization study. *Molecular Psychiatry*, 23(5), 1287-1292. <https://doi.org/10.1038/mp.2016.252>
- Velligan, D. I., & Rao, S. (2023). Schizophrenia: Salient Symptoms and Pathophysiology. En *Journal of Clinical Psychiatry* (Vol. 84, Número 1). Physicians Postgraduate Press Inc. <https://doi.org/10.4088/JCP.MS21078COM7>
- Ventriglio, A., Bellomo, A., Ricci, F., Magnifico, G., Rinaldi, A., Borraccino, L., Piccininni, C., Cuoco, F., Gianfelice, G., Fornaro, M., Monache, S. D., & De Berardis, D. (2021). New Pharmacological Targets for the Treatment of Schizophrenia: A Literature Review. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 21(16), 1500-1516. <https://doi.org/10.2174/1568026621666210701103147>
- Vinogradov, S., Fisher, M., Holland, C., Shelly, W., Wolkowitz, O., & Mellon, S. H. (2009). Is Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor a Biomarker for Cognitive Enhancement in Schizophrenia? *Biological Psychiatry*, 66(6), 549-553. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.02.017>

- Wakefield, S., Roebuck, S., Boyden, P. (2018). The evidence base of acceptance and commitment therapy (ACT) in psychosis: A systematic review. *Journal of Contextual Behavioral Science*, 10, 1–13. <https://doi.org/10.1016/j.jcbs.2018.07.001>
- Xiang, Y. Q., Zheng, W., Wang, S. Bin, Yang, X. H., Cai, D. Bin, Ng, C. H., Ungvari, G. S., Kelly, D. L., Xu, W. Y., & Xiang, Y. T. (2017). Adjunctive minocycline for schizophrenia: A meta-analysis of randomized controlled trials. *European Neuropsychopharmacology*, 27(1), 8–18. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2016.11.012>
- Zheng, W., Cai, D. Bin, Yang, X. H., Ungvari, G. S., Ng, C. H., Müller, N., Ning, Y. P., & Xiang, Y. T. (2017). Adjunctive celecoxib for schizophrenia: A meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *Journal of Psychiatric Research*, 92, 139–146. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2017.04.004>
- Zhu, T., Wang, Z., Zhou, C., Fang, X., Huang, C., Xie, C., Ge, H., Yan, Z., Zhang, X., & Chen, J. (2022). Meta-analysis of structural and functional brain abnormalities in schizophrenia with persistent negative symptoms using activation likelihood estimation. En *Frontiers in Psychiatry* (Vol. 13). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.957685>