



ARCHIVES OF EVIDENCE - BASED MEDICINE

AEBMedicine

Biomarcadores de la enfermedad de Alzheimer encontrados en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. **1-7**

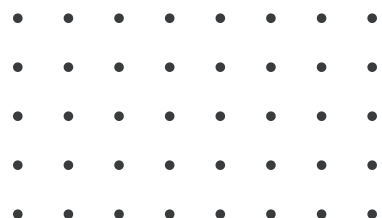
False Hope: A Bioethics Case Study **8-11**

Avances en el manejo del Trastorno Disfórico Premenstrual **12-24**


Trastorno Afectivo Estacional: “Winter Blues” y su Relación con la Glándula Pineal **25-36**


Más allá de lo habitual: Nuevos enfoques en la terapia de la esquizofrenia resistente **37-55**


JULIO-DICIEMBRE
2023





ÍNDICE

-  **Biomarcadores de la enfermedad de Alzheimer encontrados en pacientes con diabetes mellitus tipo 2** **1-7**
Miguel Alejandro Walwyn-Hernández, et al.

-  **False Hope: A Bioethics Case Study** **8-11**
Ariana Marie Martin

-  **Avances en el manejo del Trastorno Disfórico Premenstrual** **12-24**
Jesús Fernando Guzmán Castellanos

-  **Trastorno Afectivo Estacional: “Winter Blues” y su Relación con la Glándula Pineal** **25-36**
Jessica López Espinosa

-  **Más allá de lo habitual: Nuevos enfoques en la terapia de la esquizofrenia resistente** **37-55**
Jesús Fernando Guzmán Castellanos

ARCHIVES OF EVIDENCE-BASED MEDICINE, año 1, No. 2, Julio – Diciembre 2023, es una Publicación semestral editada por José Manuel González Rayas y Marcela Mendoza Sigala, Prolongación Constituyentes #302 Interior 523 Torre 3, Colonia El Jacal, Querétaro, Querétaro, C.P. 76187, Tel. (442) 216-5929, www.aebmedicine.com, eic@aebmedicine.com. Editores responsables: José Manuel González Rayas y Marcela Mendoza Sigala. Reserva de Derechos al Uso Exclusivo No. 04-2023-073112512100-102, ISSN: 2992-7617, ambos otorgados por el Instituto Nacional del Derecho de Autor. Responsable de la última actualización de este Número, José Manuel González Rayas y Marcela Mendoza Sigala, Prolongación Constituyentes #302 Interior 523 Torre 3, Colonia El Jacal, Querétaro, Querétaro, C.P. 76187, fecha de última modificación, 08 de agosto de 2024.



Revisión narrativa de la literatura

Biomarcadores de la enfermedad de Alzheimer encontrados en pacientes con diabetes mellitus tipo 2: correlación entre ambas patologías

Miguel Alejandro Walwyn-Hernández¹, Luis Ignacio Cepeda-Morales^{1*}, Oscar Mateos-Platas¹, Eduardo Cantú-Flores¹

¹ Tecnológico de Monterrey, Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Monterrey, México

* Autor correspondiente: luis.ignacio.cm@hotmail.com

Palabras clave: enfermedad de Alzheimer, diabetes mellitus, biomarcadores, correlación, fisiopatología

Resumen

Introducción: La diabetes mellitus tipo 2 es un problema serio de salud pública que afecta a alrededor de 462 millones de personas. Por otro lado, la enfermedad de Alzheimer es una enfermedad neurodegenerativa progresiva y el tipo de demencia más común. La evidencia sugiere que ambas patologías comparten ciertos mecanismos que pueden verse reflejados en biomarcadores de pacientes con ambas comorbilidades. **Objetivos:** Establecer una semejanza entre los principales biomarcadores encontrados en la enfermedad de Alzheimer con los biomarcadores encontrados en la diabetes mellitus tipo 2 que pudiera indicar una correlación entre ambas enfermedades. **Resultados:** Los biomarcadores estándar utilizados para el diagnóstico de Alzheimer son A β 42, T τ y P τ . Los niveles de proteína S100B sérica son influenciados por factores metabólicos implicados en la diabetes y se ven alterados en pacientes diabéticos que presentan Alzheimer. Se encontró que pacientes con dislipidemias que presentaban Alzheimer tenían depósitos significativamente aumentados de ERC- τ en comparación con pacientes exclusivamente con Alzheimer. De igual forma, se ha evidenciado que los factores IL-6 y TNF- α normalmente asociados a procesos inflamatorios, característicos de la obesidad y diabetes mellitus tipo 2, participan en procesos inflamatorios y neurodegenerativos del sistema nervioso central. Finalmente, la A2M y la APOE elevan el riesgo tanto de Alzheimer como de diabetes. **Conclusiones:** Los marcadores séricos que presentan una posible correlación entre ambas enfermedades son ERC- τ , IL-6, TNF- α , A2M y APOE.

Objetivos

Objetivo general: establecer una semejanza entre los principales biomarcadores encontrados en la enfermedad de Alzheimer con los biomarcadores encontrados en la diabetes mellitus tipo 2 que pudiera indicar una correlación entre ambas enfermedades.

Objetivos específicos:

- Definir a la enfermedad de Alzheimer y a la diabetes mellitus tipo 2, sus principales síndromas y su fisiopatología.
- Definir los biomarcadores típicos encontrados en la enfermedad de Alzheimer.
- Definir los biomarcadores de la enfermedad de Alzheimer que pueden ser encontrados alterados en pacientes diabéticos.
- Analizar los biomarcadores encontrados en busca de similitudes entre ambas patologías.

Cita: Walwyn-Hernández, et al. Biomarcadores de la enfermedad de Alzheimer encontrados en pacientes con diabetes mellitus tipo 2: correlación entre ambas patologías. *AEBMedicine*, 1(2), 1-7.

Recibido: 25/06/2023

Revisado: 26/06/2023

Aceptado: 18/07/2023

Publicado: 22/11/2023



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.v1i2.7879

Introducción

La diabetes mellitus tipo 2 es un problema serio de salud pública cuya incidencia tiende a aumentar con los años, sobre todo en pacientes entre 10 a 19 años, de acuerdo con los Centros de Control y Prevención de Enfermedades [CDC] (2022). De acuerdo con datos provenientes del estudio Global Burden of Disease de 2017, aproximadamente 462 millones de personas padecían de diabetes mellitus tipo 2, representando un 6.28% de la población mundial. Asimismo, se estima que para el 2030 la prevalencia incrementará a 7.079% y para el 2040 a 7.862% (Khan et al., 2019). Por otro lado, la enfermedad de Alzheimer es una enfermedad neurodegenerativa progresiva con una etiología multifactorial compleja. Es el tipo de demencia más común y también tiene una prevalencia que seguirá aumentando durante las próximas décadas (Garre Olmo, 2018).

A pesar de que convencionalmente se pensaba que la diabetes mellitus tipo 2 y la enfermedad de Alzheimer actuaban de forma independiente, distintos estudios han indicado que estas patologías comparten mecanismos fisiopatológicos, haciendo a la diabetes un cofactor, o incluso un predictor, para la progresión del Alzheimer (Jayaraj et al., 2020). Es importante reconocer si esta correlación está presente, para motivar así a las personas a que lleven una vida saludable y activa y se reduzca la incidencia de diabetes en los próximos años.

El presente estudio busca revisar los biomarcadores del Alzheimer presentes en pacientes con diabetes, iniciando desde los estándares ya establecidos para el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer hasta potenciales biomarcadores en investigación.

Diabetes mellitus tipo 2

Definición

La diabetes mellitus tipo 2 es un desorden metabólico crónico caracterizado por una hiperglucemia, o glucosa en sangre alta, persistente. Esta hiperglucemia crónica, en combinación con otros factores, puede generar enfermedades cardiovasculares que atentan contra la vida de los pacientes (Goyal & Jialal, 2023).

Los síntomas principales incluyen poliuria (incremento en la frecuencia de la micción), polidipsia (incremento de la sed), polifagia (incremento del hambre), fatiga e infecciones recurrentes (Goyal & Jialal, 2023).

Patofisiología

Normalmente, los niveles altos de azúcar en la sangre producen una secreción aumentada de insulina desde las células β del páncreas. La insulina aumenta la absorción de glucosa de las células para su almacenaje (Kasper et al., 2015). El sedentarismo, la edad avanzada, el sobrepeso y la obesidad aumentan los niveles de glucosa en sangre, y por ende la insulina. Las cantidades altas de insulina persistentes generan una resistencia a esta hormona, por lo que ya no es tan efectiva. Como compensación, las células β secretan aún más insulina, logrando disminuir los niveles de glucosa circulante. Eventualmente las células se agotan y empiezan a funcionar de manera incorrecta, muriendo en el proceso y provocando la deficiencia de insulina y la hiperglucemia características de la diabetes mellitus tipo 2 (Brunton, 2016; Kahn et al., 2014).

Enfermedad de Alzheimer

Definición

La EA es una enfermedad neurodegenerativa crónica y la causa más común de demencia (Grossman et al., 2006). Se presenta a partir de los 60 años, y afecta más a mujeres que a hombres. La prevalencia de la EA es de aproximadamente 35 millones de personas (World Health Organization, 2022).

Los síntomas principales incluyen pérdida de memoria, desorientación, apatía y cambios en la personalidad (Alzheimer's Association, 2020).

Patofisiología

En las neuronas existe una proteína llamada proteína precursora de amiloide [APP] cuya función es ayudar a la protección y el balance metabólico del cerebro. Normalmente, cuando se agota la vida útil de APP, esta es destruida por un grupo de enzimas, incluida la enzima secretasa- γ . Sin embargo, el corte de la secretasa no es perfecto, y a veces resulta en la producción de proteínas insolubles que se acumulan, llamadas amiloides- β [A β] (Molinuevo et al., 2018). La acumulación de estas proteínas genera la muerte neuronal y la demencia características de la EA.

Para que las células tengan estabilidad, existen unas estructuras llamadas microtúbulos dentro de ellas. En las neuronas, la proteína τ es una proteína asociada a los microtúbulos que ayuda a generar estabilidad; se hipotetiza que, debido a la acumulación de A β , la proteína τ se hiperfosforila, agregándose en placas y reduciendo la estabilidad de los microtúbulos, generando degeneración neuronal debido a la incapacidad de la neurona para transportar sustancias a lo largo del axón (Zheng et al., 2002).

Biomarcadores típicos de la enfermedad de Alzheimer

Existen tres biomarcadores estándar de la EA que son tomados para el diagnóstico diferencial de la enfermedad, encontrados en el líquido cefalorraquídeo [LCR]: amiloide β 42 [A β 42], τ total [T τ] y τ fosforilado en treonina 181 [P τ] (Molinuevo et al., 2018).

A β 42 ha demostrado ser el biomarcador que refleja cambios fisiopatológicos de la EA de manera más temprana, especialmente al tomar en cuenta la razón A β 42/A β 40. Los niveles de A β 42 bajos, de hecho, son un criterio de inclusión en la mayoría de las pruebas clínicas de administración de medicamentos en etapas tempranas y preclínicas de la EA (Bjerke & Engelborghs, 2018). En adición a lo establecido previamente, la creciente evidencia refleja que la razón A β 42/A β 40 es mejor método diagnóstico que la medición de A β 42 por sí mismo, teniendo mayor sensibilidad y especificidad (Hansson et al., 2019). Esto es reforzado por una revisión sistemática que determinó a la razón A β 42/A β 40 como el primer biomarcador alterado en etapas preclínicas de la enfermedad (Milà-Alomà et al., 2020).

Por otro lado, se ha visto que la T τ y la P τ incrementan sus niveles en el LCR tras el decremento de la razón A β 42/A β 40 en pacientes con alteraciones A β positivas (Milà-Alomà et al., 2020). La evidencia nos apunta a que los biomarcadores τ ayudan a un diagnóstico más preciso de la EA en estados prodromales y de demencia de la enfermedad (Lashley et al., 2018). No obstante, una revisión sistemática realizada por Ritchie et al. (2017) estimó que T τ tiene una sensibilidad y especificidad del 75 y 72% respectivamente, mientras que P τ demostró 81 y 47.5% respectivamente, reportándose que se necesitan más estudios para determinar la efectividad diagnóstica de estos biomarcadores.

Biomarcadores de la enfermedad de Alzheimer en pacientes con diabetes mellitus tipo 2

Proteína S100B

S100B es una proteína que se acopla a receptores llamados RAGE y TLR-4 [toll-like receptor-4], los cuales activan múltiples mecanismos de señalización y regulan factores de transcripción que resultan en la supervivencia y proliferación celular. No obstante, esta proteína se puede ver implicada en mecanismos de excitotoxicidad [la alteración en el estado de excitación de las células], inflamación, estrés oxidativo y disfunción mitocondrial, que facilitan la neurodegeneración. Esta proteína puede ser usada como parámetro para el diagnóstico de patologías neurológicas, indicando el decremento o aumento de la proteína el riesgo de atrofia neuronal o de neurotoxicidad, respectivamente (Langeh & Singh, 2020).

De acuerdo con el estudio publicado por Fuller et al. (2018), diversos factores metabólicos como la insulina elevada, la amilina, la resistencia a la insulina, la obesidad y el índice de masa corporal alto, influyen en los niveles de la proteína S100B. Cabe mencionar que la DM2 presenta alteraciones en varios o incluso todos estos mecanismos metabólicos. No obstante, en este estudio, la ligera diferencia de concentraciones séricas de S100B entre pacientes con EA y pacientes sin problemas cognitivos no fue significativa.

En un estudio realizado por Yu et al. (2020), se evidenció que los sujetos con DM2 mostraban un nivel sérico de S100B más bajo que el grupo control. Incluso, aquellos diabéticos que presentaban niveles significativamente más bajos eran los mismos que padecían deterioro cognitivo [DG] moderado a severo, en comparación a aquellos que presentaban DG leve; así, se correlaciona la DM2 con el DG. Konukoglu et al. (2016) declaran que, de acuerdo con su estudio, S100B sérico es un biomarcador independiente del desarrollo de EA y no reportó diferencias significativas entre el grupo con DM2 y el grupo control respecto a las medidas de este biomarcador. Otro artículo de revisión propone a S100B como biomarcador candidato para el diagnóstico de EA en pacientes diabéticos al indicar que aumentan las concentraciones de esta proteína en LCR y relacionando este fenómeno con procesos neurodegenerativos (Kubis-Kubiak et al., 2020).

Debido a la escasa información disponible y a los resultados contradictorios, se requieren de más estudios para tomar una decisión final en cuanto a la efectividad diagnóstica de este marcador.

ERC- τ , IL-6 y TNF- α

La dislipidemia es un rasgo comúnmente observado en los pacientes con DM2, y se caracteriza por un aumento en los triglicéridos y las lipoproteínas de baja densidad [LDL], y una disminución en el colesterol de las lipoproteínas de alta densidad [c-HDL]. Estos biomarcadores pueden ser observados en sangre como parte del control regular del paciente con DM2. Los pacientes con DM2, asimismo, suelen presentar obesidad central, con depósitos grasos a nivel abdominal y visceral (Cuevas M. & Alonso K, 2016).

En un estudio realizado por Vemuri et al. (2017), se halló que los pacientes con EA y dislipidemia mostraban un aumento en la deposición de ERC- τ , comparados con los pacientes con EA sin otras condiciones. A su vez, se estableció una correlación entre el aumento de la deposición de ERC- τ y una mayor neurodegeneración en los pacientes con EA, misma que estaba asociada a un peor pronóstico.

Este último punto es de particular importancia, puesto que es bien sabido que la obesidad es responsable de inducir un estado inflamatorio constante por medio de la liberación de adipocinas, tales como la interleucina 6 [IL-6] y el factor de necrosis tumoral α [TNF- α]. Se ha descrito a la vía de señalización TLR-4 como uno de los mediadores principales de la inflamación en la obesidad, misma que es activada por el exceso de ácidos grasos saturados (Roger & Calder, 2018).

La inflamación en el sistema nervioso central [SNC] ha sido previamente asociada con la neurodegeneración, mediante mecanismos que aún no han sido completamente dilucidados. En un artículo de revisión por Chitnis & Weiner (2017), los autores proponen que los siguientes mecanismos, mediados por la inflamación, son responsables de fomentar la neurodegeneración característica de la EA y otros desórdenes:

1. Apoptosis;
2. Necroptosis (apoptosis no mediada por caspasas);
3. Autofagia neuronal;
4. Desmielinización;
5. Astrogliopatía (disfunción de los astrocitos).

Se ha demostrado que las dos adipocinas antes mencionadas, IL-6 y TNF- α , tienen un efecto dañino en las células del sistema nervioso. La sobreexpresión de IL-6 en el sistema nervioso central conduce a la vacuolización de las dendritas neuronales, en tanto que la producción local de TNF- α en el SNC ha sido asociada a la apoptosis de los oligodendrocitos (que son responsables de la mielinización) y, consecuentemente, a la desmielinización (Chitnis & Weiner, 2017).

En cuanto a la astrogliopatía, Kovacs et al. (2017) hallaron que la acumulación de τ en los astrocitos conducía a su disfunción, lo cual nos lleva de vuelta a la correlación antes establecida entre la deposición de τ y el grado de severidad de la EA. De igual manera, la inflamación podría agravar la neurodegeneración, al exacerbar los daños en los astrocitos que previamente habían sido afectados por la acumulación de τ .

Como resumen, la dislipidemia, encontrada comúnmente en la DM2, afecta los niveles de ciertos biomarcadores en el cerebro, al mismo tiempo que produce inflamación y hormonas inflamatorias. La inflamación y sus productos, así como los niveles alterados de los biomarcadores, podrían llevar a la neurodegeneración, estableciendo así una correlación entre la DM2 y la EA.

α -2-macroglobulina y apolipoproteínas

Diniz Pereira et al. (2021) encontraron que α -2-macroglobulina [A2M], un abundante componente sérico que inhibe una gran variedad de proteasas y citocinas proinflamatorias, presentaba niveles incrementados en ambos grupos de control [uno con DM2 y otro con EA] en todos los estudios revisados. Si bien se describe una correlación entre los niveles salivares de A2M y séricos de hemoglobina glicosilada, triglicéridos y azúcar en pacientes con DM2 (Chung et al., 2016), Seddighi et al. (2018) muestran que los niveles de A2M también están correlacionados con las concentraciones de T τ y P τ . De acuerdo con esta última investigación, mayores cantidades de A2M en la circulación de individuos sin deterioro cognitivo se asocian con un mayor riesgo de presentar EA progresiva. Según la hipótesis, A2M podría estar involucrado en la fisiopatología de la EA preclínica, dada su capacidad para facilitar la inclusión de A β .

Por otra parte, dado que la apolipoproteína E [APOE] es el factor de riesgo genético más fuerte relacionado con la EA, resulta importante mencionar que Chen et al. (2019), sintetizando información recabada a partir de 6872 pacientes con DM2 contra 8250 controles, mostraron que la isoforma E4 de APOE está asociada con un mayor riesgo de presentar DM2. Si bien aún no está claro cómo la APOE y sus alelos están implicados en el desarrollo de la enfermedad, se enfatiza que la proteína es un elemento relevante en la conexión entre la EA y la DM2, pero se requieren más estudios para dilucidar su papel.

Conclusiones

Aunque al principio se consideraba a la EA y a la DM2 como enfermedades completamente diferentes, se ha demostrado con diversos estudios que comparten una fisiopatología similar, al punto de llamar a la EA la “diabetes mellitus tipo 3”. Analizando los biomarcadores encontrados en ambas enfermedades, podemos concluir que, efectivamente, los pacientes diabéticos y los pacientes con EA comparten ciertas características cerebrales que nos indican una patogénesis en común. De los biomarcadores encontrados, los menos significativos son la proteína S100B, cuya validez diagnóstica tiene opiniones contradictorias, y los lípidos LDL y HDL, que, si bien están presentes en la dislipidemia de la EA y la DM2, no muestran validez diagnóstica o predictora entre ambas patologías. Por otra parte, los biomarcadores que se presentan como potenciales contactos entre las patologías son el ERC- τ , las adipocinas IL-6 y TNF- α , la A2M y la APOE. ERC- τ está aumentado en la dislipidemia presente en DM2 y refleja una mayor neurodegeneración en pacientes con EA y dislipidemia; las adipocinas son producidas durante eventos inflamatorios típicos de la DM2 y están relacionadas con la inflamación cerebral, el DG y la neurodegeneración, particularmente la muerte de oligodendrocitos [desmielinización] y astrocitos; A2M está elevada en pacientes tanto con EA y DM2 y se relaciona con los niveles de τ ; y APOE eleva el riesgo de presentar tanto DM2 como EA, conectando ambas enfermedades.

Referencias

- Alzheimer's Association. (2020). 2020 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's & Dementia*, 16(3), 391–460. <https://doi.org/10.1002/alz.12068>
- Bjerke, M., & Engelborghs, S. (2018). Cerebrospinal Fluid Biomarkers for Early and Differential Alzheimer's Disease Diagnosis. *Journal of Alzheimer's Disease*, 62(3), 1199–1209. <https://doi.org/10.3233/JAD-170680>
- Brunton, S. (2016). Pathophysiology of Type 2 Diabetes: The Evolution of Our Understanding. *The Journal of family practice*, 65(4 Suppl).
- Centers for Disease Control and Prevention. (2022). *Incidence of Newly Diagnosed Diabetes*. <https://www.cdc.gov/diabetes/data/statistics-report/newly-diagnosed-diabetes.html#>
- Chen, D. W., Shi, J. K., Li, Y., Yang, Y., & Ren, S. P. (2019). Association between ApoE Polymorphism and Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis of 59 Studies. *Biomedical and Environmental Sciences*, 32(11), 823–838. <https://doi.org/10.3967/bes2019.104>
- Chitnis, T., & Weiner, H. L. (2017). CNS inflammation and neurodegeneration. *Journal of Clinical Investigation*, 127(10), 3577–3587. <https://doi.org/10.1172/JCI90609>
- Chung, T., Hsu, K., Chen, J., Liu, J., Chang, H., Li, P., Huang, C., Shieh, Y., & Lee, C. (2016). Association of salivary alpha 2-macroglobulin levels and clinical characteristics in type 2 diabetes. *Journal of Diabetes Investigation*, 7(2), 190–196. <https://doi.org/10.1111/jdi.12382>
- Cuevas M., A., & Alonso K, R. (2016). Dislipidemia diabética. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 27(2), 152–159. <https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2016.04.004>
- Diniz Pereira, J., Gomes Fraga, V., Morais Santos, A. L., Carvalho, M. das G., Caramelli, P., & Braga Gomes, K. (2021). Alzheimer's disease and type 2 diabetes mellitus: A systematic review of proteomic studies. *Journal of Neurochemistry*, 156(6), 753–776. <https://doi.org/10.1111/jnc.15166>
- Fuller, K. N. Z., Miranda, E. R., Thyfault, J. P., Morris, J. K., & Haus, J. M. (2018). Metabolic Derangements Contribute to Reduced sRAGE Isoforms in Subjects with Alzheimer's Disease. *Mediators of Inflammation*, 2018, 1–10. <https://doi.org/10.1155/2018/2061376>
- Garre Olmo, J. (2018). Epidemiología de la enfermedad de Alzheimer y otras demencias. *Revista de Neurología*, 66(11), 377. <https://doi.org/10.33588/rn.6611.2017519>
- Goyal, R., & Jialal, I. (2023). *Type 2 Diabetes*.
- Grossman, H., Bergmann, C., & Parker, S. (2006). Dementia: a brief review. *The Mount Sinai journal of medicine*, 73(7), 985–992.
- Hansson, O., Lehmann, S., Otto, M., Zetterberg, H., & Lewczuk, P. (2019). Advantages and disadvantages of the use of the CSF Amyloid β (A β) 42/40 ratio in the diagnosis of Alzheimer's Disease. *Alzheimer's Research & Therapy*, 11(1), 34. <https://doi.org/10.1186/s13195-019-0485-0>
- Jayaraj, R. L., Azimullah, S., & Beiram, R. (2020). Diabetes as a risk factor for Alzheimer's disease in the Middle East and its shared pathological mediators. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 27(2), 736–750. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2019.12.028>
- Kahn, S. E., Cooper, M. E., & Del Prato, S. (2014). Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: perspectives on the past, present, and future. *The Lancet*, 383(9922), 1068–1083. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62154-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62154-6)
- Kasper, D., Fauci, A., Hauser, S., Longo, D., Lameson, J., & Loscalzo, J. (2015). *Harrison's Principles of Internal Medicine*. McGraw-Hill Education.
- Khan, M. A. B., Hashim, M. J., King, J. K., Govender, R. D., Mustafa, H., & Al Kaabi, J. (2019). Epidemiology of Type 2 Diabetes – Global Burden of Disease and Forecasted Trends. *Journal of Epidemiology and Global Health*, 10(1), 107. <https://doi.org/10.2991/jegh.k.191028.001>
- Konukoglu, D., Firtina, S., Erkol, G., & Bolayirli, I. M. (2016). Comparing Oxidative Stress Markers and S100B, A β -40 Proteins as Independent Neurological Markers in Distinguishing the Relation of Alzheimer's Disease and Diabetes Mellitus. *Journal of Neurology and Neuroscience*, 07(05). <https://doi.org/10.21767/2171-6625.1000146>
- Kovacs, G. G., Robinson, J. L., Xie, S. X., Lee, E. B., Grossman, M., Wolk, D. A., Irwin, D. J., Weintraub, D., Kim, C. F., Schuck, T., Yousef, A., Wagner, S. T., Suh, E., Van Deerlin, V. M., Lee, V. M.-Y., & Trojanowski, J. Q. (2017). Evaluating the Patterns of Aging-Related Tau Astroglial Pathology Unravels Novel Insights Into Brain Aging and Neurodegenerative Diseases. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, 76(4), 270–288. <https://doi.org/10.1093/jnen/nlx007>
- Kubis-Kubiak, A., Dyba, A., & Piwowar, A. (2020). The Interplay between Diabetes and Alzheimer's Disease—In the Hunt for Biomarkers. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(8), 2744. <https://doi.org/10.3390/ijms21082744>

- Langeh, U., & Singh, S. (2020). Targeting S100B Protein as a Surrogate Biomarker and its Role in Various Neurological Disorders. *Current Neuropharmacology*, 19(2), 265–277. <https://doi.org/10.2174/1570159X18666200729100427>
- Lashley, T., Schott, J. M., Weston, P., Murray, C. E., Wellington, H., Keshavan, A., Foti, S. C., Foiani, M., Toombs, J., Rohrer, J. D., Heslegrave, A., & Zetterberg, H. (2018). Molecular biomarkers of Alzheimer's disease: progress and prospects. *Disease Models & Mechanisms*, 11(5). <https://doi.org/10.1242/dmm.031781>
- Milà-Alomà, M., Salvadó, G., Gispert, J. D., Vilor-Tejedor, N., Grau-Rivera, O., Sala-Vila, A., Sánchez-Benavides, G., Arenaza-Urquijo, E. M., Crous-Bou, M., González-de-Echávarri, J. M., Minguillon, C., Fauria, K., Simon, M., Kollmorgen, G., Zetterberg, H., Blennow, K., Suárez-Calvet, M., & Molinuevo, J. L. (2020). Amyloid beta, tau, synaptic, neurodegeneration, and glial biomarkers in the preclinical stage of the Alzheimer's continuum. *Alzheimer's & Dementia*, 16(10), 1358–1371. <https://doi.org/10.1002/alz.12131>
- Molinuevo, J. L., Ayton, S., Batrla, R., Bednar, M. M., Bittner, T., Cummings, J., Fagan, A. M., Hampel, H., Mielke, M. M., Mikulskis, A., O'Bryant, S., Scheltens, P., Sevigny, J., Shaw, L. M., Soares, H. D., Tong, G., Trojanowski, J. Q., Zetterberg, H., & Blennow, K. (2018). Current state of Alzheimer's fluid biomarkers. *Acta Neuropathologica*, 136(6), 821–853. <https://doi.org/10.1007/s00401-018-1932-x>
- Ritchie, C., Smailagic, N., Noel-Storr, A. H., Ukoumunne, O., Ladds, E. C., & Martin, S. (2017). CSF tau and the CSF tau/ABeta ratio for the diagnosis of Alzheimer's disease dementia and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI). *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2017(3). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010803.pub2>
- Rogero, M., & Calder, P. (2018). Obesity, Inflammation, Toll-Like Receptor 4 and Fatty Acids. *Nutrients*, 10(4), 432. <https://doi.org/10.3390/nu10040432>
- Seddighi, S., Varma, V., & Thambisetty, M. (2018). α 2-macroglobulin in Alzheimer's disease: new roles for an old chaperone. *Biomarkers in Medicine*, 12(4), 311–314. <https://doi.org/10.2217/bmm-2018-0027>
- Vemuri, P., Lesnick, T. G., Przybelski, S. A., Knopman, D. S., Lowe, V. J., Graff-Radford, J., Roberts, R. O., Mielke, M. M., Machulda, M. M., Petersen, R. C., & Jack, C. R. (2017). Age, vascular health, and Alzheimer disease biomarkers in an elderly sample. *Annals of Neurology*, 82(5), 706–718. <https://doi.org/10.1002/ana.25071>
- World Health Organization. (2022). *Dementia*. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>
- Yu, H., Li, H., Liu, X., Du, X., & Deng, B. (2020). Levels of serum S100B are associated with cognitive dysfunction in patients with type 2 diabetes. *Aging*, 12(5), 4193–4203. <https://doi.org/10.18632/aging.102873>
- Zheng, W.-H., Bastianetto, S., Mennicken, F., Ma, W., & Kar, S. (2002). Amyloid β peptide induces tau phosphorylation and loss of cholinergic neurons in rat primary septal cultures. *Neuroscience*, 115(1), 201–211. [https://doi.org/10.1016/S0306-4522\(02\)00404-9](https://doi.org/10.1016/S0306-4522(02)00404-9)



Case study

False hope: a bioethics case study

Ariana Marie Martin^{1,*}

¹ Tecnológico de Monterrey, School of Medicine and Health Sciences, Monterrey, Mexico

* Corresponding author: arianamariemartin@gmail.com

Keywords: gastroschisis, bioethics, parental autonomy, patient transfer

Abstract

This text portrays the case study of a newborn who was diagnosed with gastroschisis, a congenital structural defect of the abdominal wall. The narrative explores the ethical questions raised by the complications of this case, focusing on three key issues: the bioethics principle of beneficence, patient transfer guidelines and parent decision-making capacity. The conclusion highlights the tension between parental autonomy and the potential for harm to the child, citing the *parens patriae* doctrine and the Harm Principle as possible grounds for state intervention in the United States. Overall, the text highlights the complexity of ethical considerations in medical cases involving children and calls for individual analysis and collaboration among healthcare professionals to find optimal solutions.

Introduction

Immediately after being delivered by cesarean section via abdominal birth, weighing at 1.7 kilograms prematurely during 36 weeks of gestation, the pediatrician confirmed the newborn “Max’s” ultrasound diagnosis of gastroschisis, a medical complication characterized by a congenital structural defect of the abdominal wall, through which the abdominal viscera protruded (1). The patient’s mother had known of the defect due to previous ultrasounds, but she had yet to know what the future would hold for her son.

By itself, a patient born with gastroschisis has a favorable prognosis. This wasn’t the case for Max. After his birth, he was rushed to the operating room where a surgery to reverse his condition was performed, and everything seemed to be going according to plan. The key word is “seemed”. A few weeks later after the surgery he developed necrotizing enterocolitis, a rare complication of gastroschisis caused by bacteria invading the intestinal wall, that later perforated the intestines, requiring a surgery that resected from the rectum to the duodenum, attaching a bag to the duodenum and placing an orogastric tube to absorb the bile produced by the total parenteral nutrition (2).

Within 24 hours of his birth, Max’s mother was informed that in fact, Max would have an unfavorable prognosis, contrary to what was discussed previously, and that from that point on, he would be on end-of-life palliative care since life was not possible with his condition and there was no cure.

In the beginning, Max’s mother seemed to accept the diagnosis and his prognosis. And after two months of palliative care treatment for Max, she finally was at peace with her decision and with Max’s prognosis. But then, something unexpected happened. A nurse led Max’s mother to believe that they knew of a hospital that could perform a surgery to ‘cure’ Max. Suddenly, weeks of grief and acceptance were washed away and were replaced by a false hope. She would no longer listen to the doctors as she was convinced that they were not offering her son the optimal treatment, and she began to plan for an unauthorized hospital

Citation: Marie Martin A. False hope: a bioethics case study. *AEBMedicine*, 1(2), 1-4.

Received: 19/06/2023

Reviewed: 24/06/2023

Accepted: 18/07/2023

Published: 24/11/2023



Copyright: © 2023 by AEBMedicine. The terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY-NC-ND) license apply (<https://creativecommons.org/licenses/>).

Evidence level: case study.

DOI: 10.59706/aebmedicine.v1i2.7863

transfer, which was ultimately accepted, and Max was transferred to a different unit without future palliative care indicated.

Unfortunately, Max passed away a few weeks after his transfer due to a cardiac arrest.

Discussion

This case raises three key ethical questions in the medical field:

Issue 1: What bioethics principle did the nurse go against when she gave Max's mother false hope?

False hope in the medical setting goes against the principle of beneficence, which emphasizes the ethical obligation of healthcare professionals to act in the best interest of the patient, in order to promote the patient's well-being and provide realistic interventions. Providing false hope can be detrimental leading to unrealistic expectations, emotional distress, and a loss of trust in the healthcare system - all three which we are able to observe in the case discussed.

The False Hope Harms (FHH) argument is a new concept in healthcare that was established in 2020, when its' author, Marleen Eijkhol, from the University of Leiden, created this concept not to define what false hope is in the medical setting, but to outline the FHH argument in order to convince healthcare providers to avoid participating in a deceptive expectation. She outlined her argument with four points, emphasizing that consumer medicine and false hope are connected; providers and patients are very vulnerable in systems of consumer medicine: providers have the obligation and responsibility to stand up against false hope; and how her FHH argument could possibly affect how physicians view their contribution to the false hope dilemma (3).

Issue 2: Should the hospital have allowed Max's transfer?

According to the American College of Emergency Physicians (6), a hospital transfer is indicated when the optimal health and well-being of the patient is the principal goal of patient transfer and that if a "competent" patient requires transfer before the completion of the medical screening examination and stabilizing treatment, these services should be offered to the patient along with an informed refusal document.

In simpler terms, the answer is that yes, the hospital is legally obligated to transfer a patient that refuses treatment as long as the informed refusal document is signed. That being said, the following question arises: Is it ethically correct to transfer a patient in palliative care that is not stabilized even when an informed refusal document is signed? I propose that the answer is no. If the parent's argument is that the hospital where the patient is being transferred will provide a solution to a palliative care patient's situation, then the parent is misinformed because palliative care refers to end of life care in a patient whose diagnosis has no cure for.

Issue 3: Should a parent be able to make decisions for their child if due to their educational status they are not able to fully understand the diagnosis and treatment?

A parent's ability to make decisions for their child can be influenced by various external factors. These include their educational status, economical status, mental status, among others. In situations where a decision-making capacity is questioned, such as the lack of understanding of diagnosis and treatment options, the situation may be called into question.

In cases such as these, there are no legal doctrines that state what is the next step. Healthcare professionals are required to simplify the explanation of the diagnosis and treatment options, while using visual aids or interpreters to ensure understanding of the situation. However, in scenarios where despite a clear explanation is provided and the parent still does not understand the severity of the situation therefore refusing treatment, a clear risk is posed to the child's health and well-being.

In those cases, as healthcare professionals, we have the ethical obligation to ensure that our patient receives the necessary care, possibly seeking legal intervention to protect the child's well-being.

Since this situation clearly violates the parent's autonomy, each case must be analyzed individually on a case-by-case basis, with the end goal of protecting the child's health.

Conclusion

Under US law, parents have the authority to make medical decisions on behalf of their children (refuse or discontinue treatments), as long as their children are under the legal age.

However, according to the *parens patriae* doctrine in the United States, there are situations where the doctors can disagree with a parent's decision if presented with a medical dilemma. This doctrine can intervene with a parent's decision when the medical community is in agreement about the best treatment, if the child is at risk of serious harm, if the child would die without the treatment, or if a parent is refusing consent (4).

The Harm Principle, by Douglas Diekema, is described in the article titled "Parental Refusals of Medical Treatment: The Harm Principle as Threshold for State Intervention." He argues that the harm principle proposed by philosopher John Stuart Mill, can serve as a gateway for state intervention in the case of parental refusal of medical treatment. Much like the *parens patriae* doctrine, The Harm Principle suggests that if the parent's decision to refuse treatment poses a significant risk of harm to the child, the state may find a justifiable reason to override parental autonomy. He acknowledges that although there is much importance in respecting parental autonomy in medical decision-making, there are limits to parental authority when a child's well-being is at stake. Diekema proposes an individual evaluation of each case, while considering all contributing factors, and the likelihood of harm that may result from refusal of treatment (5).

Both the Harm Principle and the *parens patriae* doctrine propose that in the United States, the state intervenes in cases where the parent's decision results in harm to the child, albeit indirectly. While being plausible solutions, these principles hold no significance in other countries, where the state isn't allowed to intervene, and there is no solution to counteract a parent's decision.

Therefore, in countries other than the United States, a plausible solution is a combined decision between the doctors and the ethics committee that takes into consideration the decisions of the parents, while emphasizing the patient's best interest in the decision making process, in cases such as this one. The benefit of having an ethics committee weigh in on decisions as important as these ones are based on the multidisciplinary team of individuals who bring diverse perspectives and expertise to make such ethical decisions without bias. Not only is a hospital ethics community made up of healthcare professionals such as physicians, social workers, and psychologists, but it is also composed of ethicists, hospital administrators, legal representatives, and in some cases patient and family representatives. That being said, every case should be individually analyzed to find the perfect solution.

References

- (1) Chuaire Noack L. (2021). New clues to understand gastroschisis. Embryology, pathogenesis and epidemiology. *Colombia medica (Cali, Colombia)*, 52(3), e4004227. <https://doi.org/10.25100/cm.v52i3.4227>
- (2) Ginglen, J. G., Butki, N. (2022). Necrotizing Enterocolitis. In StatPearls. StatPearls Publishing.
- (3) Eijkholt M. (2020). Medicine's collision with false hope: The False Hope Harms (FHH) argument. *Bioethics*, 34(7), 703–711. <https://doi.org/10.1111/bioe.12731>
- (4) Stern E. G. (2019). Parens Patriae and Parental Rights: When Should the State Override Parental Medical Decisions?. *Journal of law and health*, 33(1), 79–106.
- (5) Diekema D. S. (2004). Parental refusals of medical treatment: the harm principle as threshold for state intervention. *Theoretical medicine and bioethics*, 25(4), 243–264. <https://doi.org/10.1007/s11017-004-3146-6>
- (6) Appropriate Interfacility Patient Transfer. (2022). American College of Emergency Physicians. <https://www.acep.org/siteassets/new-pdfs/policy-statements/appropriate-interfacility-patient-transfer.pdf>



Revisión narrativa de la literatura

Avances en el manejo del Trastorno Disfórico Premenstrual

Guzmán-Castellanos Jesús Fernando¹, Zamanillo-Tanús Juan Pablo¹, Medina-Barragán Sergio Enrique¹, Zambrano-Pelayo Assurian Mariett², Cedeño-Meza Erendira Aracelis²

¹ Tecnológico de Monterrey, Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Guadalajara, Jalisco, México

² Médico Residente de cuarto año, Hospital San Juan de Dios, Zapopan, Jalisco, México

* Autor correspondiente: A01634699@tec.mx; Av. Gral. Ramón Corona No. 2565, Colonia San Juan de Ocotán, CP 45019, Zapopan, Jalisco, México

Palabras clave: fase luteínica, terapias complementarias, trastorno disfórico premenstrual

Resumen

El Trastorno Disfórico Premenstrual (TDPM) incluye una constelación de síntomas físicos, cognitivos y/o afectivos que aparecen en la fase luteínica del ciclo menstrual y remite con la menstruación. Las etiología se desconoce en su mayoría pero las teorías más aceptadas se relacionan con la respuesta alterada del eje hipotálamo-hipófisis-gónadas, la hiposensibilidad de los receptores GABA-a a alopregnanolona y el desequilibrio en la serotonina, sistema inmune, calcio y del ciclo circadiano. Las manifestaciones son lo suficientemente severas para interferir con las actividades de la vida diaria. El tratamiento de primera línea incluye a los cambios en el estilo de vida, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), anticonceptivos hormonales combinados y las benzodiazepinas. Esta revisión narrativa de la literatura expone las terapias complementarias no farmacológicas con mayor evidencia cómo el ejercicio, la terapia cognitivo conductual, la suplementación de vitaminas y minerales, las técnicas de relajación, los fitofármacos, además de las terapias farmacológicas más novedosas.

Abstract

The Premenstrual Dysphoric Disorder (PMDD) encompasses a constellation of physical, cognitive, and/or affective symptoms that appear during the luteal phase of the menstrual cycle and remit with menstruation. Its etiology is largely unknown, but the most accepted theories are associated with the altered response of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis, the GABA-a receptor hyposensitivity to allopregnanolone, and the imbalance in serotonin, immune system, calcium, and the circadian cycle. The manifestations are severe enough to interfere with daily life activities. First-line treatment includes lifestyle changes, selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), combined hormonal contraceptives, and benzodiazepines. This narrative literature review outlines non-pharmacological complementary therapies with substantial evidence such as exercise, cognitive-behavioral therapy, vitamin and mineral supplementation, relaxation techniques, phytopharmaceuticals, as well as the most recent pharmacological therapies.

Key words: complementary therapies, luteal phase, premenstrual dysphoric disorder

Cita: Guzmán-Castellanos, et al.
Avances en el manejo del Trastorno
Disfórico Premenstrual. *AEBMedicine*,
1(2), 12-24.

Recibido: 14/12/2023
Revisado: 22/12/2023
Aceptado: 26/12/2023
Publicado: 29/12/2023



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.v1i2.8665

Definición

El Trastorno Disfórico Premenstrual (TDPM) es un trastorno caracterizado por la presencia de síntomas emocionales, físicos y conductuales, los cuales son significativos y específicos, que ocurren de manera recurrente durante la fase lútea del ciclo menstrual, usualmente en la semana previa a la menstruación. Estos síntomas incluyen, pero no se limitan a, fluctuaciones pronunciadas en el estado de ánimo, irritabilidad, ansiedad, fatiga, alteraciones cognitivas (ej. olvidos frecuentes, falla en la memoria de trabajo, entre otras) y síntomas físicos como mastalgia. La severidad de estos síntomas afecta de manera sustancial la funcionalidad diaria de la persona (Itriyeva, 2022). Se relaciona directamente con el Síndrome Premenstrual (SPM), el cual puede presentar sintomatología muy similar al TDPM pero que no se asocia a afectación sustancial de la realización de actividades diarias, es por eso que el TDPM se considera dentro de la forma más severa del SPM, ya que incapacita a la persona que lo padece de una manera que no lo hace el SPM. (Tiranini & Nappi, 2022).

El TDPM es un trastorno cuya medición y estadificación comenzó hace unos años, posterior a su inclusión en el DSM-5. Este paso representó un antes y un después en su diagnóstico, ya que trajo consigo criterios diagnósticos que permiten abordar el trastorno de una manera más integral (Halbreich et al., 2003).

Epidemiología

Inicialmente, se realizaron estudios retrospectivos de malestares premenstruales en grandes grupos poblacionales de países occidentales, donde se sugirió que 2-10% de las mujeres en edad fértil reportaron al menos un síntoma premenstrual y quejas premenstruales graves que cumplen con los criterios de TDPM (Halbreich et al., 2003).

Se hizo un abordaje similar en tres ciudades del continente asiático (Hong Kong, Pakistán y Tailandia), donde se realizó una investigación transversal en 1202 mujeres en la que cerca del 90% de la población en estudio reportó al menos un síntoma premenstrual cíclico y entre el 2 y 3% presentó síntomas que cumplían con los criterios de TDPM (Dennerstein et al., 2010). Previo a la inclusión del TDPM en el DSM-5 ya se habían realizado estudios utilizando los criterios de la Asociación Americana de Psiquiatría (AAP) en el DSM-4. Uno de estos fue realizado por Yonkers KA, O'Brien PM, y Eriksson E en 2008, en el que se señaló que 12.6-31% de mujeres en edad fértil presentaron SPM severo, mientras que 5-8% cumplieron con los criterios señalados por este manual (Rapkin & Mikacich, 2013). Gracias a su integración al DSM-5, se ha podido evaluar su presentación por medio de criterios de inclusión más estrictos. Esto se demuestra en el trabajo de Hartlage, et al. en 2012 en el que se encontró una prevalencia prospectiva de 2-5%, siendo este un valor menor al encontrado en estudios previos pero que puede reflejar un resultado más fiable por los criterios utilizados (Nevatte et al., 2013).

Bases biológicas del Trastorno Disfórico Premenstrual

Se identifican distintas teorías que buscan explicar la heterogénea fisiopatología de este trastorno. Dentro de las teorías más reconocidas y fundamentadas se encuentran: la respuesta alterada a las fluctuaciones normales del eje hipotálamo-hipófisis-gónadas, la sensibilidad disminuida por parte de los receptores GABA-a hacia alopregnanolona y las alteraciones en la función del sistema de la serotonina, del sistema inmune, de la homeostasis del calcio y del ciclo circadiano (Lanza di Scalea & Pearlstein, 2019).

Schmidt abordó la relación que existe entre los niveles de las hormonas sexuales y los síntomas clínicos característicos de este trastorno, por medio de la administración de leuprolida (un agonista de la hormona liberadora de gonadotropina) a mujeres diagnosticadas previamente con y sin síndrome premenstrual. Esta acción tenía como objetivo suprimir la función ovárica. Una vez logrado esto, se administró de manera aleatoria 17-beta estradiol o progesterona. Se evidenció que las mujeres con SPM experimentaron la reaparición de sus síntomas afectivos, como la alteración del estado de ánimo y síntomas de ansiedad. Este estudio explica la relación que existe entre la sintomatología del TDPM y la respuesta anormal a niveles de hormonas sexuales (Eter et al., 1998).

Así mismo, se ha propuesto una nueva vertiente que explica este trastorno centrada en el neuroesteroide alopregnanolona y su efecto en el sistema de ácido gamma-aminobutírico (GABA). Esta última se forma predominantemente en el sistema nervioso central (SNC) por acción de las enzimas glutamato descarboxilasa 65 (GAD65) o GAD67, que convierten el glutamato en GABA. La misma tiene su señalización celular a través de receptores acoplados a proteínas que son capaces de abrir canales de cloro (GABA-a) o activar proteínas G (GABA-b). Ambas acciones conllevan a una hiperpolarización de la membrana celular; efecto que le confiere ser el principal neurotransmisor inhibitorio en el SNC (Sears & Hewett, 2021). Ahora bien, la alopregnanolona es un metabolito de la progesterona implicado en los trastornos del estado de ánimo. Representa un fuerte modulador positivo del receptor GABA-a, actuando en un sitio distinto al receptor de los barbitúricos, las benzodiazepinas y el alcohol. En mujeres con TDPM se ha encontrado una disminución de la sensibilidad del receptor GABA-a a la alopregnanolona (Lanza di Scalea & Pearlstein, 2019). El estrés físico y psicológico en las mujeres con TDPM, tiene un origen fisiopatológico en la incapacidad del eje hipotálamo-hipófisis-glándula adrenal para lograr la homeostasis posterior al estrés neurobiológico debido a la disminución de sensibilidad a la alopregnanolona por los receptores GABA-a (Crowley & Girdler, 2014)

Características clínicas

El TDPM se asocia con los trastornos de depresión y ansiedad, mismos que pueden presentarse de manera concomitante con el TDPM o haberse presentado con anterioridad. Wittchen, et al. realizaron un estudio prospectivo longitudinal a lo largo de dos años en adolescentes y adultos jóvenes con el objetivo de comprobar la tasa de comorbilidades en pacientes con TDPM y otros trastornos psiquiátricos. Se encontró que la principal comorbilidad asociada fue el trastorno de ansiedad, presente en el 47.4%, con un enfoque en la fobia social y fobia simple, particularmente a lesiones sanguíneas y de tipo situacional, seguido de trastornos del estado de ánimo en el 29.8% de las pacientes (Wittchen et al., 2002).

Cabe resaltar lo amplia que es la clínica del TDPM, ya que involucra aspectos físicos, afectivos, cognitivos y conductuales. Dentro de las manifestaciones físicas destaca la distensión abdominal, mastalgia, fatiga y el aumento del apetito con preferencia por cierto grupo de alimentos, siendo las primeras dos las más características. Se identifica la irritabilidad, cambios en el estado de ánimo, síntomas de ansiedad y de depresión como los principales cambios en el aspecto afectivo y el retraimiento social. Así mismo, se asocian ciertas alteraciones en las funciones cognitivas, se presenta una distorsión en la planificación y autocontrol, aspectos pertenecientes a las funciones ejecutivas, además de un deterioro de la atención. Finalmente, en el ámbito conductual, se presentan comúnmente problemas de relación y el aumento de las discusiones (Rapkin & Mikacich, 2013).

Este ambiente de desregulación hormonal, sumado a las alteraciones en GABA y serotonina las hacen vulnerables a conductas que implican un riesgo suicida. La tasa del intento suicida es más alta en mujeres con TDPM (30.8%) que en controles (5%) (Yan et al., 2021). Baca et al. sustentan este dato demostrando que el 54% de mujeres con TDPM presentan mayores tasas de intentos suicidas que los controles (6%). Se encontró que las pacientes que experimentaron ideación suicida tienen una menor cantidad de serotonina y una menor reabsorción de serotonina en plaquetas que las mujeres que no lo presentan. Es importante señalar que a pesar de que la evidencia sugiere la relación entre el TDPM y, aumento del riesgo en la ideación, planeación e intento suicida, hacen falta más investigaciones para esclarecer la fisiopatología detrás del padecimiento y su epidemiología (Yan et al., 2021).

Diagnóstico

Para poder determinar que el padecimiento en cuestión se pueda relacionar con un trastorno premenstrual, es necesario diferenciarlo de otros padecimientos que afecten la salud mental de la paciente o afecten directamente el sistema neurológico y/o reproductivo, como migraña, anemia, endometriosis e hipotiroidismo, mismos que pueden causar síntomas similares a los presentes en el TDPM. Esto se debe realizar por medio del interrogatorio dirigido de la temporalidad en la que se desarrollan estos síntomas. Es indispensable que la sintomatología se desarrolle durante la fase lútea de su ciclo menstrual con una remisión después de la menstruación y durante la fase folicular. Para demostrar la cronicidad del trastorno, se necesita comprobar la presencia de la sintomatología en la mayoría de los ciclos menstruales en el año

previo y que este causara una alteración funcional. Así mismo, se requiere que los síntomas estén ocasionando una alteración del funcionamiento psicosocial del individuo (Hofmeister & Bodden, 2016). Los criterios para el diagnóstico según el manual DSM-5 se exponen en el Cuadro 1 (American Psychiatric Association, 2013).

Cuadro 1. Criterios para el diagnóstico del Trastorno Disfórico Premenstrual según DSM-V.
A. En la mayoría de los ciclos menstruales deben estar presentes al menos 5 síntomas en la semana previa a la menstruación . Estos deben mejorar en los siguientes días después de la menstruación y estar ausentes a partir del séptimo día después de la misma.
B. Uno (o más) de los siguientes síntomas deben estar presentes:
<ol style="list-style-type: none"> 1. Labilidad emocional marcada (ej. cambios en el estado de ánimo). 2. Irritabilidad marcada, enojo o aumento de los conflictos interpersonales. 3. Estado de ánimo depresivo, sensación de desesperanza o minusvalía. 4. Ansiedad, tensión o impulsividad marcada.
C. Uno (o más) de los siguientes síntomas deben agregarse para alcanzar el total de 5 síntomas cuando se combinan con los síntomas enlistados en el criterio B.
<ol style="list-style-type: none"> 1. Disminución del interés en las actividades diarias (ej. trabajo, escuela, entre otros). 2. Dificultad subjetiva para concentrarse. 3. Letargo, fatigabilidad o falta de energía marcada. 4. Cambio en el apetito marcado incluyendo atracones de comida específica. 5. Hipersomnia o insomnio. 6. Sensación de perder el control sobre las situaciones. 7. Síntomas físicos como hipersensibilidad mamaria, artralgias o mialgias, sensación de distensión abdominal o ganancia de peso.
D. Los síntomas están asociados con un distrés clínicamente significativo o interferencia con el trabajo, escuela o actividades sociales usuales.
E. El desequilibrio no se debe a una exacerbación de los síntomas de otro trastorno como el trastorno depresivo mayor, pánico, distimia o un trastorno de la personalidad.
F. El criterio A debe confirmarse con una ponderación diaria prospectiva durante al menos 2 ciclos sintomáticos.
G. Los síntomas no son atribuibles al efecto fisiológico directo de alguna sustancia u otra condición médica (ej. hipotiroidismo).

Para su abordaje y seguimiento, es necesario hacer uso de herramientas de registro como la Calificación Diaria de la Gravedad de los Problemas (DRSP, por sus siglas en inglés), la Escala de Calificación del Síndrome de Tensión Premenstrual y las Escalas Visuales Analógicas para los Síntomas del Estado de Ánimo Premenstrual. En caso de buscar un abordaje retrospectivo, se puede hacer uso de la Herramienta de Detección de Síntomas Premenstruales (PSST) (Itriyeva, 2022).

Tratamiento

En un mundo científico cada vez más desarrollado, la medicina es una de las ciencias que más se renueva. Pese a que no están del todo dilucidadas las rutas fisiopatológicas del TDPM, el intento de los investigadores para buscar las maneras más efectivas y menos perjudiciales de tratarlo es incesante. Hasta ahora, los tratamientos más exitosos en el TDPM se engloban en una o más de las siguientes categorías: 1) cambios en el estilo de vida, 2) tratamiento sintomático, 3) modificadores de la función del SNC (ej. ISRS) y/o 4) supresores de la secreción hormonal ovárica (Reid, 2012). En el Cuadro 2 se resumen las intervenciones terapéuticas de primera línea, continuando con las más novedosas.

Cuadro 2. Resumen del tratamiento estándar e intervenciones modernas del Trastorno Disfórico Premenstrual.			
Tratamiento estándar			
ISRS			
Sertralina	Fluoxetina	Paroxetina	Escitalopram
Otros antidepresivos			
Venlafaxina			
Tratamiento hormonal			
Agonistas GnRH	Acetato de Ulipristal	Etinilestradiol/ Drospirenona	
Ansiolíticos			
Alprazolam*			
Cirugía			
Histerectomía con salpingectomía y ooforectomía bilateral		Ablación endometrial	
Intervenciones modernas			
Psicoterapia	Ejercicio	Melatonina	Calcio, Vitamina B6, Zinc y otros antioxidantes
Medicina Alternativa y Complementaria	Antagonista de los receptores GABA-a	Andrógenos	

*No está recomendado por la ISPMO.

Tratamiento de primera línea

Inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina

La Sociedad Internacional para Desórdenes Premenstruales (ISPMO por sus siglas en inglés), considera a los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS) como el tratamiento de primera línea para el TDPM (Nevatte et al., 2013). Esto se debe a su eficacia para mejorar la sintomatología, probada en diversos ensayos clínicos aleatorizados.

Desde la estandarización del término TDPM se han buscado terapias efectivas para controlar la sintomatología. Los primeros ensayos clínicos que demostraron diferencia estadísticamente significativa tras el uso de una intervención farmacológica fueron los que utilizaron ISRS. Con el uso de 50 mg al día de sertralina de manera continua, uno de estos estudios encontró una reducción del 32% en la sintomatología depresiva y somática, utilizando al DRSP como base (comparada con una reducción del 13% y 8% respectivamente con placebo) (Yonkers et al., 1997). Otro ensayo clínico demostró una reducción del 50% en la sintomatología, usando como base la Escala de Puntaje para el Síndrome de Tensión Premenstrual (PMTS por sus siglas en inglés) de 1 a 6 días después de iniciar la terapia con 20 mg de fluoxetina al día. La diferencia en el tiempo necesario para visualizar mejoría en la sintomatología en las mujeres con TDPM comparado con personas con trastorno depresivo mayor, enfatiza que el mecanismo por el cual actúan los ISRS en este trastorno es diferente que en el depresivo.

Al comprobarse la eficacia de los ISRS y notar el poco tiempo en el cual tardan en hacer efecto (a diferencia de en su uso para desórdenes depresivos) se intentó demostrar si la dosificación del medicamento sólo en la fase lútea tenía la misma eficacia en el control de síntomas comparado con la toma continua del mismo. Un ensayo clínico aleatorizado de tres brazos, encontró que no hay diferencia significativa en la mejora de la sintomatología independientemente si el medicamento se administra en la fase lútea o de manera continua.

Cabe destacar que tampoco hubo diferencia significativa en la cantidad de efectos adversos reportados por las pacientes en ambos grupos (Freeman et al., 2004).

Otros ISRS que han demostrado eficacia en mejorar la sintomatología comparado con el placebo son: paroxetina con dosis de 12.5 mg a 25, la cual en un ensayo clínico aleatorizado demostró una reducción significativa de los síntomas afectivos, tomando como métrica la Escala Visual Analógica (EVA) de las emociones en la fase lútea, comparado con el placebo (Cohen et al., 2004). Así como escitalopram en dosis de 20 mg al día, el cual demostró una reducción del 90% en los síntomas afectivos de acuerdo a la EVA de las emociones, esto comparado con el placebo. Sin embargo, los autores destacan que el efecto de este fármaco en los síntomas somáticos no es significativo (Eriksson et al., 2008).

Al usar ISRS como monoterapia para el TDPM se deben tomar en cuenta los posibles riesgos en caso de una gestación imprevista. Un meta-análisis que agrupó 12 estudios comparó a mujeres que utilizaron antidepresivos en el embarazo con aquellas que no lo hicieron y encontró que la exposición a estos no estuvo relacionada con un riesgo incrementado de malformaciones congénitas o mayores. Sin embargo, encontraron una relación con el uso de paroxetina y malformaciones cardíacas (Grigoriadis et al., 2013). Por lo anterior, se recomendaría que mujeres con vida sexual activa que no usen métodos anticonceptivos, evitaren este fármaco.

Un estudio tomando datos del registro nacional de Suecia, con una población total de más de 17,000 gestantes, encontró que el uso de ISRS durante el embarazo estuvo relacionado con un aumento en el riesgo del recién nacido a ingresar a la unidad de cuidados intensivos neonatales, comparado con la población que no estuvo expuesta (13.7% contra 8.2%) (American Academy of Pediatrics, 2016).

Además, un meta-análisis que incluyó 12 estudios encontró que el uso de ISRS en el embarazo está relacionado con un aumento de riesgo significativo para el recién nacido de desarrollar el síndrome de pobre adaptación neonatal (Grigoriadis et al., 2013). Una entidad caracterizada por agitación, irritabilidad, insomnio, dificultad para la alimentación, tono muscular alterado, entre otras. Si bien esta entidad es transitoria, es recomendable que las pacientes con riesgo a presentarlo acudan a centros especializados al momento de su intervención obstétrica.

Otros antidepresivos

Al demostrarse la eficacia de los ISRS se teorizó si otros agentes antidepresivos podrían tener un impacto similar en pacientes con TDPM. Un estudio que utilizó venlafaxina en dosis de 50-200 mg al día encontró una disminución de la sintomatología del 57%, basado en el DRSP, comparado con 31% en las mujeres que recibieron placebo. Se enfatizó que la prevalencia de efectos adversos reportados por las pacientes fue disminuyendo con el tiempo de tratamiento (Freeman et al., 2001).

Terapia hormonal

El hecho de que el TDPM esté relacionado estrechamente con el ciclo menstrual abre las puertas a diversas intervenciones utilizando esquemas basados en hormonas para el control de los síntomas. Además que es una excelente opción terapéutica para aquellas pacientes que no deseen la gestación.

La eficacia de los anticonceptivos orales combinados en el TDPM ha mostrado resultados mixtos. Joffe, R. T., et al. (2003) analizaron el efecto de los anticonceptivos orales en el estado de ánimo de las mujeres. De su muestra de 658 mujeres que consumían anticonceptivos orales, encontraron que el 16.3% reportó un empeoramiento del mismo, en comparación con el 12.3% que refirió mejoría. Los autores concluyeron que los anticonceptivos orales no tienen un impacto significativo en el estado de ánimo (Joffe et al., 2003). Un estudio más reciente utilizó la combinación de 20 mcg de etinilestradiol y 3 mcg de drospirenona, encontrando una reducción estadísticamente significativa en la sintomatología acorde al DRSP, comparado con el placebo (Marr et al., 2011). Esta combinación de anticonceptivos orales es la que ha mostrado mejores resultados.

Tomando en consideración la función ovárica como posible desencadenante del TDPM, se ha estudiado el uso de análogos de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH por sus siglas en inglés) debido a su acción en la supresión de esta función. Dados los considerables efectos adversos relacionados al estado hipoestrogénico que imponen estos compuestos (Dawood et al., 1995), usualmente se complementa el esquema con administración de estrógenos exógenos. Un metaanálisis que evaluó siete ensayos clínicos aleatorizados para verificar la eficacia de los análogos de la GnRH en el tratamiento del TDPM tanto como monoterapia como en combinación con hormonas exógenas, concluyó que, además de reducir los síntomas en las pacientes, la efectividad del tratamiento no se ve afectada por la incorporación de hormonas adicionales. No obstante, estas últimas sí logran mitigar la carga de efectos adversos (Wyatt et al., 2004).

Un estudio reciente investigó la eficacia del acetato de ulipristal (AUP) para el tratamiento del TDPM. Se encontró que el AUP disminuyó el puntaje del DRSP en un 43%, comparado con un 27% del grupo control. Los efectos adversos más reportados fueron cefalea, náusea y fatiga. La ventaja de utilizar el AUP comparado con un agonista de GnRH, es que se obtiene el beneficio de la deprivación de la progesterona, sin los efectos adversos relacionados al hipoestrogenismo ligados a los segundos (Comasco et al., 2021).

Ansiolíticos

El TDPM consiste, en gran medida, de síntomas afectivos como irritabilidad, ansiedad e insomnio, tomando como base la naturaleza de estas afecciones, se intentó demostrar la utilidad de los ansiolíticos en el control de los mismos. Las benzodiacepinas han sido las más estudiadas. Un ensayo clínico aleatorizado que investigó la eficacia de la administración de 1 mg de alprazolam al día en la disminución de los puntajes del DRSP encontró un descenso significativo del mismo comparado con el placebo (Freeman et al., 1995). Sin embargo, la ISPMD no recomienda su uso para el manejo del TDPM debido a su gran potencial de abuso y a que los riesgos relacionados con el uso de benzodiacepinas, como fenómeno de rebote y síndrome de abstinencia al suspenderlos, al igual que tolerancia con el uso continuo, superan sus beneficios (Nevatte et al., 2013).

Cirugía

Hay cada vez más evidencia que apoya la elección de la cirugía de los órganos reproductores internos femeninos en casos selectos. Se sabe que la exposición prolongada y no regulada de estrógenos conlleva un riesgo significativo de hiperplasia endometrial o malignidad, por ello, el abordaje quirúrgico de histerectomía con salpingectomía y ooforectomía bilateral resulta atractivo desde el siglo XX con el fin de abolir casi definitivamente tal riesgo (Casper & Hearn, 1990). Con base en lo anterior, Reid (2012) recomendó el abordaje quirúrgico en cuestión para aquellas mujeres con TDPM severo, paridad satisfecha y que no responden a otras terapias farmacológicas. Esta técnica demostró hasta un 93.6% de tasa de remisión de los síntomas y 96% de tasa de satisfacción (Reid, 2012).

Por otro lado, un estudio de cohorte sometió a 36 mujeres con alteración del ciclo menstrual a ablación endometrial. Este grupo además refería síntomas de SPM, mismos que son compatibles con TDPM. La técnica utilizada fue Novasure, utilizada principalmente como alternativa para la menorragia. Aunque el procedimiento no está exclusivamente diseñado para ello y no se conoce del todo su efecto específico, se ha demostrado que disminuye la severidad de los síntomas del SPM y TDPM (Lukes et al., 2011). La eficacia de los abordajes quirúrgicos mencionados en esta sección no está del todo clara. Se requiere mayor evidencia para recomendarlos formalmente como alternativas terapéuticas en casos refractarios (Carlini et al., 2022).

Novedades en el tratamiento del Trastorno Disfórico Premenstrual

En los últimos 20 años, tras un esfuerzo incesante, se ha avanzado a pasos agigantados en la investigación de tratamientos complementarios a los mencionados previamente, mismos que se mencionan a continuación.

Psicoterapia

El tratamiento no farmacológico (ej. psicoterapia y modificaciones en el estilo de vida) debe ser considerado como adyuvante en todos los casos de TDPM (Tiranini & Nappi, 2022). Esta puede reducir drásticamente la severidad y presencia de los síntomas del TDPM o incluso llegar a la remisión completa. Una revisión sistemática reciente asegura que la psicoterapia (sobre todo el abordaje de terapia cognitiva conductual (TCC)) junto con al menos 6 sesiones de mindfulness mejoran el curso clínico del trastorno (Askari et al., 2018; Kancheva Landolt & Ivanov, 2021).

Con el advenimiento de la investigación de terapias que abonan a la salud mental en los últimos años, se ha recomendado que el manejo multidisciplinario centrado en el paciente es la mejor opción en patologías que atentan contra la misma. Es pertinente que todas las pacientes con TDPM reciban un abordaje y manejo psicoterapéutico desde el inicio de su patología.

Ejercicio

La actividad física incrementa los niveles de progesterona y equilibra la balanza entre los niveles de estrógeno y progesterona en el organismo, generando así una reducción en los síntomas afectivos de esta patología (Mohebbi Dehnavi et al., 2018). El incremento del retorno venoso que genera la contracción muscular durante el ejercicio aumenta la secreción de prostaglandinas, mismas que reducen la lumbalgia y la incomodidad abdominopélvica, la dismenorrea, entre otros síntomas físicos (Mohebbi Dehnavi et al., 2018). Una revisión sistemática que incluyó 14 estudios clínicos se planteó evaluar cuál de los tipos de ejercicio aeróbico, yoga, pilates, ejercicios en agua y estiramientos era el más efectivo para disminuir la severidad de los síntomas en SPM y TDPM. Este concluyó que el ejercicio de tipo aeróbico es muy efectivo para disminuir los síntomas psicológicos, físicos y afectivos (Pearce et al., 2020).

Otra revisión sistemática de 17 estudios (desde 1993 a 2018) y con la participación de más de 8800 mujeres cuyo objetivo era evaluar el efecto del ejercicio en los síntomas premenstruales denotó que cualquier tipo de ejercicio aeróbico, anaeróbico o técnicas de relajación son efectivos para mejorar los síntomas (Yesildere Saglam & Orsal, 2020). Además, demostró que esta práctica tiene un efecto positivo en los síntomas psicológicos como ansiedad, furia, irritabilidad, preocupación, falta de concentración y tensión, entre otros. Actualmente no hay consenso universal de cuál es el más efectivo.

Debido a su fácil acceso, bajo costo y beneficios secundarios múltiples, se sugiere que esta práctica sea tomada como parte de los pilares del tratamiento no farmacológico del SPM y el TDPM (Yesildere Saglam & Orsal, 2020).

Calcio, Vitamina B6, Zinc y otros antioxidantes

Los niveles de estrés oxidativo se relacionan con la intensidad y frecuencia de síntomas presentes en el TDPM como la sensación de tristeza, ansiedad y los atracones de comida (Duvan et al., 2011). Desde esta premisa partieron varios estudios que buscaban evaluar si la suplementación de vitaminas, minerales y antioxidantes mejora el curso clínico del trastorno. Actualmente, los únicos suplementos que se recomiendan formalmente por el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (CAOG) son el calcio y el magnesio debido a que fungen como cofactores en la síntesis y regulación de las hormonas sexuales femeninas (ACOG, 2023).

La vitamina B6 (piridoxina) es un cofactor de la síntesis de las monoaminas y del GABA que se ha propuesto como un suplemento para mujeres con alteración del ciclo menstrual. El Colegio Real de Obstetras y Ginecólogos (RCOG) la incluye como una de las intervenciones de primera línea en sus guías de práctica clínica (Wyatt et al., 2016). Una revisión sistemática expuso que la piridoxina a dosis de 50 a 100 mg diarios resulta hasta dos veces más efectiva que el placebo para disminuir la severidad del TDPM (Wyatt et al., 1999). Por otro lado, la evidencia de suplementar vitamina B1 (tiamina) a mujeres con la enfermedad no es lo suficientemente fuerte para su recomendación (Abdollahifard et al., 2014).

Los investigadores en todo el mundo no han logrado dilucidar si la suplementación de los compuestos antioxidantes también funciona. El estudio BioCycle es una cohorte prospectiva que evaluó a 259 mujeres jóvenes a lo largo de 2 ciclos menstruales. Este concluyó que las concentraciones séricas más altas de antioxidantes no se asocian a la disminución en prevalencia o severidad de síntomas del SPM (que comparte con el TDPM) (Frankel et al., 2021).

Otras teorías se han inclinado a los minerales y su función como estabilizadores de neuromoduladores, entre los cuales destacan el calcio, fósforo, magnesio y zinc. Un estudio de 66 mujeres jóvenes que recibieron 500 mg diarios de calcio por 2 meses asegura que su suplementación mejora los síntomas del TDPM (sobre todo los cambios del ánimo) en comparación con el grupo placebo (Shobeiri et al., 2017). Además, el zinc tiene múltiples efectos beneficiosos en las vías inflamatorias sistémicas así como acciones antioxidantes y antidepresivas (Prasad, 2014). En mujeres con SPM y TDPM, los niveles de zinc son más bajos respecto a las mujeres sanas (Fathizadeh, 2016). Un estudio randomizado, doble ciego, controlado evaluó el efecto de la suplementación de 30 mg de gluconato de zinc durante 12 semanas en 60 mujeres con SPM (Jafari et al., 2020). Los resultados revelaron una disminución significativa en los síntomas físicos y psicológicos así como un incremento en la capacidad total antioxidante (CTA) y en el Factor Neurotrófico Derivado del Cerebro (FNDC), mismos que representan la actividad inflamatoria sistémica en las pacientes con TDPM.

Aunque no existe evidencia suficiente para indicar la suplementación rutinaria de las pacientes con TDPM con multivitaminas y antioxidantes sintéticos, se recomienda el uso de calcio, zinc y vitamina B6.

Melatonina

La disminución en la calidad del sueño en las pacientes con TDPM afecta en gran medida su calidad de vida. Shechter et al. (2012) encontraron que las personas con este trastorno presentaban un aumento de sueño de ondas lentas (SOL) (componente del sueño sin movimientos oculares rápidos), comparado con el grupo placebo (Shechter et al., 2012). El mismo grupo de investigadores, observando una disminución en los niveles de melatonina en pacientes con TDPM, buscó examinar la utilidad de la suplementación de este compuesto en el control de la sintomatología del trastorno. Se administraron 2 mg de melatonina de liberación prolongada 60 minutos antes de acostarse durante la fase lútea del ciclo menstrual. Se encontró una disminución significativa del SOL en las pacientes a las cuales les fue administrada la melatonina exógena, así como una disminución en la sintomatología acorde a la escala prospectiva del impacto y severidad de síntomas menstruales (PRISM por sus siglas en inglés). Los autores mencionan que la causa de esta mejoría aún es motivo de investigación. La tolerabilidad y pocos efectos adversos de la melatonina exógena, la hacen una excelente opción como terapia adyuvante para el TDPM (Moderie et al., 2021).

Medicina Alternativa y Complementaria

Algunas prácticas de la medicina tradicional china (MTC) siguen en uso en varias regiones mundiales. Partiendo de la premisa de que el TDPM y el SPM se originan gracias a los cambios en el yin-yang durante el ciclo menstrual, múltiples autores se empeñan en relacionar el efecto de la acupuntura (que precisamente busca restaurar este ciclo a través de la colocación de agujas en varias partes del cuerpo) con los desequilibrios del ciclo menstrual. Una revisión sistemática muestra que la efectividad de la acupuntura es superior a otras terapias para el TDPM (Zhang et al., 2019). Este grupo refiere que no hay cambios significativos si se aplica en cualquier momento antes o durante la menstruación. Otra revisión de Armour et al. (2018) refiere que actualmente no existen estudios que marquen la pauta para recomendar la acupuntura como práctica conjunta con el tratamiento farmacológico (Armour et al., 2018). Hoy en día no se ha comparado a través de intervenciones clínicas esta práctica y el uso de ISRS. Debido a que la evidencia es muy limitada, la acupuntura no puede ser tomada en cuenta como monoterapia del TDPM.

La reflexología se basa en que la estimulación de varios puntos en las manos y los pies genera alivio en sus células, órganos y sistemas relacionados (Hasanpour et al., 2019). Esta técnica puede disminuir la severidad de los síntomas somáticos del TDPM y el SPM. Esto se logra debido a la actividad del sistema parasimpático en el momento en que se estimulan los puntos gatillo. También se encontró que, mientras más tiempo se practique, mayor es el efecto

benéfico que tiene (Hasanpour et al., 2019). Como estas técnicas tienen un perfil de seguridad adecuado, podría considerarse su práctica como adyuvante a la terapia farmacológica en contextos culturales adecuados.

El uso terapéutico de las plantas siempre ha sido un tema de bastante interés en el TDPM. El saffron es un compuesto herbolario (con *Crocus sativus* L) que posee propiedades analgésicas, antiespasmódicas, tranquilizadoras y ansiolíticas. El primer estudio que evalúa su efecto fue realizado en 120 mujeres con TDPM leve a moderado durante 8 meses. Este demostró que el saffron es superior que el placebo en disminuir los síntomas de trastorno medido por la escala de DRSP y la escala de depresión de Hamilton (Rajabi et al., 2020). Sin embargo, no hubo una diferencia significativa en el grupo que comparó el compuesto herbolario con la fluoxetina. Su perfil es bastante prometedor debido a que en los Estados Unidos de América hasta el 80% de las mujeres prefieren usar la herbolaria sola o en combinación con otros agentes para el tratamiento de este problema de salud (Rajabi et al., 2020; Wyatt et al., 2002).

Antagonistas de los receptores GABA-a

En la actualidad, una diana terapéutica relevante es el metabolito de la progesterona: la alopregnanolona. Cuando las concentraciones de este modulador están disminuidas en el organismo de la mujer con TDPM, el estado de ánimo mejora (Carlini & Deligiannidis, 2020). A partir de esta premisa, Bixo et al. (2017) diseñaron un estudio randomizado, controlado con placebo que concluyó que la administración de sepranolona (UC1010; un isómero de la alopregnanolona capaz de antagonizar sus efectos) en el final de la fase lútea redujo significativamente la severidad de los síntomas mejor que el placebo (Bixo et al., 2017). Este medicamento es seguro y bien tolerado. A partir de este trabajo, otro estudio fase 2 realizado por T. Bäckström et al. (2021) que usó sepranolona 10 mg y 16 mg en la fase lútea demostró la eficacia del isómero para mejorar los síntomas negativos del estado de ánimo y la incapacidad funcional de la mujer en la fase premenstrual comparada con placebo (Bäckström et al., 2021). La dosis de 16 mg no demostró ser más eficaz que la de 10 mg, por lo que no se aconsejan dosis altas debido a que podría mostrar más efectos adversos.

En marzo de 2019 fue aprobada la brexanolona (alopregnanolona) por la FDA, un fármaco que trata eficazmente la depresión postparto, un desorden muy asociado con el TDPM y el SPM (Meltzer-Brody et al., 2018). Este último fármaco requiere de mayor investigación en humanos para conocer su perfil de seguridad y recomendarlo en casos seleccionados.

Andrógenos

Los andrógenos actúan inhibiendo la enzima 5-alfa-reductasa, misma que se encarga de convertir la progesterona en su metabolito; alopregnanolona. Un estudio demostró que dutasteride previene el incremento del metabolito en cuestión durante la fase lútea. Así, muchos de los síntomas del TDPM (ej. irritabilidad, tristeza, ansiedad, alteraciones del sueño, atracones, etc.) mejoraron sin mostrar efectos adversos significativos. Hoy en día siguen corriendo investigaciones que permitirán en el futuro recomendar formalmente su uso en mujeres que no mejoran con el tratamiento de primera línea (Tiranini & Nappi, 2022).

Conclusión

El TDPM es una condición que aqueja a una proporción importante de la población femenina, existiendo la posibilidad de que el número real de mujeres afectadas sea mucho mayor. La gran mayoría de los tratamientos, los cuales son considerados el día de hoy como de primera línea, fueron establecidos hace más de 20 años. La creciente problemática relacionada con los trastornos psicológicos en general, así como las mejoras en el entendimiento de su fisiopatología e impacto en la vida diaria, obliga a buscar un enfoque novedoso a la hora de hablar del tratamiento. En años recientes ha existido un aumento en el desarrollo de terapias novedosas para el TDPM. Por lo tanto se concluye que para poder controlar de manera adecuada los síntomas característicos de esta condición es necesario abordar el problema de una manera integral con el uso de fármacos novedosos, así como con la aplicación de terapias complementarias y alternativas que han demostrado su eficacia en ensayos clínicos aleatorizados.

Referencias

- Abdollahifard, S., Rahmanian Koshkaki, A., & Moazamiyanfar, R. (2014). The effects of vitamin B1 on ameliorating the premenstrual syndrome symptoms. *Global journal of health science*, 6(6), 144–153. <https://doi.org/10.5539/gjhs.v6n6p144>
- American Academy of Pediatrics. (2016). Neonatal morbidity after maternal use of antidepressant drugs during pregnancy. *Pediatrics*, 137(5), e20160181. <https://doi.org/10.1542/peds.2016-0181>
- American College of Obstetricians and Gynecologists. (2023). Management of premenstrual disorders: ACOG clinical practice guideline no. 7. *Obstetrics & Gynecology*, 142(6), 1516–1533. <https://doi.org/10.1097/AOG.00000000000005426>
- American Psychiatric Association. (2013). Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.). <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596>
- Armour, M., Ee, C. C., Hao, J., Wilson, T. M., Yao, S. S., & Smith, C. A. (2018). Acupuncture and acupressure for premenstrual syndrome. En *Cochrane Database of Systematic Reviews* (Vol. 2018, Número 8). John Wiley and Sons Ltd. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005290.pub2>
- Askari, S., Behroozi, N., & Abbaspoor, Z. (2018). The effect of mindfulness-based cognitive-behavioral therapy on premenstrual syndrome. *Iranian Red Crescent Medical Journal*, 20(2). <https://doi.org/10.5812/ircmj.57538>
- Bäckström, T., Ekberg, K., Hirschberg, A. L., Bixo, M., Epperson, C. N., Briggs, P., Panay, N., & O'Brien, S. (2021). A randomized, double-blind study on efficacy and safety of sepranolone in premenstrual dysphoric disorder. *Psychoneuroendocrinology*, 133. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2021.105426>
- Bixo, M., Ekberg, K., Poromaa, I. S., Hirschberg, A. L., Jonasson, A. F., Andréen, L., Timby, E., Wulff, M., Ehrenborg, A., & Bäckström, T. (2017). Treatment of premenstrual dysphoric disorder with the GABAA receptor modulating steroid antagonist Sepranolone (UC1010)—A randomized controlled trial. *Psychoneuroendocrinology*, 80, 46–55. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2017.02.031>
- Carlini, S. V., & Deligiannidis, K. M. (2020). Evidence-based treatment of premenstrual dysphoric disorder: A concise review. En *Journal of Clinical Psychiatry* (Vol. 81, Número 2). Physicians Postgraduate Press Inc. <https://doi.org/10.4088/JCP.19ac13071>
- Carlini, S. V., Di Scalea, T. L., McNally, S. T., Lester, J., & Deligiannidis, K. M. (2022). Management of Premenstrual Dysphoric Disorder: A Scoping Review. En *International Journal of Women's Health* (Vol. 14, pp. 1783–1801). Dove Medical Press Ltd. <https://doi.org/10.2147/IJWH.S297062>
- Casper, R. F., & Hearn, M. T. (1990). The effect of hysterectomy and bilateral oophorectomy in women with severe premenstrual syndrome. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 162(1), 105–109. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(90\)90831-Q](https://doi.org/10.1016/0002-9378(90)90831-Q)
- Cohen, L. S., Soares, C. N., Yonkers, K. A., Bellew, K. M., Bridges, I. M., & Steiner, M. (2004). Paroxetine controlled release for premenstrual dysphoric disorder: A double-blind, placebo-controlled trial. *Psychosomatic Medicine*, 66(5), 707–713. <https://doi.org/10.1097/01.psy.0000140005.94790.9c>
- Comasco, E., Kallner, H. K., Bixo, M., Hirschberg, A. L., Nyback, S., De Grauw, H., Epperson, C. N., & Sundström-Poromaa, I. (2021). Ulipristal acetate for treatment of premenstrual dysphoric disorder: A proof-of-concept randomized controlled trial. *American Journal of Psychiatry*, 178(3), 256–265. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2020.20030286>
- Crowley, S. K., & Girdler, S. S. (2014). Neurosteroid, GABAergic and hypothalamic pituitary adrenal (HPA) axis regulation: what is the current state of knowledge in humans? *Psychopharmacology (Berl)*, 231(17), 3619–34. DOI: 10.1007/s00213-014-3572-8
- Dawood, M. Y., Ramos, J., & Khan-Dawood, F. S. (1995). Depot leuprolide acetate versus danazol for treatment of pelvic endometriosis: Changes in vertebral bone mass and serum estradiol and calcitonin. *Fertility and Sterility*, 63(6), 1177–1183. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(16\)57593-1](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(16)57593-1)
- Dennerstein, L., Lehert, P., Keung, L. S., Pal, S. A., & Choi, D. (2010). Asian study of effects of premenstrual symptoms on activities of daily life. *Menopause International*, 16(4), 146–151. <https://doi.org/10.1258/mi.2010.010035>
- Direkvand-Moghadam, A., Sayehmiri, K., Delpisheh, A., & Satar, K. (2014). Epidemiology of premenstrual syndrome, a systematic review and meta-analysis study. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 8(2), 106–109. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2014/8024.4021>
- Duvan, C. I., Cumaoglu, A., Turhan, N. O., Karasu, C., & Kafali, H. (2011). Oxidant/antioxidant status in premenstrual syndrome. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 283(2), 299–304. <https://doi.org/10.1007/s00404-009-1347-y>
- Eriksson, E., Ekman, A., Sinclair, S., Sörvik, K., Ysander, C., Mattson, U. B., & Nissbrandt, H. (2008). Escitalopram administered in the luteal phase exerts a marked and dose-dependent effect in premenstrual dysphoric disorder. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 28(2), 195–202. <https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e3181678a28>
- Eter, P., Chmidt, J. S., Ieman, Y. K. N., Anaceau, E. A. D., Inda, L., Dams, F. A., Avid, D., & Ubinow, R. R. (1998). *The New England Journal of Medicine Differential Behavioral Effects Of Nadal Steroids In Women With And In Those Without Premenstrual Syndrome Abstract Background The symptoms of women with pre* (Vol. 338).
- Frankel, R. A., Michels, K. A., Kim, K., Kuhr, D. L., Omosigbo, U. R., Wactawski-Wende, J., Levine, L., Perkins, N. J., & Mumford, S. L. (2021). Serum antioxidant vitamin concentrations and oxidative stress markers associated with symptoms and severity of premenstrual syndrome: a prospective cohort study. *BMC Women's Health*, 21(1). <https://doi.org/10.1186/s12905-021-01187-7>
- Freeman, E. W., Rickels, K., Sondheimer, S. J., Polansky, M., Freeman, G., & Freeman, P. (1995). *A Double-blind Trial of Oral Progesterone, Alprazolam, and Placebo in Treatment of Severe Premenstrual Syndrome From the Departments of Obstetrics and*. <http://jama.jamanetwork.com/>
- Freeman, E. W., Rickels, K., Sondheimer, S. J., Polansky, M., & Sha Xiao, S. (2004). Continuous or Intermittent Dosing With Sertraline for Patients With Severe Premenstrual Syndrome or Premenstrual Dysphoric Disorder. En *Am J Psychiatry* (Vol. 161, Número 2). <http://ajp.psychiatryonline.org>
- Freeman, E. W., Rickels, K., Yonkers, K. A., Kunz, N. R., Mcpherson, M., & Upton, G. V. (2001). *Venlafaxine in the Treatment of Premenstrual Dysphoric Disorder*.
- Green LJ, O'Brien PMS, Panay N, Craig M on behalf of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists Management of premenstrual syndrome. *BJOG* 2016; DOI: 10.1111/1471-0528.14260.
- Grigoriadis, S., VonderPorten, E. H., Mamisashvili, L., Roerecke, M., Rehm, J., Dennis, C. L., Koren, G., Steiner, M., Mousmanis, P., Cheung, A., & Ross, L. E. (2013). Antidepressant exposure during pregnancy and congenital malformations: Is there an association? A systematic review

- and meta-analysis of the best evidence. En *Journal of Clinical Psychiatry* (Vol. 74, Número 4). Physicians Postgraduate Press Inc. <https://doi.org/10.4088/JCP.12r07966>
- Grigoriadis, S., VonderPorten, E. H., Mamisashvili, L., Eady, A., Tomlinson, G., Dennis, C.-L., Koren, G., Steiner, M., Mousmanis, P., Cheung, A., & Ross, L. E. (2013). The effect of prenatal antidepressant exposure on neonatal adaptation: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 74(4), e309-e320. <https://doi.org/10.4088/JCP.12r07967>
- Halbreich, U., Borenstein, J., Pearlstein, T., & Kahn, L. S. (2003). The prevalence, impairment, impact, and burden of premenstrual dysphoric disorder (PMS/PMDD). *Psychoneuroendocrinology*, 28(SUPPL. 3), 1–23. [https://doi.org/10.1016/S0306-4530\(03\)00098-2](https://doi.org/10.1016/S0306-4530(03)00098-2)
- Hasanpour, M., Mohammadi, M. M., & Shareinia, H. (2019). Effects of reflexology on premenstrual syndrome: A systematic review and meta-analysis. En *BioPsychoSocial Medicine* (Vol. 13, Número 1). BioMed Central Ltd. <https://doi.org/10.1186/s13030-019-0165-0>
- Hofmeister, S., & Bodden, S. (2016). *Premenstrual Syndrome and Premenstrual Dysphoric Disorder* (Vol. 94). www.aafp.org/afp.
- Itriyeva, K. (2022). Premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder in adolescents. *Current Problems in Pediatric and Adolescent Health Care*, 52(5). <https://doi.org/10.1016/j.cppeds.2022.101187>
- Jafari, F., Amani, R., & Tarrahi, M. J. (2020). Effect of Zinc Supplementation on Physical and Psychological Symptoms, Biomarkers of Inflammation, Oxidative Stress, and Brain-Derived Neurotrophic Factor in Young Women with Premenstrual Syndrome: a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Biological Trace Element Research*, 194(1), 89–95. <https://doi.org/10.1007/s12011-019-01757-9>
- Joffe, H., Cohen, L. S., & Harlow, B. L. (2003). Impact of oral contraceptive pill use on premenstrual mood: Predictors of improvement and deterioration. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 189(6), 1523–1530. [https://doi.org/10.1016/S0002-9378\(03\)00927-X](https://doi.org/10.1016/S0002-9378(03)00927-X)
- Kancheva Landolt, N., & Ivanov, K. (2021). Short report: cognitive behavioral therapy - a primary mode for premenstrual syndrome management: systematic literature review. *Psychology, Health and Medicine*, 26(10), 1282–1293. <https://doi.org/10.1080/13548506.2020.1810718>
- Lanza di Scalea, T., & Pearlstein, T. (2019). Premenstrual Dysphoric Disorder. En *Medical Clinics of North America* (Vol. 103, Número 4, pp. 613–628). W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2019.02.007>
- Lukes, A. S., McBride, R. J., Herring, A. H., Fried, M., Sherwani, A., & Dell, D. (2011). Improved Premenstrual Syndrome Symptoms after NovaSure Endometrial Ablation. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*, 18(5), 607–611. <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2011.06.001>
- Marr, J., Niknian, M., Shulman, L. P., & Lynen, R. (2011). Premenstrual dysphoric disorder symptom cluster improvement by cycle with the combined oral contraceptive ethinylestradiol 20 mcg plus drospirenone 3 mg administered in a 24/4 regimen. *Contraception*, 84(1), 81–86. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2010.10.010>
- Meltzer-Brody, S., Colquhoun, H., Riesenberger, R., Epperson, C. N., Deligiannidis, K. M., Rubinow, D. R., Li, H., Sankoh, A. J., Clemson, C., Schacterle, A., Jonas, J., & Kaness, S. (2018). Brexanolone injection in post-partum depression: two multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *The Lancet*, 392(10152), 1058–1070. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31551-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31551-4)
- Moderie, C., Boudreau, P., Shechter, A., Lespérance, P., & Boivin, D. B. (2021). Effects of exogenous melatonin on sleep and circadian rhythms in women with premenstrual dysphoric disorder. *Sleep*, 44(12). <https://doi.org/10.1093/sleep/zsab171>
- Mohebbi Dehnavi, Z., Jafarnejad, F., & Sadeghi Goghary, S. (2018). The effect of 8weeks aerobic exercise on severity of physical symptoms of premenstrual syndrome: A clinical trial study. *BMC Women's Health*, 18(1). <https://doi.org/10.1186/s12905-018-0565-5>
- Nevatte, T., O'Brien, P. M. S., Bäckström, T., Brown, C., Dennerstein, L., Endicott, J., Epperson, C. N., Eriksson, E., Freeman, E. W., Halbreich, U., Ismail, K., Panay, N., Pearlstein, T., Rapkin, A., Reid, R., Rubinow, D., Schmidt, P., Steiner, M., Studd, J., ... Yonkers, K. (2013). ISPMDD consensus on the management of premenstrual disorders. *Archives of Women's Mental Health*, 16(4), 279–291. <https://doi.org/10.1007/s00737-013-0346-y>
- Pearce, E., Jolly, K., Jones, L. L., Matthewman, G., Zanganeh, M., & Daley, A. (2020). Exercise for premenstrual syndrome: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BJGP Open*, 4(3). <https://doi.org/10.3399/bjgpopen20X101032>
- Prasad, A. S. (2014). Zinc: An antioxidant and anti-inflammatory agent: Role of zinc in degenerative disorders of aging. En *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology* (Vol. 28, Número 4, pp. 364–371). Elsevier GmbH. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2014.07.019>
- Rajabi, F., Rahimi, M., Sharbafchizadeh, M. R., & Tarrahi, M. J. (2020). Saffron for the Management of Premenstrual Dysphoric Disorder: A Randomized Controlled Trial. *Advanced Biomedical Research*, 9(1), 60. https://doi.org/10.4103/abr.abr_49_20
- Rapkin, A. J., & Mikacich, J. A. (2013). Premenstrual dysphoric disorder and severe premenstrual syndrome in adolescents: Diagnosis and pharmacological treatment. En *Pediatric Drugs* (Vol. 15, Número 3, pp. 191–202). <https://doi.org/10.1007/s40272-013-0018-4>
- Reid, R. L. (2012). When should surgical treatment be considered for premenstrual dysphoric disorder? En *Menopause International* (Vol. 18, Número 2, pp. 77–81). <https://doi.org/10.1258/mi.2012.012009>
- Sears, S. M., & Hewett, S. J. (2021). Influence of glutamate and GABA transport on brain excitatory/inhibitory balance. *Experimental Biology and Medicine*, 246(8), 1069–1083. <https://doi.org/10.1177/1535370221989263>
- Shechter, A., Lespérance, P., Ng Ying Kin, N. M. K., & Boivin, D. B. (2012). Nocturnal polysomnographic sleep across the menstrual cycle in premenstrual dysphoric disorder. *Sleep Medicine*, 13(8), 1071–1078. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2012.05.012>
- Shobeiri, F., Araste, F. E., Ebrahimi, R., Jenabi, E., & Nazari, M. (2017). Effect of calcium on premenstrual syndrome: A double-blind randomized clinical trial. *Obstetrics and Gynecology Science*, 60(1), 100–105. <https://doi.org/10.5468/ogs.2017.60.1.100>
- Steinberg, E. M., Cardoso, G. M. P., Martinez, P. E., Rubinow, D. R., & Schmidt, P. J. (2012). Rapid response to fluoxetine in women with premenstrual dysphoric disorder. *Depression and Anxiety*, 29(6), 531–540. <https://doi.org/10.1002/da.21959>
- Tiranini, L., & Nappi, R. E. (2022). Recent advances in understanding/management of premenstrual dysphoric disorder/premenstrual syndrome. *Faculty Reviews*, 11. <https://doi.org/10.12703/r/11-11>
- Wittchen, H.-U., Becker, E., Lieb, R., & Krause, P. (2002). Prevalence, incidence and stability of premenstrual dysphoric disorder in the community. *Psychological Medicine*, 32, 119–132. <https://doi.org/10.1017/S0033291701004925>
- Wyatt, K. M., Dimmock, P. W., Frischer, M., Jones, P. W., & Pm O'brien, S. (2002). *Prescribing patterns in premenstrual syndrome*. <http://www.biomedcentral.com/1472-6874/2/4>
- Wyatt, K. M., Dimmock, P. W., Ismail, K. M. K., Jones, P. W., & Shaughn O'brien, P. M. (2004). *The effectiveness of GnRHα with and without "add-back" therapy in treating premenstrual syndrome: a meta analysis*. www.blackwellpublishing.com/bjog
- Wyatt, K. M., Dimmock, P. W., Jones, P. W., & O'brien, P. M. S. (1999). Efficacy of vitamin B-6 in the treatment of premenstrual syndrome: Systematic review. *BMJ*, 318(7195), 1375–1381. <https://doi.org/10.1136/bmj.318.7195.1375>
- Yan, H., Ding, Y., & Guo, W. (2021). Suicidality in patients with premenstrual dysphoric disorder—A systematic review and meta-analysis. En *Journal of Affective Disorders* (Vol. 295, pp. 339–346). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.08.082>

- Yesildere Saglam, H., & Orsal, O. (2020). Effect of exercise on premenstrual symptoms: A systematic review. En *Complementary Therapies in Medicine* (Vol. 48). Churchill Livingstone. <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2019.102272>
- Yonkers, K. A., Halbreich, U., Freeman, E., Brown, C., Endicott, J., Frank, E., Parry, B., Pearlstein, T., Severino, S., Stout, A., Stone, A., & Harrison, W. (1997). *Symptomatic Improvement of Premenstrual Dysphoric Disorder With Sertraline Treatment A Randomized Controlled Trial Daily Record of Severity of Problems, Hamilton Rating Scale for Depression, Clinical Global Impression Scale, and Social Adjustment Scale*. <http://jama.jamanetwork.com/>
- Zhang, J., Cao, L., Wang, Y., Jin, Y., Xiao, X., & Zhang, Q. (2019). Acupuncture for Premenstrual Syndrome at Different Intervention Time: A Systemic Review and Meta-Analysis. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*, 2019. <https://doi.org/10.1155/2019/6246285>



Revisión narrativa de la literatura

Trastorno afectivo estacional: “Winter blues” y su relación con la glándula pineal

Jessica López Espinosa¹, Magdalena Del Rosario Pelayo Preciado¹, Jesús Fernando Guzmán Castellanos¹, Fernando René Pérez Romero¹

¹ Tecnológico de Monterrey, Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Guadalajara, Jalisco, México

* Autor correspondiente: Fernando René Pérez Romero (frperezz@tec.mx)

Palabras clave: depresión, estacional, Winter blues, glándula pineal

Resumen

El Trastorno Afectivo Estacional (TAE), conocido como "Winter blues" o depresión estacional, se caracteriza por episodios depresivos durante los meses fríos, vinculado a bajos niveles de melatonina. Su prevalencia varía del 0.1% al 9.7%, siendo más común en mujeres y con factores de riesgo como historia familiar, latitudes altas y edad adulta temprana. A nivel biológico, los desequilibrios en el transportador estriatal de serotonina y la glándula pineal se asocian con síntomas melancólicos y somáticos, sugiriendo la melatonina como un potencial antidepressivo endógeno. La patogenia implica desequilibrios hormonales, alteraciones en la captación retiniana de luz, factores genéticos y disfunciones neurotransmisoras.

El diagnóstico del TAE es desafiante, con síntomas iniciales sutiles compartidos con el trastorno depresivo mayor. Se utiliza el Cuestionario de Evaluación del Patrón Estacional (SPAQ), análisis de vitamina D y la exclusión de otros trastornos, junto con criterios del DSM-V para aumentar la certeza. El tratamiento incluye cambios en el estilo de vida, terapia cognitivo-conductual y terapia de luz, todos respaldados por evidencia. El tratamiento con fármacos, como los Inhibidores Selectivos de la Recaptura de Serotonina (ISRS) también se considera efectivo. El bupropión se presenta como alternativa, especialmente a manera de preventivo. Aunque se investigan nuevas terapias y medicamentos, como la melatonina de liberación prolongada y la agomelatina, se requiere más investigación para determinar su eficacia y recomendación formal en el tratamiento del TAE.

Definición y epidemiología

Los trastornos afectivos estacionales (TAE), comúnmente conocidos como "Winter blues" o depresión estacional, son afecciones que se caracterizan por la presencia de episodios depresivos mayores recurrentes en una época específica del año, principalmente durante el otoño e invierno (Gatón Moreno et al., 2015). Estos trastornos se relacionan con bajos niveles nocturnos de melatonina, una hormona cuya producción varía según el ciclo circadiano de sueño-vigilia y la alternancia de luz y oscuridad. La melatonina se sintetiza y secreta en la glándula pineal, que desempeña un papel fundamental en la interacción neuro-inmuno-endocrina. En 1979 se estableció una conexión entre bajos niveles nocturnos de melatonina y trastornos depresivos, tanto unipolares como bipolares (Blazer et al., 1998; Carvajal, 2016).

La epidemiología del TAE no ha sido ampliamente documentada. Un estudio noruego de 2009, al analizar 20 estudios retrospectivos concluyó que se presenta entre un 0% a 9.7% de la población (Magnusson, 2000). Más recientemente, en Suiza en 2019 (Wirz-Justice et al., 2019), se encontró que este padecimiento tiene una prevalencia de 3.44% para episodios repetidos y 9.96% para un solo episodio. Además, este reportó que se presenta hasta 5 veces más en mujeres. Previamente, en 2002, un estudio canadiense había reportado que existe una

Cita: López Espinosa, et al. Trastorno afectivo estacional: “Winter blues” y su relación con la glándula pineal. *AEBMedicine*, 1(2), 25-36.

Recibido: 30/11/2023

Revisado: 2/12/2023

Aceptado: 27/12/2023

Publicado: 28/12/2023



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.v1i2.8557

correlación negativa significativa entre cambio estacional del ánimo y latitud geográfica global (Levitt & Boyle, 2002). Existen datos que además mencionan que la presentación de estos padecimientos varía según los grupos étnicos (Magnusson, 2000).

Factores de riesgo

Los principales factores de riesgo encontrados incluyen la historia familiar, sexo femenino, vivir en latitudes más al norte y encontrarse en la adultez temprana (entre 18 y 30 años). Un metaanálisis del 2018 encontró que el gen ZBTB20 puede crear susceptibilidad a padecer trastorno afectivo estacional (Galima et al., 2020). Además, McMahon et al. encontraron que quienes padecen TAE experimentan un aumento del 5% en el transportador estriatal de serotonina (SERT), en contraste con los pacientes sanos del estudio, sobre todo en los meses de invierno comparados con los de verano. Este aumento en el transportador causa una disminución en la actividad de la serotonina, lo que lleva a un aumento en el riesgo de padecer síntomas melancólicos y somáticos del trastorno depresivo (McMahon et al., 2014).

Etiología y fisiopatología

La glándula pineal es un órgano neuroendocrino que forma parte del epítalamo en contacto directo con el tercer ventrículo, entre los colículos superiores. Se trata de una estructura altamente vascularizada y no está limitada por la barrera hematoencefálica lo que le permite contacto directo con la circulación sistémica. Es el único órgano endocrino fotosensible, lo que le permite regular la secreción de melatonina por medio de los fotorreceptores de los pinealocitos que reaccionan a los estímulos de luz que viajan a través de la retina hasta los núcleos del hipotálamo. Juntas, estas estructuras constituyen el principal estímulo para la secreción de melatonina y la regulación del ciclo circadiano. (Patel et al., 2020).

La melatonina (N-acetil-5-metoxitriptamina) es una hormona lipofílica capaz de entrar a todas las células y compartimentos del cuerpo, proceso que le permite interactuar con receptores en diversos tejidos. Además, ahora se sabe que existe secreción en órganos extrapineales como en el tracto gastrointestinal, piel, retina y médula ósea, sin embargo, la pinealectomía causa niveles indetectables de melatonina en suero, orina y líquido cefalorraquídeo. Esta es la característica que la convierte en una hormona pleiotrópica implicada en varios procesos fisiológicos tales como: regulación de la secreción de gonadotropinas, inicio y progresión de la pubertad, inducción del sueño, entre otros. Sin embargo, su principal y más estudiada función es la de inducir y regular el ciclo circadiano fungiendo como un traductor químico de la oscuridad. (Sapède & Cau, 2013)

Secreción de melatonina

La melatonina se produce a partir de la serotonina, siguiendo un estímulo fotoeléctrico que llega desde el núcleo supraquiasmático considerado el oscilador circadiano, que recibe la señal externa desde las células ganglionares de la retina que se despolarizan a la ausencia de luz y liberan su potencial a través del tracto retino-hipotalámico. Esto causa liberación de norepinefrina sobre los pinealocitos que activan los receptores betaadrenérgicos de su superficie, iniciando la síntesis y liberación de melatonina por medio de la enzima limitante AANT (arilalquilamina N-acetiltransferasa), misma que mantiene mayor actividad por la noche y por el contrario a la presencia de luz, el aporte adrenérgico aumenta suprimiendo la función de la enzima por medio de receptores alfa 2, condicionando la secreción de melatonina durante el día. Esto lleva al establecimiento de secreción normal de melatonina (Patel et al., 2020).

Síntesis de melatonina

La síntesis de melatonina (Figura 1) inicia con la hidroxilación del triptófano. Después, el 5-hidroxitriptófano es convertido en serotonina por una descarboxilasa. La serotonina se convierte en N-acetil serotonina por la enzima N-acetiltransferasa, considerado como el paso limitante. Finalmente, esta es convertida a melatonina por la hidroxindol-O-metiltransferasa. Posterior a su génesis, la sustancia se libera directamente a la circulación sistémica ya que la glándula no está limitada por la barrera hematoencefálica. En los tejidos ejerce su efecto por medio de 2 principales receptores, el MT1 y MT2, que se encuentran distribuidos en todo el

cuerpo, incluyendo el Sistema Nervioso Central (SNC), la retina, pars tuberalis, sistema arterial cerebral y periférico, riñones, páncreas, adrenales y gónadas, entre otros. Es la señalización por MT1 la que predomina en el sistema nervioso central y la más importante para el ciclo circadiano y desórdenes estacionales (Sapède & Cau, 2013).

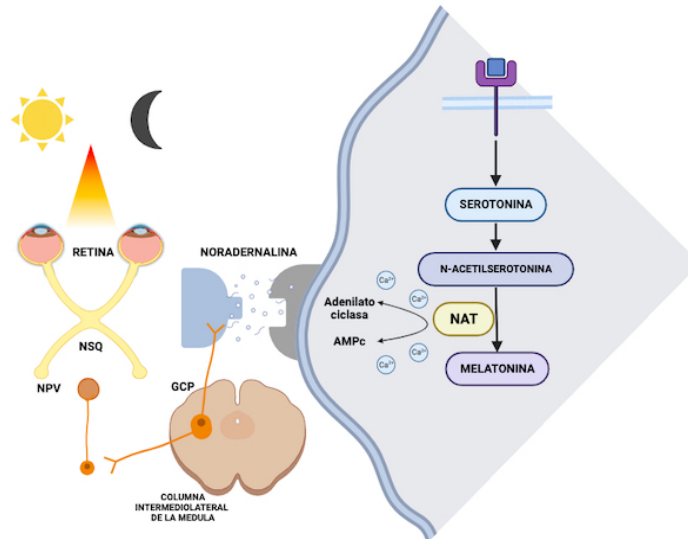


Figura 1. Proceso de síntesis de la melatonina en respuesta a la luz solar. Núcleo supraquiasmático (NSQ), Núcleo Paraventricular (NPV), Ganglio cervical posterior (GCP), Arilalquilammina N-acetiltransferasa (NAT). (Creado con BioRender.com).

El rol de la melatonina en la depresión y los cambios estacionales del estado de ánimo

Se sabe que además de su rol en el ciclo de sueño y vigilia, la melatonina brinda información sobre las variaciones estacionales, sobre todo en animales fotoperiódicos en respuesta a las variaciones anuales de la luz natural. Esto tiene impacto en varios sistemas reguladores, sobre todo en los ejes del hipotálamo debido a que interviene en la secreción de gonadotropina y prolactina en periodos de mayor oscuridad (como el otoño e invierno). Aunque este fenómeno se encuentra más estudiado en animales, se sabe que en humanos que no son fotoperiódicos los cambios de temporada se asocian a trastornos del estado de ánimo estacionales y no estacionales, en los que la melatonina tiene un rol importante (Sapède & Cau, 2013). Se ha estudiado que la mayoría de los desórdenes del estado de ánimo se acompañan de irregularidades en ciclo circadiano y la secreción de la melatonina, relacionado tanto con su secreción excesiva como ocurre en los trastornos estacionales, como en la disminuida, que, por sus efectos antioxidantes a nivel de la corteza prefrontal, amígdala, hipocampo y tálamo, disminuye daño neuronal y estimula la neuro plasticidad neuronal. Esta es la razón por la cual se estudia como un potencial antidepresivo endógeno (Kholghi et al., 2022).

Las funciones anteriormente descritas nos explican cómo una disfunción de la secreción de melatonina puede conducir al desarrollo de ciertos trastornos depresivos, encontrando las alteraciones del sueño como un criterio diagnóstico en patologías psiquiátricas como el trastorno depresivo mayor. Las personas con trastornos relacionados al sueño tienen mayor probabilidad de desarrollar depresión a largo plazo. Se estima que se puede predecir hasta el 50% de los casos de depresión mayor con los patrones de sueño de los individuos afectados, incluso es considerado dentro de los criterios diagnósticos de depresión mayor, que incluyen tristeza, apatía, sentimientos de culpa, falta de concentración, y cambios en apetito además de los trastornos de sueño (Fang et al., 2019). Asociado a esto tenemos el TAE, que se presenta como episodios depresivos invernales que remiten en primavera, comúnmente de presentación anual. A pesar de que se describió desde 1980, hasta la fecha no existe una clasificación dentro del manual de Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-V) y se considera como un especificador de trastorno depresivo mayor o trastorno bipolar (Meesters & Gordijn, 2016).

Procesos biológicos implicados en la patogenia del TAE

La patogenia del TAE es incierta en muchos sentidos. Las hipótesis contemporáneas se centran en el desequilibrio entre hormonas como la melatonina, serotonina, rodopsina, entre otras. Puede que también estén involucrados mecanismos no dependientes de ellas como la captación disminuida de luz por la retina o los factores genéticos. Todas estas rutas fisiopatológicas posibles hacen sinergia en la mayoría de los casos.

Westrin y Lam (2007) propusieron un modelo patogénico basado en dos componentes principales: el factor depresivo y el factor estacional. En cada uno de estos grandes grupos pueden intervenir rutas biológicas diferentes. Por una parte, la relación disminuida en el ciclo luz-oscuridad afecta la duración y calidad del sueño. Debido a que en invierno los días tienen un fotoperiodo más corto, es más probable que individuos susceptibles experimenten dicho desequilibrio (Lewy et al., 2006).

Un estudio concluyó que en los pacientes con TAE hay una secreción de melatonina más prolongada en invierno que en verano comparada con los sujetos normales, quienes tienen una relación casi perfectamente balanceada durante todo el año (Wehr et al., 2001). De esto se infiere que, a mayor exposición a la melatonina, más probabilidad de aparición de trastornos afectivos en una persona predispuesta.

Otra investigación reportó hallazgos importantes con relación a la captación de luz en la retina y su efecto en el tracto retino-hipotalámico. La capacidad de la retina para traducir los estímulos de luz en impulsos eléctricos normalmente es mayor en invierno debido a niveles de luz más tenues en la mayoría de los países. Estas señales son enviadas a los núcleos cerebrales responsables de la regulación del ciclo circadiano, neuroendocrina y conductual. Las alteraciones de la melanopsina (el fotopigmento retiniano) conllevan a un aumento en el riesgo del TAE debido a una hipofunción de las vías cerebrales citadas. Roeklein et al. (2013) plantearon la hipótesis de que la sensibilidad retiniana está disminuida en las personas con TAE respecto a los controles sanos y que la terapia con luz genera una mejor función de la melanopsina y, a su vez, revierte las alteraciones en el ciclo circadiano disminuyendo así los síntomas depresivos en los meses fríos (Roeklein et al., 2013).

En los últimos años se ha estudiado incesantemente el rol del transportador de serotonina y su regulación. Se ha estipulado que una actividad excesiva del transportador genera un aclaramiento acelerado de la serotonina en la hendidura sináptica, lo que conlleva a una disminución en su efecto neuronal. Willeit et al. (2008) observaron que en los pacientes con TAE existe una actividad incrementada de este comparado con el grupo control de sujetos sanos. Además, esta hiperfunción se normalizó después de varias sesiones de terapia con luz y se mantuvo estable durante el verano.

Hoy en día no existe un consenso en la fisiopatología del TAE. La divergencia científica acerca de la interacción de los neurotransmisores implicados hace poco convincente que la anomalía en un solo sistema de sustancias cerebrales genera la enfermedad (Westrin & Lam, 2007).

Manifestaciones clínicas

El TAE comparte la mayoría de sus síntomas y manifestaciones con los descritos para trastorno depresivo mayor en el DSM-V (Asociación Americana de Psiquiatría, 2013). Sin embargo, este tiene ciertas características definitorias. Sus síntomas iniciales son sumamente sutiles, incluyendo cefaleas, dificultades para concentrarse, aumento en la irritabilidad; y, retraso en el desempeño académico de quienes son estudiantes, especialmente durante el invierno. Una vez establecido, los pacientes presentan anhedonia, ánimo decaído y otros síntomas depresivos. Es de suma importancia resaltar que estos pacientes son muy propensos a tener intentos suicidas, por lo que muchos requieren hospitalización durante estas temporadas (Munir & Abbas, 2023).

Diagnóstico

Establecer el diagnóstico del TAE es un reto. Dado al solapamiento de diversos trastornos psiquiátricos, la falta de herramientas específicas para el cribado y la diferenciación de los espectros del trastorno en cuestión, aunado a la calidad y cantidad limitada de información epidemiológica, hace muy sencillo confundirse en el abordaje. Aunque se reconozca como un síndrome, el TAE no existe como un diagnóstico específico. Los criterios utilizados tienen distintas amplitudes e incluso los que describen el DSM-V y la ICD-10 llevan a resultados divergentes (Kurlansik & Ibay, 2012).

Se recomienda que los profesionales de la salud realicen el cribado en todas aquellas personas que expresan sentimientos persistentes de tristeza, falta de energía y anhedonia, o cualquiera de los otros síntomas del Trastorno Depresivo Mayor, relacionado con un patrón cíclico-estacional, sobre todo si la evaluación concuerda con la estación de más alta incidencia (Kurlansik & Ibay, 2012; Rosenthal et al., 2015). Una de las herramientas más utilizadas para el cribado es el Cuestionario de Evaluación del Patrón Estacional (SPAQ, por sus siglas en inglés) diseñado por Rosenthal en 1984. Este es un cuestionario retrospectivo, auto aplicable y que considera una serie de preguntas en la búsqueda de un patrón estacional de los síntomas, mientras intenta determinar la existencia y severidad del trastorno (Magnusson, 1996). No se requiere entrenamiento especializado para su aplicación. Consta de 6 secciones que evalúan variaciones estacionales en el sueño, actividad social, estado de ánimo, peso, apetito y energía, cada una con varios ítems con valor numérico (Figura 2).

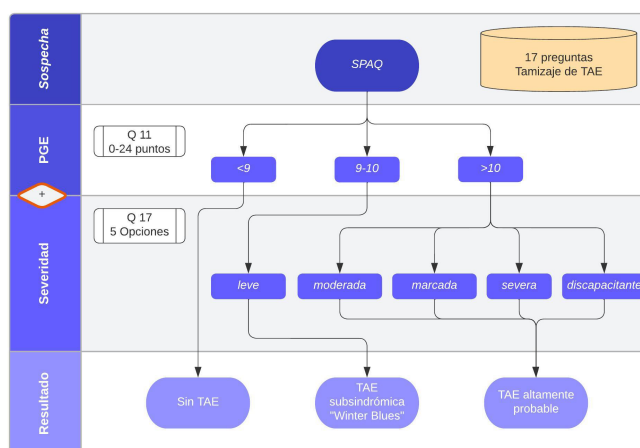


Figura 2. Algoritmo de tamizaje para sospecha de Trastorno Afectivo Estacional. SPAQ, Cuestionario de Evaluación del Patrón Estacional; TAE, Trastorno Afectivo Estacional; PGE, Puntaje Global de Estacionalidad; Q, Pregunta.

Una vez respondidas todas las secciones, el aplicador obtiene un Puntaje Global de Estacionalidad (PGE), de 0 a 24 puntos; así como la autopercepción de la severidad. La sumatoria de estos criterios indica la posibilidad de que el trastorno depresivo del usuario posea un patrón estacional (Fonte & Coutinho, 2021; Magnusson, 1996; Melrose, 2015).

Aunque el SPAQ es el instrumento más utilizado en estudios clínicos y epidemiológicos, su uso es controversial, ya que sobreestima la prevalencia del trastorno (Fonte & Coutinho, 2021). Este logra detectar a los pacientes con sospecha de TAE que en realidad lo padecen. Sin embargo, no diferencia a los afectados por la variante subsindrómica de quienes tienen un TAE franco (Fonte & Coutinho, 2021; Magnusson, 1996).

Actualmente, el diagnóstico se establece de acuerdo con las manifestaciones clínicas y la historia. Sin embargo, el puntaje del SPAQ, los niveles de vitamina D y el haber descartado otro trastorno psiquiátrico aumentan la certeza diagnóstica (Thompson et al., 1988).

Después de analizar la historia del paciente, realizar la exploración física y aplicar el cribado, se deben cumplir todos los criterios del DSM-V del Trastorno Depresivo con Patrón Estacional, expuestos en el Cuadro 1 (Asociación Americana de Psiquiatría, 2013). La

característica esencial es el inicio y remisión de los episodios en estaciones particulares (Melrose, 2015).

Cuadro 1. Criterios diagnósticos del Trastorno Afectivo Estacional en el DSM-V.

- Existe una relación temporal regular clara entre el inicio de los síntomas de episodios depresivos mayores en contexto de un Trastorno Depresivo Mayor y una estación particular del año (ej. en verano o invierno).*
- Los síntomas remiten completamente en una estación particular del año (ej. los síntomas depresivos desaparecen en la primavera).
- En los últimos 2 años han ocurrido al menos 2 episodios depresivos que demuestran una asociación estacional y no han ocurrido otros episodios depresivos no estacionales durante el mismo periodo.
- La frecuencia de los episodios depresivos mayores estacionales superan notablemente a los episodios depresivos mayores no estacionales que pudieran ocurrir en la vida del paciente.

*No incluye los casos donde hay un estímulo estresante psicosocial obvio en esa estación del año (ej. ser despedido del trabajo cada invierno).

Para una descripción más fina del TAE se debe especificar la calidad de la remisión y severidad del cuadro de la siguiente manera (Asociación Americana de Psiquiatría, 2013):

- Remisión: según la persistencia o aparición de signos y síntomas.
 - Remisión parcial: los síntomas del episodio previo están presentes, pero no se cumplen los criterios enlistados anteriormente o hay un periodo menor a 2 meses sin síntomas.
 - Remisión completa: durante los últimos 2 meses no hay síntomas o signos del episodio depresivo.
- Severidad: según el número de síntomas, su severidad y el grado de alteración funcional.
 - Leve: pocos (o ningún) síntomas de intensidad, manejables y con poca alteración funcional social u ocupacional.
 - Moderada: el número de síntomas, su intensidad y la alteración funcional se encuentran entre los que se especifican en las formas leve y severa.
 - Severa: el número de síntomas es mayor respecto a los que se requieren para el diagnóstico y su discapacidad funcional social y/o ocupacional no se puede controlar.

Debido a que el TAE se puede solapar con otros trastornos, la confirmación de un diagnóstico psiquiátrico diferente no lo excluye. Se debe prestar atención al Trastorno Depresivo Mayor con síntomas atípicos, al Trastorno Bipolar (sobre todo tipo II), a la distimia, al Trastorno Disfórico Premenstrual (TDPM) y a los desórdenes ciclotímicos, ya que pueden confundir o camuflar la confirmación diagnóstica y la decisión terapéutica (Magnusson, 1996; Thompson' et al., 1988). Para esto, se recomienda utilizar al menos el cuestionario PHQ-9 y la Escala de Depresión de Hamilton (HAM-D), que correlacionan bien con el PGE y logran diferenciar entre trastornos, además de interrogar dirigidamente otras condiciones psicosociales (Magnusson, 1996).

Tratamiento y prevención

Hábitos y estilo de vida saludables

Por definición, este síndrome estacional remite por sí solo al cambio de temporada, sin embargo, los síntomas pueden llegar a ser tan desgastantes para los individuos que es necesaria la intervención terapéutica. Los cambios en estilo de vida forman parte del abordaje inicial de estos pacientes. Un estudio alemán en el que se entrevistó a 100 personas en tratamiento a largo plazo encontró que 80 de ellos recomienda iniciar con cambios de estilo de vida y abordaje psicológico como intervenciones preventivas, seguido de antidepresivos y terapia de luz (Nussbaumer-Streit et al., 2018). Estos cambios consisten en mejorar la higiene del sueño (estableciendo horarios fijos de sueño), disminuir la exposición a la luz azul sobre todo las 2 horas antes de dormir, evitar el consumo de cafeína y alcohol, y el uso de la luz natural sobre las alarmas para despertar. Además de esto la actividad física regular, una dieta adecuada y el

aumento a la exposición de la luz solar, ayuda a sobrellevar y prevenir los síntomas del TAE (Leahy, 2017).

Terapia conductivo conductual

El principal reto de esta patología en términos de salud pública es su alta recurrencia, tanto así que la remisión ocurre en 1 de cada 5 pacientes en un tiempo promedio de 12 años. Por ello, la prevención a largo plazo es de los principales objetivos, sobre todo a través de la terapia psicológica (Nussbaumer-Streit et al., 2018). Un estudio que compara la terapia cognitiva conductual con terapia de luz encontró una tasa de recurrencia del 27% con terapia psicológica en comparación con un 46% con terapia de luz (Nussbaumer-Streit et al., 2018). Otro estudio similar en el que además se evaluó la tasa de remisiones reportó una mayor remisión con terapia psicológica (68.3% en el grupo sometido a terapia de luz contra 44.5% en el grupo con terapia psicológica) a 2 inviernos del inicio del estudio (Rohan et al., 2016). Esta terapia está dirigida a aliviar una vulnerabilidad psicológica tratando de reprogramar ciertos patrones y pensamientos mal adaptativos, por medio de la evitación de estos con terapia conductual y cognitiva individualizada (Rohan et al., 2016).

Terapia con luz

Actualmente la terapia con luz, así como la simulación del amanecer y la terapia cognitivo conductual, son los únicos tratamientos con evidencia nivel A para el tratamiento del TAE. Exponer a los pacientes a una fuerte luz blanca, aumentando su fotoperiodo (exposición diurna a la luz), mejora sus síntomas. También conocida como luminoterapia, consiste en la exposición a una bombilla fluorescente de alta iluminación, con intensidad entre 2,500 a 10,000 lux. Otros colores de luz, como rojo, azul y verde también pueden tener efectos terapéuticos. La luz se administra entre 30 a 60 minutos al día al despertar. Aunque se considera poco riesgosa, en ocasiones es necesaria la evaluación oftalmológica previa, y siempre es requerida una indicación médica, así como la administración con productos aprobados para su uso. En una revisión de 2023, los autores se refieren a la “terapia de luz brillante” como una opción altamente atractiva; esta estimula las células ganglionares fotosensibles de la retina, lo cual induce una cascada de eventos que alteran los ejes melatoninérgico, neurotrófico, GABAérgico, glutamatérgico, noradrenérgico, serotoninérgico e hipotálamo-hipófisis-adrenérgico, lo cual tiene efectos más allá del ritmo circadiano. Esta terapia puede ser usada como monoterapia o en combinación, y su bajo costo y facilidad de uso la hacen una excelente opción terapéutica (Rajacic et al., 2023; Galima et al., 2020).

Por otro lado, un “simulador del amanecer” es una luz controlada por tiempo que se utiliza para ayudar a restablecer el reloj interno del cuerpo. En este caso, se hace uso de una luz mucho más débil (250 lux) que se aplica gradualmente al final del ciclo de sueño y al despertar.

Aún no se conoce exactamente cómo o por qué funciona la terapia con luz. Se ha hipotetizado que puede funcionar corrigiendo el retraso de fase del ritmo circadiano invernal o aumentando la serotonina sináptica en el mesencéfalo, un blanco de las vías retinofugales (activadas por la luz); lo cual convierte a la vista en un blanco indispensable para el tratamiento. Varias moléculas absorbentes de luz, como la melanopsina y opsina, la hemoglobina, la biliverdina y la bilirrubina, y moléculas gaseosas como el CO y el NO, pueden tener un papel en el mecanismo de acción de esta terapia (Chopra et al., 2023).

Terapia farmacológica

La terapia farmacológica tiene su base en el entendimiento fisiopatológico del trastorno en cuestión. Si la persona no respondió adecuadamente a la terapia con luz, cuenta con contraindicaciones a la misma o presentó algún efecto adverso que indica su retiro, debe utilizar psicofármacos. Las indicaciones para la farmacoterapia con antidepresivos se explicitan en el Cuadro 2 (Winkler et al., 2006).

Cuadro 2. Indicaciones para la farmacoterapia con antidepresivos en el Trastorno Afectivo Estacional.

- Preferencia del paciente
- Falta de apego a terapia con luz
- Efectos adversos de la terapia con luz no tolerados por el paciente
- Trastorno bipolar (tratamiento del episodio maniaco agudo o hipomaniaco)
- Subtipos severos de depresión (ej. depresión con síntomas psicóticos)
- Alto riesgo suicida
- Historia de depresión recurrente en intensidad moderada-severa
- Síntomas de melancolía
- Incapacidad funcional marcada del paciente

De todas las opciones disponibles, múltiples investigaciones concluyen que los antidepresivos de segunda generación, en especial los ISRS son los que más se comparan (e incluso algunos superan) al máximo efecto beneficioso de la terapia con luz. El estudio CanSAD investigó particularmente si la fluoxetina a dosis de 20 mg al día supera el efecto de la terapia con luz (Lam et al., 2006). Este grupo de investigadores realizó un diseño doble ciego, aleatorizado y controlado en cuatro centros de Canadá durante 3 inviernos consecutivos donde al primer grupo lo expusieron a terapia con luz a 10,000 lux contra otro grupo placebo y al segundo se le comparó entre la terapia con luz a 100 lux y la terapia con fluoxetina 20 mg al día. De esto se concluyó que no existe una diferencia significativa entre la terapia con luz y la fluoxetina en las tasas de respuesta clínica (67% para cada grupo) o remisión (50% y 54%, respectivamente).

Los estudios clínicos clave que demostraron la eficacia de este grupo de medicamentos incluyen el realizado por Lam et. al. quienes, a través de un reclutamiento multicéntrico de 68 pacientes con TAE, demostraron que una dosis fija de 20 mg de fluoxetina mejoró significativamente el cuadro respecto al grupo placebo (Lam et al., 1995). Por otro lado, Moscovitch et. al. estudiaron a un grupo de 187 pacientes con TAE a lo largo de 8 semanas a través de un estudio doble ciego y multicéntrico (Moscovitch et al., 2004). El grupo que recibió sertralina (50 a 200 mg al día) obtuvo un mejor desenlace en los objetivos de estudio definidos. Otro ejemplo relacionado es el proyecto elaborado por Martiny et. al., quienes demostraron que el citalopram es superior a placebo en todas las variables definidas en el mismo, incluso con una mejoría significativa medida por la escala de Hamilton (Martiny et al., 2004).

También se ha investigado la profilaxis y prevención farmacológica del TAE. Modell y su equipo se basaron en otros protocolos que tenían el objetivo de analizar el comportamiento de la enfermedad administrando bupropión (300 mg al día en liberación prolongada) desde el inicio del otoño hasta primavera en comparación con el grupo placebo sano (Modell et al., 2005). Los individuos que recibieron el fármaco tuvieron una incidencia menor estadísticamente significativa respecto al grupo placebo (15.7% y 28%, respectivamente) con un RR=0.56.

Con base en lo anterior se sugiere el uso de los ISRS como el grupo de medicamentos de elección para TAE que no responde a la terapia no farmacológica. El agente de elección será determinado por el médico a cargo del caso de acuerdo con las características individuales del paciente considerando especialmente las comorbilidades, los efectos adversos, las toxicidades y la disponibilidad en su medio. Se recomienda la administración de bupropión en las primeras semanas de otoño para disminuir la severidad y recurrencia del trastorno (Modell et al., 2005).

Hoy en día se siguen investigando incesantemente múltiples dianas terapéuticas como la melatonina de liberación prolongada y la agomelatina (que actúa como agonista de los sitios de unión de melatonina 1 y 2 y como antagonista del receptor 5-HT_{2C}) que demostró funcionar para el trastorno depresivo mayor. Sin embargo, los estudios no han sido concluyentes y se requiere más investigación para su recomendación formal en el TAE (Kennedy & Emsley, 2006).

Perspectiva a futuro

Aunque existen tratamientos y manejos efectivos para el TAE, esta condición sigue creando una gran carga para quienes la padecen, sus familias y sus comunidades. Actualmente, existen muchos ensayos clínicos intentando mejorar el panorama de estos pacientes. Un estudio en la universidad de Oulu administra terapia de luz brillante transcraneal a través de los canales auditivos para mejorar los síntomas del TAE (NCT01784705). Otro estudio, liderado por la Universidad de Vermont, está arduamente trabajando en estudiar la eficacia de utilizar terapia cognitivo-conductual o terapia de luz para el tratamiento de TAE, con el objetivo de dilucidar el mejor abordaje terapéutico (Chopra et al., 2023).

Referencias

- Asociación Americana de Psiquiatría. (2013). Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (5ª ed.). <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596>
- Blazer, D., Kessler, R., & Swartz, M. (1998). Epidemiology of recurrent major and minor depression with a seasonal pattern: The National Comorbidity Survey. *The British Journal of Psychiatry*, 172(2), 164-167. doi:10.1192/bjp.172.2.164
- Carvajal, Rubén. (2016). *El rol de la melatonina en los trastornos depresivos*.
- Chopra, H., Khan, M. S., Cavalu, S., Rauta, P. R., Dhama, K., & Emran, T. B. (2023). Light therapy for seasonal affective disorder: correspondence. *Annals of Medicine & Surgery*, 85(2), 326-327. <https://doi.org/10.1097/ms9.000000000000166>
- Fang, H., Tu, S., Sheng, J., & Shao, A. (2019). Depression in sleep disturbance: A review on a bidirectional relationship, mechanisms and treatment. En *Journal of Cellular and Molecular Medicine* (Vol. 23, Número 4, pp. 2324-2332). Blackwell Publishing Inc. <https://doi.org/10.1111/jcmm.14170>
- Fonte, A., & Coutinho, B. (2021). Seasonal sensitivity and psychiatric morbidity: study about seasonal affective disorder. *BMC Psychiatry*, 21(1). <https://doi.org/10.1186/s12888-021-03313-z>
- Galima, S. V, Sill, F., Stephen Vogel, O. R., Hood, F., Adam Kowalski, T. W., & Stewart, F. (2020). Seasonal Affective Disorder: Common Questions and Answers. En *American Family Physician* www.aafp.org/afp (Vol. 102, Número 11). www.aafp.org/afp.
- Gatón Moreno, M. A., González Torres, M. Á., & Gaviria, M. (2015). Trastornos afectivos estacionales, “winter blues”. *Revista de la Asociación Española de Neuropsiquiatría*, 35(126), 367-380. <https://doi.org/10.4321/s0211-57352015000200010>
- Kennedy, S. H., & Emsley, R. (2006). Placebo-controlled trial of agomelatine in the treatment of major depressive disorder. *European Neuropsychopharmacology*, 16(2), 93-100. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2005.09.002>
- Kholghi, G., Eskandari, M., Shokouhi Qare Saadlou, M. S., Zarrindast, M. R., & Vaseghi, S. (2022). Night shift hormone: How does melatonin affect depression? En *Physiology and Behavior* (Vol. 252). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2022.113835>
- Kurlansik, S. L., & Ibay, A. D. (2012). *Seasonal Affective Disorder* (Vol. 86, Número 11). www.aafp.org/afpAmericanFamilyPhysician
- Lam, R. W., Anthony, F. R. C. P. C., Levitt, J., Robert, F. R. C. P. C., Levitan, D., Murray, F. R. C. P. C., Enns, W., Morehouse, F. R. C. P. C. R., Erin, F. R. C. P. C., Michalak, E. E. M., & Tam, F. C. M. R. C. P. C. (2006). The Can-SAD Study: A Randomized Controlled Trial of the Effectiveness of Light Therapy and Fluoxetine in Patients With Winter Seasonal Affective Disorder. En *Am J Psychiatry* (Vol. 163, Número 5).
- Lam, R. W., Gorman, C. P., Michalon, M., Levitt, A. J., Corral, M. R., Watson, G. D., Morehouse, R. L., Tam, W., & Joffe, R. T. (1995). Multicenter, Placebo-Controlled Study of Fluoxetine in Seasonal Affective Disorder. En *An: J Psychiatry 1* (Vol. 52).
- Leahy, L. G. (2017). Exploring psychotherapeutic issues and agents in clinical practice Overcoming Seasonal Affective Disorder. En *Journal of Psychosocial Nursing and Mental Health Services* (Vol. 55, Número 11).
- Lewy, A. J., Lefler, B. J., Emens, J. S., & Bauer, V. K. (2006). *The circadian basis of winter depression*. www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.0602425103
- Magnusson, A. (2000). An overview of epidemiological studies on seasonal affective disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 101(3), 176-184. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0447.2000.101003176.x>
- Magnusson, A. (1996). Validation of the Seasonal Pattern Assessment Questionnaire. En *ELSEVIER Journal of Affective Disorders* (Vol. 40).
- Martiny K, Lunde M, Simonsen C, Clemmensen L, Poulsen DL, Solstad K, Bech P. Relapse prevention by citalopram in SAD patients responding to 1 week of light therapy. A placebo-controlled study. *Acta Psychiatr Scand* 2004; 109: 230-234.

- McMahon, B., Andersen, S. B., Madsen, M. K., Hjordt, L. V., Hageman, I., Dam, H., Svarer, C., Da Cunha-Bang, S., Barré, W., Madsen, J., Hasholt, L., Frokjaer, V., & Knudsen, G. M. (2014). P.i.037 Patients with seasonal affective disorder show seasonal fluctuations in their cerebral serotonin transporter binding. *European Neuropsychopharmacology*, 24, S319. [https://doi.org/10.1016/s0924-977x\(14\)70506-1](https://doi.org/10.1016/s0924-977x(14)70506-1)
- Meesters, Y., & Gordijn, M. C. M. (2016). Seasonal affective disorder, winter type: Current insights and treatment options. En *Psychology Research and Behavior Management* (Vol. 9, pp. 317–327). Dove Medical Press Ltd. <https://doi.org/10.2147/PRBM.S114906>
- Melrose, S. (2015a). Seasonal Affective Disorder: An Overview of Assessment and Treatment Approaches. En *Depression Research and Treatment* (Vol. 2015). Hindawi Publishing Corporation. <https://doi.org/10.1155/2015/178564>
- Melrose, S. (2015b). Seasonal Affective Disorder: An Overview of Assessment and Treatment Approaches. En *Depression Research and Treatment* (Vol. 2015). Hindawi Publishing Corporation. <https://doi.org/10.1155/2015/178564>
- Modell, J. G., Rosenthal, N. E., Harriett, A. E., Krishen, A., Asgharian, A., Foster, V. J., Metz, A., Rockett, C. B., & Wightman, D. S. (2005). Seasonal affective disorder and its prevention by anticipatory treatment with bupropion XL. *Biological Psychiatry*, 58(8), 658–667. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.07.021>
- Moscovitch, A., Blashko, C. A., Eagles, J. M., Darcourt, G., Thompson, C., Kasper, S., & Lane, R. M. (2004). A placebo-controlled study of sertraline in the treatment of outpatients with seasonal affective disorder. *Psychopharmacology*, 171(4), 390–397. <https://doi.org/10.1007/s00213-003-1594-8>
- Munir, S., & Abbas, M. (2023). Seasonal Depressive Disorder. En *StatPearls*. StatPearls Publishing.
- Nussbaumer-Streit, B., Pjrek, E., Kien, C., Gartlehner, G., Bartova, L., Friedrich, M. E., Kasper, S., & Winkler, D. (2018). Implementing prevention of seasonal affective disorder from patients' and physicians' perspectives - A qualitative study. *BMC Psychiatry*, 18(1). <https://doi.org/10.1186/s12888-018-1951-0>
- Patel, S., Rahmani, B., Gandhi, J., Seyam, O., Joshi, G., Reid, I., Smith, N. L., Waltzer, W. C., & Khan, S. A. (2020). Revisiting the pineal gland: a review of calcification, masses, precocious puberty, and melatonin functions. En *International Journal of Neuroscience* (Vol. 130, Número 5, pp. 464–475). Taylor and Francis Ltd. <https://doi.org/10.1080/00207454.2019.1692838>
- Rajacic, B. K., Šagud, M., Pivac, N., & Begić, D. (2023). Illuminating the Way: The role of bright light therapy in the treatment of depression. En *Expert Review of Neurotherapeutics*, 1-15. <https://doi.org/10.1080/14737175.2023.2273396>
- Roecklein, K. A., Wong, P. M., Miller, M. A., Donofry, S. D., Kamarck, M. L., & Brainard, G. C. (2013). Melanopsin, photosensitive ganglion cells, and seasonal affective disorder. En *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* (Vol. 37, Número 3, pp. 229–239). <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2012.12.009>
- Rohan, K. J., Meyerhoff, J., Ho, S. Y., Evans, M., Postolache, T. T., & Vacek, P. M. (2016). Outcomes one and two winters following cognitive-behavioral therapy or light therapy for seasonal affective disorder. *American Journal of Psychiatry*, 173(3), 244–251. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2015.15060773>
- Rosenthal, N. E., Sack, D. A., Christian Gillin, J., Lewy, A. J., Goodwin, F. K., Davenport, Y., Mueller, P. S., Newsome, D. A., Wehr, T. A., & and, W. (2015). *From the Clinical Psychobiology Branch, National Institutes of Health*. <http://archpsyc.jamanetwork.com/>
- Sapède, D., & Cau, E. (2013). The Pineal Gland from Development to Function. En *Current Topics in Developmental Biology* (Vol. 106, pp. 171–215). Academic Press Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-416021-7.00005-5>
- Thompson, C., Stinson, D., Fernandez, M., Fine, J., & Isaacs, G. (1988). A comparison of normal, bipolar and seasonal affective disorder subjects using the Seasonal Pattern Assessment Questionnaire. En *Journal of Affective Disorders* (Vol. 14).
- Levitt AJ, Boyle MH. The Impact of Latitude on the Prevalence of Seasonal Depression. *The Canadian Journal of Psychiatry*. 2002;47(4):361-367. doi:10.1177/070674370204700407

- Wehr, T. A., Duncan, W. C., Sher, L., Aeschbach, D., Schwartz, P. J., Turner, E. H., Postolache, T. T., & Rosenthal, N. E. (s/f). *A Circadian Signal of Change of Season in Patients With Seasonal Affective Disorder*.
- Westrin, Å., & Lam, R. W. (2007). Seasonal affective disorder: A clinical update. En *Annals of Clinical Psychiatry* (Vol. 19, Número 4, pp. 239–246). <https://doi.org/10.1080/10401230701653476>
- Willeit, M., Sitte, H. H., Thierry, N., Michalek, K., Praschak-Rieder, N., Zill, P., Winkler, D., Brannath, W., Fischer, M. B., Bondy, B., Kasper, S., & Singer, E. A. (2008). Enhanced serotonin transporter function during depression in seasonal affective disorder. *Neuropsychopharmacology*, 33(7), 1503–1513. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301560>
- Winkler, D., Pjrek, E., Iwaki, R., & Kasper, S. (2006). Treatment of seasonal affective disorder. En *Expert Review of Neurotherapeutics* (Vol. 6, Número 7, pp. 1039–1048). <https://doi.org/10.1586/14737175.6.7.1039>
- Wirz-Justice, A., Ajdacic, V., Rössler, W., Steinhausen, H. C., & Angst, J. (2019). Prevalence of seasonal depression in a prospective cohort study. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 269(7), 833–839. <https://doi.org/10.1007/s00406-018-0921-3>



Revisión narrativa de la literatura

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

Guzmán-Castellanos Jesús Fernando¹, Rentería-Jiménez Mariana¹, Bolaños-Chang Andrés J.¹, Zambrano-Pelayo Assurian Mariett², Cedeño-Meza Erendira Aracelis²

¹ Tecnológico de Monterrey, Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Guadalajara, Jalisco, México

² Médico Residente de cuarto año, Hospital San Juan de Dios, Zapopan, Jalisco, México

* Autor correspondiente: 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_{2C}, 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_{2C} 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. catatonía).

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
Etapas de desarrollo	Gestación, infancia, niñez y adolescencia temprana.	Adolescencia y adultez temprana.	Adolescencia y adultez temprana	Adultez, mediana edad y senescencia
Características clínicas	Anomalías físicas leves, mala 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).
Proceso fisiopatológico	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.
Características		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).	
Especificar si*:	
<ul style="list-style-type: none"> • Primer episodio, actualmente en episodio agudo: <ul style="list-style-type: none"> ◦ La primera manifestación del trastorno cumple los criterios definidos de síntoma diagnóstico y tiempo. ◦ Un episodio agudo es el período en que se cumplen los criterios sintomáticos. • Primer episodio, actualmente en remisión parcial: <ul style="list-style-type: none"> ◦ 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. • Primer episodio, actualmente en remisión total: <ul style="list-style-type: none"> ◦ Es el período después de un episodio anterior durante el cual los síntomas específicos del trastorno NO están presentes. • Episodios múltiples, actualmente en episodio agudo: <ul style="list-style-type: none"> ◦ 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). • Episodios múltiples, actualmente en remisión parcial • Episodios múltiples, actualmente en remisión total • Continuo: Los síntomas que cumplen los criterios de diagnóstico del trastorno: <ul style="list-style-type: none"> ◦ Están presentes durante la mayor parte del curso de la enfermedad. ◦ Los períodos sintomáticos están por debajo del umbral son muy breves en comparación con el curso global. • No especificado • Especificar si: Con catatonía 	
<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>	
Especificar gravedad actual:	
<ul style="list-style-type: none"> • Evaluación cuantitativa de los síntomas primarios de psicosis: <ul style="list-style-type: none"> ◦ Ideas delirantes, alucinaciones, habla desorganizada, comportamiento psicomotor anormal y síntomas negativos. • 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). 	

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"> • Infecciones del sistema nervioso central • Trastornos vasculares • Crisis parciales complejas • Enfermedades degenerativas • Enfermedades metabólicas • Enfermedades genéticas

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 benzodiacepina 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_{2C} 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 D₂ de dopamina conlleva a la expresión de los receptores de serotonina concomitantemente.

Por lo anterior, los agonistas del receptor 5-HT_{2C} (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_{2C}) 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 M₁/M₄ 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 M₁/M₄) 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_{2A} 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 μ 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., Meshulam-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
- 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
- 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>