

GRADO EN FISIOTERAPIA



TRABAJO FIN DE GRADO

Impacto del ejercicio terapéutico en los síntomas negativos
de la esquizofrenia: revisión sistemática

Therapeutic exercise's impact on negative symptoms of
schizophrenia: a systematic review

Autora: Lucía Saiz Trueba

Directora: Rosa Ayesa Arriola

Curso 2023-2024

DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD DEL TRABAJO FIN DE GRADO

Por medio de la presente, yo Lucía Saiz Trueba alumna del Grado en Fisioterapia de las Escuelas Universitarias Gimbernat-Cantabria, en relación con el Trabajo Fin de Grado (TFG) titulado "Impacto del ejercicio terapéutico en los síntomas negativos de la esquizofrenia: revisión sistemática", declaro que es de mi autoría y original. Asimismo, declaro que depositando este TFG y firmando el presente documento confirmo que:

- Este TFG es original y he citado las fuentes de información debidamente.
- La autoría del TFG es compartida alumna y directora.
- Soy plenamente consciente de que no respetar estos extremos es objeto de sanción por el órgano civil competente, y asumo mi responsabilidad ante reclamaciones relacionadas con la violación de derechos de propiedad intelectual.

En Santander, a 30 de mayo de 2024,



Fdo.: LUCÍA SAIZ TRUEBA

ÍNDICE DE CONTENIDOS

1. ABREVIATURAS.....	4
2. RESUMEN.....	5
3. ABSTRACT.....	6
4. INTRODUCCIÓN.....	7
5. OBJETIVO DEL ESTUDIO E HIPÓTESIS.....	9
6. MATERIAL Y MÉTODOS.....	10
6.1. Criterios de inclusión.....	10
6.2. Criterios de exclusión.....	11
6.3. Estrategia de búsqueda.....	11
6.3.1. Búsqueda inicial.....	11
6.3.2. Búsqueda sistemática.....	12
6.3.3. Búsqueda manual.....	14
6.4. Flujograma.....	14
6.5. Evaluación metodológica.....	15
7. RESULTADOS.....	16
8. DISCUSIÓN.....	23
9. CONCLUSIÓN.....	27
10. ANEXOS.....	28
11. BIBLIOGRAFÍA.....	32

1. ABREVIATURAS

-AE (*aerobic exercise*): ejercicio aeróbico.

-AVD: actividades de la vida diaria.

-BASIS (*Behavior Symptom Identification Scale*): escala de identificación de síntomas del comportamiento.

-CASPe (*Clinical appraisal skills programe*): Programa de habilidades de evaluación clínica.

-DSM-V (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition*): manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales.

-ECA: ensayo clínico aleatorizado.

-FC max: frecuencia cardiaca máxima.

-LG-CC (*Life goals collaborative care*): objetivos de vida de atención colaborativa.

-PANSS (*The Positive and Negative Syndrome Scale*): escala del síndrome positivo y negativo.

-SANS (*Scale for Assesment of Negative Symptoms*): Escala de evaluación de síntomas negativos.

-VO2 max: volumen máximo de oxígeno.

FIGURAS

-Figura 2.1: flujograma.

TABLAS

-Tabla 3.1: evaluación metodológica CASPe.

-Tabla 3.2: resultados.

-Tabla 3.3: resultados estadísticos.

2. RESUMEN

Introducción: la esquizofrenia es un trastorno mental grave incluido en el DSM-V en la clasificación de "espectro de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos". Los síntomas positivos junto con los negativos son los más característicos del trastorno. Los síntomas negativos incluyen embotamiento afectivo, falta de motivación o energía, ausencia de interés o placer por las cosas, ausencia o disminución del lenguaje espontáneo o con contenido pobre.

Objetivo: analizar la evidencia científica disponible en la literatura acerca del ejercicio físico en la reducción de los síntomas negativos en la esquizofrenia.

Material y métodos: se realizó una búsqueda bibliográfica de ensayos clínicos aleatorizados publicados entre los años 2014 y 2024 en las bases de datos *Pubmed*, *Cochrane* y *PEdro*.

Resultados: los estudios analizados abogan por la práctica de ejercicio físico de manera regular para mejorar los síntomas negativos de la esquizofrenia.

Conclusión: aunque la terapia farmacológica sigue siendo el tratamiento principal en el manejo de la esquizofrenia, el ejercicio terapéutico emerge como una intervención complementaria prometedora que puede proporcionar importantes beneficios en la disminución de los síntomas negativos. Hoy en día, no hay consenso sobre el tipo de ejercicio idóneo en el tratamiento de esta enfermedad.

Palabras clave: esquizofrenia, síntomas negativos, ejercicio terapéutico, fisioterapia.

3. ABSTRACT

Introduction: schizophrenia is a serious mental disorder included in the DSM-V under the classification of "schizophrenia spectrum and other psychotic disorders." Positive and negative symptoms are the most characteristic of the disorder. Negative symptoms are emotional dullness, lack of motivation or energy, absence of interest or pleasure in things, absence or decrease in spontaneous language or language with poor content.

Objective: to analyze the scientific evidence available in the literature about physical exercise in reducing negative symptoms in schizophrenia.

Material and methods: a bibliographic search of randomized clinical trials published between 2014 and 2024 was carried out in the Pubmed, Cochrane and PEDro databases.

Results: the studies analyzed support the practice of regular physical exercise to improve the negative symptoms of schizophrenia.

Conclusion: although pharmacological therapy remains the main treatment in the management of schizophrenia, therapeutic exercise emerges as a promising complementary intervention that can provide important benefits in reducing negative symptoms. Nowadays, there is no agreement on the type of exercise ideal for the treatment of this disease.

Key words: schizophrenia, negative symptoms, therapeutic exercise, physiotherapy.

4. INTRODUCCIÓN

Con una prevalencia del 1% de la población, la esquizofrenia es un trastorno mental grave incluido en el DSM-V en la clasificación de "espectro de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos"^{1,2}. Los trastornos de este grupo comparten la aparición de sintomatología psicótica. La psicosis es un término controvertido, cuya definición ha ido variando a lo largo de la historia, que se caracteriza por una pérdida de contacto con la realidad^{3,4}.

Con la llegada del DSM-V en el año 2013, se han establecido cambios en los criterios diagnósticos de la esquizofrenia⁵. A partir de este momento desaparecen los subtipos que se conocían hasta ese momento como paranoide, desorganizado, catatónico, no diferencial y residual⁶. Además, se consideran otras premisas para diagnosticar la enfermedad teniendo que estar presentes dos de los siguientes síntomas: delirios, alucinaciones, habla desorganizada, comportamiento desorganizado y síntomas negativos⁷.

Los síntomas negativos hacen referencia a carencias o déficits como el aplanamiento o embotamiento afectivo, falta de motivación o energía (apatía, abulia), ausencia de interés o placer por las cosas (anhedonia), ausencia o disminución del lenguaje espontáneo o con contenido pobre (alogia)⁸⁻¹⁰.

La escala PANSS (Kay et al, 1987) es un instrumento hereteroaplicado compuesto por treinta ítems divididos en tres subescalas: síntomas positivos, síntomas negativos y psicopatología general. Concretamente, la subescala de síntomas negativos explora, a partir de siete ítems, las facetas de aislamiento social, afectividad aplanada y amotivación. Cada ítem se puntúa sobre una escala de siete puntos, donde uno equivale a ausencia del síntoma y siete a presencia con una gravedad extrema. La PANSS permite evaluar el síndrome esquizofrénico, tanto desde una perspectiva dimensional, como categorial¹¹.

Las alteraciones bioquímicas en el cerebro podrían ser una de las causas de la enfermedad pues, tradicionalmente se ha pensado que la excesiva actividad dopaminérgica estaba

relacionada directamente con la psicosis. Esta hipótesis neuroquímica se ha venido fundamentando en que los fármacos que reducen la dopamina mejoran la psicosis^{12,13}. Estudios más actuales defienden que una disfunción relacionada con el glutamato, como neurotransmisor excitatorio del cerebro, podría ser la causante de la enfermedad, especialmente de los síntomas negativos y las alteraciones cognitivas^{14,15}. No obstante, ambas hipótesis son complementarias¹⁶.

Otros autores apuntan a la influencia de las alteraciones estructurales del cerebro en la esquizofrenia. La disminución del volumen de determinadas áreas cerebrales: lóbulo temporal, hipocampo, tálamo y corteza prefrontal, así como una reducción del tamaño global del cerebro; podrían estar vinculadas a esta enfermedad^{17,18}. Por otro lado, las alteraciones estructurales no son exclusivas de la esquizofrenia¹⁹. Diferentes estudios de neuroimagen funcional en esquizofrenia avalan la reducción de la corteza prefrontal y su relación con la disminución de la capacidad de razonamiento^{20,21}. Estos hallazgos se ponen de manifiesto en la realización de pruebas con activación prefrontal²².

Se han evidenciado diversos factores de riesgo que incrementan las posibilidades de padecer esquizofrenia, aunque no la causen de manera directa. Factores de tipo ambiental como el consumo de cannabis^{23,24}, complicaciones obstétricas, determinados virus maternos prenatales^{25,26}, estrés psicosocial y adversidades en la infancia²⁷ han sido objeto de estudio a lo largo de los años. Sin embargo, ha sido el factor genético el más trascendental y el que más se ha demostrado como principal determinante de la enfermedad^{28,29}.

El tratamiento más habitual para la esquizofrenia es el farmacológico³⁰. Antipsicóticos como la olanzapina, quetiapina y clozapina son típicamente utilizados^{31,32}, los cuales producen incapacitantes efectos secundarios como aumento de peso, espasmos, hiperglucemia, hipercolesterolemia, aumento de prolactina, galactorrea, disfunción sexual, rigidez motora e inquietud o alteración del estado de ánimo^{33,34}. Estos efectos adversos propician una alta tasa de abandono de la medicación y, por tanto, recaídas en la enfermedad³⁵.

Tanto para paliar los efectos secundarios, como para evitar el abandono de la medicación, existen tratamientos de psicoterapia e intervenciones psicosociales, que son implementadas por diversos profesionales de la salud: psicólogos, enfermeras especialistas y trabajadores sociales, eminentemente^{36,37}. Los terapeutas ocupacionales son los encargados de mejorar el funcionamiento y facilitar la participación de la persona en las AVD^{38,39}. Todo parece indicar que el abordaje multidisciplinar con una visión holística del paciente favorece un mayor impacto del tratamiento en la mejora de la calidad de vida⁴⁰.

Hasta la fecha, algunos autores han publicado guías de fisioterapia para el tratamiento de enfermedades relacionadas con la salud mental⁴¹. Sin embargo, existen escasos estudios que avalen la rehabilitación y el ejercicio físico como método de intervención en esquizofrenia.

Se conocen bien los efectos del ejercicio físico en la diabetes, hipertensión arterial o sobrepeso incluso cuando existe comorbilidad entre ellas^{42,43}, pero en la actualidad no existen muchas publicaciones que evidencien la influencia del ejercicio terapéutico en los síntomas negativos de la esquizofrenia. El ejercicio físico prescrito y supervisado puede ser una adecuada intervención para manejar los síntomas negativos⁴⁴.

Mediante esta revisión de la literatura se pretende conocer la evidencia disponible sobre el ejercicio físico en la reducción de síntomas negativos en la esquizofrenia.

5. OBJETIVO DEL ESTUDIO E HIPÓTESIS

Objetivo: analizar la evidencia científica disponible en la literatura acerca del ejercicio físico en la reducción de los síntomas negativos en la esquizofrenia.

Hipótesis: la actividad física correctamente prescrita podría ser una herramienta útil en el tratamiento de la sintomatología negativa causada por la esquizofrenia.

6. MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha llevado a cabo un análisis de la literatura para conocer la evidencia existente entre esquizofrenia y ejercicio terapéutico. Para ello, se realizó una revisión bibliográfica de ensayos clínicos aleatorizados (ECA) desde octubre de 2023 hasta abril de 2024.

Pregunta de investigación

Según los componentes de la Pregunta PICO, se formuló la siguiente cuestión: ¿El ejercicio terapéutico disminuye los síntomas negativos en pacientes con esquizofrenia?

-Participantes: pacientes con esquizofrenia.

-Intervención: ejercicio terapéutico.

-Comparación: tratamiento habitual.

-Resultados (*outcomes*): disminución de síntomas negativos.

Criterios de inclusión

-Diseño de estudio:

-Ensayos clínicos aleatorizados.

-Fecha de publicación entre 2014 y 2024.

-Tamaño muestral igual o mayor de diez.

-Artículos en español o inglés.

-Puntuación mínima de 7/11 en la escala de evaluación metodológica CASPe.

-Población:

-Pacientes con diagnóstico de esquizofrenia.

-Personas mayores de 18 años.

-Intervención:

- Estudios que apliquen técnicas de ejercicio terapéutico.
- Presencia de un grupo control y grupo experimental.

Criterios de exclusión

- Estudios repetidos.
- Estudios que utilicen como técnicas de intervención yoga o taichi, por considerar que se necesita una formación y conocimientos específicos para poder aplicarlas.
- Estudios que arrojen resultados poco esclarecedores.
- Sujetos con otras comorbilidades.

Estrategia de búsqueda

Llevada a cabo en las bases de datos *Pubmed (Medline)*, *Cochrane* y *PEDRo* entre los meses octubre de 2023 y abril de 2024.

Para llegar a la selección final de los estudios, se han definido tres búsquedas: inicial, sistemática y manual. La primera de ellas se hizo como aproximación al tema de interés y para conocer de manera global la cantidad de literatura existente. Las dos posteriores, para ser más precisos y determinar los artículos que finalmente se incluirían en el presente documento.

Búsqueda inicial

Realizada entre los meses de octubre y noviembre de 2023 en las bases de datos ya mencionadas, no se aplican criterios de inclusión y exclusión ni tampoco otros filtros.

A continuación, se especifica la metodología de búsqueda aplicada mediante los términos “*schizophrenia*”, “*physiotherapy*”, y “*exercise*”.

Pubmed (Medline)

-Con las palabras clave “*schizophrenia*” AND “*physiotherapy*” se obtuvieron 612 resultados, de los cuales 139 eran ensayos clínicos, 95 metaanálisis, 116 ensayos clínicos aleatorizados, 158 revisiones y 104 revisiones sistemáticas.

-A través de los términos “*schizophrenia*” AND “*exercise*” se reunieron 1478 estudios de los que 371 eran ensayos clínicos, 172 metaanálisis, 316 ensayos clínicos aleatorizados, 406 revisiones y 213 revisiones sistemáticas.

Cochrane

-Mediante “*schizophrenia*” AND “*physiotherapy*”, 8 fueron los resultados obtenidos de los que 4 eran revisiones y 4 ensayos clínicos.

-Utilizando “*schizophrenia*” AND “*exercise*” se consiguieron 259 artículos de los que 24 eran revisiones y 235 ensayos clínicos.

PEdro

-Con la combinación de términos “*schizophrenia*” AND “*fitness training*”, se obtuvieron 134 resultados.

-Las palabras clave “*schizophrenia*” AND “*strength training*”, arrojaron 39 resultados

Por tanto, esta primera búsqueda ofrece 2530 artículos.

Búsqueda sistemática

Tras la búsqueda inicial, se realizó la búsqueda sistemática acorde con la pregunta PICO y cumpliendo con los criterios de inclusión y exclusión ya detallados.

Se emplearon los siguientes términos: “schizophrenia”, [MeSH Terms], “physiotherapy”, [MeSH Terms], “physical exercise”, [MeSH Terms], “aerobic exercise”, [MeSH Terms], “anaerobic exercise”, [MeSH Terms], “aerobic training”, [MeSH Terms], “anaerobic training”, [MeSH Terms], “physical therapy”, [MeSH Terms], “physical activity”, [MeSH Terms], “strength exercise” [MeSH Terms], “walking”, [MeSH Terms], “yoga”, [MeSH Terms], “taichi”, [MeSH Terms].

Pubmed (Medline)

Tras aplicar los filtros de ensayo clínico aleatorizado, publicado en los últimos 10 años, sujetos adultos y en lengua española o inglesa; el número de artículos es de 59. De estos, 21 se descartaron por valorar otros aspectos en lugar de los síntomas de la esquizofrenia, 17 por utilizar otras técnicas diferentes al ejercicio terapéutico, 8 fueron eliminados por no guardar relación entre el título y el objeto de estudio; y 3 se encontraban incompletos.

De modo que únicamente 10 de los estudios encontrados en la base de datos *Pubmed* cumplen con los requisitos necesarios para formar parte de esta revisión.

Cochrane

Al aplicar los filtros se obtuvieron un total de 168 artículos de los cuales 90 no eran ensayos clínicos aleatorizados, 35 empleaban técnicas distintas al ejercicio terapéutico, 26 no guardaban relación entre el título y el objeto de estudio, 11 estaban incompletos y 6 ya se habían recopilado previamente en *Pubmed*. Ningún estudio pudo seleccionarse a través de esta base de datos.

PEDRo

Con los mismos filtros descritos anteriormente, se obtienen 50 resultados, 29 no eran ECA, 18 no empleaban ejercicio terapéutico y 3 se excluyeron por repetirse en otras bases de datos.

Mediante la búsqueda sistemática se recopilan 10 artículos que cumplen los criterios para poder evaluar su metodología de estudio.

Búsqueda manual

La búsqueda manual fue realizada en la propia bibliografía de los estudios, a través de la que se encontraron dos artículos más de los que cuyos autores principales fueron Andrade B, Cassilhas R, *et al*⁴⁵ y Paul Gorczynski, Guy Faulkner *et al*⁴⁶. Finalmente, solo el primero de ellos cumplía con las premisas para poder incluirse.

Flujograma

En el siguiente diagrama se puede observar cómo se llega a la elección final de artículos a través de las búsquedas en las bases de datos.

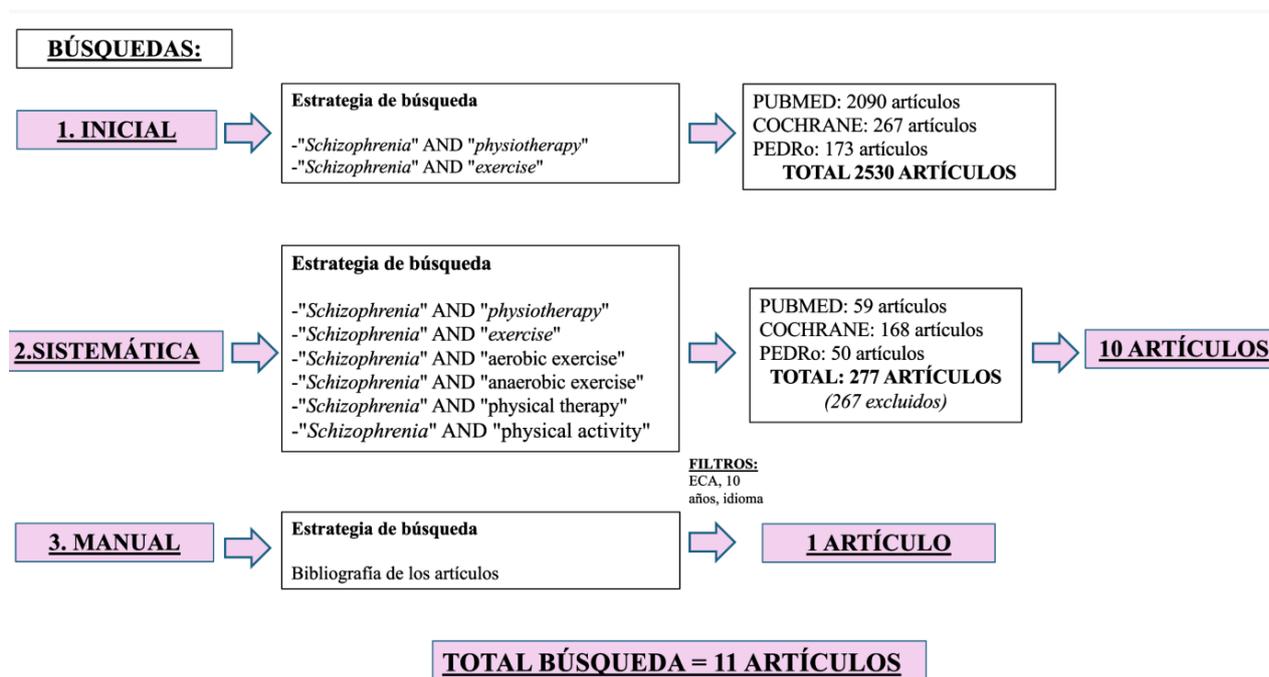


Figura 2.1

Evaluación metodológica

Para valorar la calidad científica de los artículos seleccionados se emplea la Escala CASPe (*anexo I*). A través de ella, se hace una lectura crítica de la literatura de salud y se establece la calidad científica de los estudios. Está compuesta por once ítems que valoran distintos aspectos de los artículos. Cada pregunta se responde con "sí" (equivalente a un punto), "no" o "no lo sé", respuestas por las que se atribuye cero puntos. Por tanto, la puntuación mínima es de cero siendo la máxima de once puntos.

Las tres primeras preguntas se consideran de eliminación de modo que, si la respuesta a todas ellas es afirmativa, se continuará analizando el estudio. El total de artículos seleccionados lograron la puntuación máxima en este aspecto.

Las cuestiones cuatro, cinco y seis están dirigidas a averiguar las características del ensayo clínico, evaluar el tipo de ciego que seguía el estudio y cómo fue el trato que recibió cada grupo. Algunos de los artículos examinados, al emplear el ejercicio terapéutico como herramienta de intervención, no pudieron mantener oculto el ciego entre los clínicos, los investigadores y los pacientes, como ocurre en los trabajos de Andrade B *et al*⁴⁵, Yim Loh S *et al*⁴⁷, Larsen L *et al*⁴⁸ y Kimhy D *et al*^{49,50}. De igual forma, los artículos de Yim Loh S *et al*⁴⁷, Curcic D *et al*⁵¹ y Kilbourne A *et al*⁵²; no proporcionaron el mismo trato a los grupos de participantes.

Las preguntas siete y ocho pretenden saber si el resultado de la intervención fue significativo, así como la precisión resultante. Todos los artículos responden afirmativamente excepto, Kilbourne A *et al*⁵², Larsen L *et al*⁴⁸; y Maurus I *et al*⁵³; pues con sus trabajos no se demostraron la relevancia de la intervención y, además algunos de ellos no aportan el dato concreto de la precisión del estudio.

Por último, los ítems nueve, diez y once cuestionan la utilidad de los resultados del ensayo y si estos son transferibles a la población a la que se dirige el estudio. En este caso, de los estudios analizados el de Engh J, *et al.*⁵⁴ ofreció una respuesta negativa en estos apartados.

Finalmente, diez de los once artículos evaluados superaron la puntuación mínima establecida de 7/11 para poder incluirse en esta revisión. Se pueden consultar los resultados de cada artículo desglosado por ítems en *tabla 3.1* en *anexo I*.

7. RESULTADOS

Tras la búsqueda y el análisis realizado de los artículos, solamente diez de ellos cumplen con los criterios establecidos: Andrade B *et al* (2015)⁴⁵, Kimhy D *et al* (2015)⁴⁹, Svatkova A *et al* (2015)⁵⁵, Priebe S *et al* (2016)⁵⁶, Yim Loh S *et al* (2016)⁴⁷, Curcic D *et al* (2017)⁵¹, Kilbourne A *et al* (2017)⁵², Larsen L *et al* (2019)⁴⁸, Kimhy D *et al* (2020)⁵⁰ y Maurus I *et al* (2023)⁵³. Cada estudio presenta una propuesta diferente de ejercicio terapéutico en pacientes con esquizofrenia. Aunque la mayoría de ellos evalúan más aspectos, esta revisión se va a centrar en los cambios existentes en los síntomas negativos tras la intervención.

En anexos se muestran la *tabla 3.2* con los resultados generales de los ECA y la *tabla 3.3* con los resultados estadísticos. A continuación, se analiza detalladamente cada artículo incluido:

Andrade B, Cassilhas R, Attux C, et al. A 20-week program of resistance or concurrent exercise improves symptoms of schizophrenia: results of a blind, randomized controlled trial (2015)⁴⁵

El estudio se realizó con la finalidad de conocer los efectos de un programa de entrenamiento de resistencia y entrenamiento concurrente sobre los síntomas de la esquizofrenia.

En este ECA doble ciego, se seleccionó una muestra constituida por 47 individuos diagnosticados con esquizofrenia en etapa crónica con una edad comprendida entre los 18 y 50 años.

Se realizaron varias evaluaciones durante el estudio: antes de comenzar, en la semana diez y en la veinte. En ellas se baremaron los síntomas de la esquizofrenia con la escala PANSS.

El ejercicio consistía en dos tipos de programas de entrenamiento: de resistencia (RESEX) y concurrente (CONCEX). El entrenamiento RESEX se centraba en ejercicios de resistencia.

Se realizaron ejercicios de grupos musculares grandes, como prensa de pierna, tracción vertical, *press* de pecho, extensión de brazos y *crunch* abdominal. El entrenamiento CONCEX combinaba ejercicios de resistencia y entrenamiento aeróbico. El entrenamiento de resistencia se realizó de manera similar al RESEX, mientras que el programa aeróbico consistía en caminatas y carreras en una cinta durante 60 minutos. Ambos programas de ejercicio se llevaron a cabo dos veces por semana durante veinte semanas.

En cuanto a los resultados sobre los síntomas negativos, el grupo de entrenamiento RESEX, obtuvo un tamaño del efecto grande ($n^2 = 0.165$) y una mejora significativa en los síntomas negativos tras veinte semanas ($p = 0.027$). En el grupo CONCEX, no se observaron cambios significativos.

Kimhy D, Vakhrusheva J, Bartels M, et al. The impact of aerobic exercise on brain-derived neurotrophic factor and neurocognition in individuals with schizophrenia: a single-blind, randomized clinical trial (2015)⁴⁹

En este ECA, parcialmente ciego, si bien el objetivo era investigar si la mejora en la aptitud aeróbica a través del ejercicio físico podría conducir a mejoras en la función neurocognitiva en personas con esquizofrenia, y si pudieran estar asociadas con la mejora de los síntomas propios de la enfermedad.

La muestra se conformaba por 33 pacientes ambulatorios diagnosticados con esquizofrenia, con una edad de entre 18 y 55 años.

Se evaluaron los síntomas de la esquizofrenia a través de la Escala SANS y también se utilizó una prueba cardiopulmonar para determinar el VO2 pico antes y después de la intervención.

Las sesiones de AE se llevaron a cabo durante doce semanas, con dos sesiones semanales de una hora. El entrenamiento de AE comenzaba con calentamiento durante diez minutos. Después, se realizaban 45 minutos de ejercicio aeróbico con sistemas de videojuegos activos con *software* de ejercicio, cintas de correr, bicicletas y elípticas. Finalizaba con un enfriamiento de cinco minutos. La intensidad del ejercicio se graduaba individualmente en función de la frecuencia cardíaca máxima (HRmax).

Con $d=0.93$ el estudio concluye que en el grupo de intervención el tamaño del efecto en los síntomas negativos fue grande y además éstos mejoraron de forma estadísticamente significativa ($p=0.009$).

Svatkova A, Mandl R, Scheewe T, et al. Physical exercise keeps the brain connected: biking increases white matter integrity in patients with schizophrenia and healthy controls (2015)⁵⁵

La finalidad del estudio fue investigar los efectos del ejercicio físico y su repercusión en la conectividad cerebral en pacientes con esquizofrenia.

Participaron en este estudio 81 sujetos, siendo 33 los diagnosticados con esquizofrenia, de entre 18 y 48 años y 48 controles sanos.

Las sesiones de ejercicio se realizaban dos veces por semana durante seis meses. Cada sesión tenía una duración de una hora y se dividía en 40 minutos de ejercicio aeróbico y 20 minutos de ejercicio anaeróbico.

El ejercicio aeróbico incluía andar en bicicleta ergométrica, máquinas de remo, elíptica y cinta de correr. Además, se realizaban ejercicios de fortalecimiento muscular de bíceps, tríceps, abdominales, cuádriceps, pectorales y deltoides.

Las evaluaciones en las que se empleaba la Escala PANSS, se realizaron antes de empezar el ensayo y al finalizar.

Con este estudio se concluye que hubo una mejoría significativa ($p=0.04$) en los síntomas negativos de la enfermedad en el grupo de pacientes que participaron en el programa de ejercicio físico en comparación a los otros grupos.

Priebe S, Savill M, Wykes T, et al. Effectiveness of group body psychotherapy for negative symptoms of schizophrenia: multicentre randomised controlled trial (2016)⁵⁶

El objetivo principal del estudio era determinar si la psicoterapia corporal de grupo era capaz de disminuir los síntomas negativos de la esquizofrenia en comparación con Pilates.

En este ECA doble ciego, fueron 275 los pacientes ambulatorios con esquizofrenia crónica de entre 18 y 65 años, dividiéndose en dos grupos de manera aleatoria.

Las sesiones de ejercicio fueron veinte programadas durante diez semanas, haciendo dos por semana de 90 minutos. Las clases de Pilates se dirigían a mejorar la fuerza, la flexibilidad y la postura. Las evaluaciones, en las que se empleó la Escala PANSS, se efectuaron antes de iniciar el tratamiento, a las diez semanas y seis meses después de finalizar.

El estudio no encontró diferencias significativas en los síntomas negativos de la esquizofrenia entre el grupo que recibió psicoterapia corporal y el grupo que participó en las clases de Pilates. Los resultados indicaron que ambos grupos experimentaron una reducción significativa en los síntomas negativos desde el inicio hasta el final del tratamiento ($p<0.01$).

Yim Loh S, Abdullah A, Abu Bakar A, et al. Structured walking and chronic institutionalized schizophrenia inmates: a pilot RCT study on quality of life (2016)⁴⁷

El objetivo del ECA era investigar la eficacia de un programa de caminatas como intervención en pacientes crónicos institucionalizados con esquizofrenia, comparando los resultados de este grupo con los que reciben tratamiento habitual.

Siendo el estudio parcialmente ciego, se reclutó una muestra de 104 pacientes entre 23 y 65 años con esquizofrenia y se dividieron en dos grupos aleatoriamente.

Se realizó un programa de caminatas organizadas durante tres meses con una frecuencia de tres sesiones semanales. Su duración fue progresiva, realizándose treinta minutos en el primer mes, el segundo mes se incrementaba a cuarenta minutos por sesión y el tercero a cincuenta.

Evaluada los efectos tras la intervención de tres meses, los resultados sobre los síntomas negativos fueron de tamaño moderado ($d=0.47$) e indicaron una reducción estadísticamente significativa en la Escala PANSS ($p<0.01$), mientras que no hubo cambios en el grupo de tratamiento habitual.

Curcic D, Stojmenovic T, Djukic-Dejanovic S, et al. Positive impact of prescribed physical activity on symptoms on schizophrenia: randomized clinical trial (2017)⁵¹

El propósito de estudio fue investigar el impacto de la actividad física prescrita en los síntomas de la esquizofrenia en pacientes hospitalizados en comparación con un grupo control que sólo recibía tratamiento farmacológico.

En el ECA, parcialmente ciego, participaron 80 personas de entre 25 y 65 años e incluía sesiones de ejercicio de 45 minutos, cuatro veces por semana, durante doce semanas. Antes de comenzar el programa, los pacientes recibieron educación sobre la importancia de la actividad física y sobre cómo manejar la frecuencia cardíaca durante el ejercicio.

El programa de ejercicio incluía cinco minutos de calentamiento, caminata rápida o trote durante treinta minutos y diez minutos de estiramientos.

El ejercicio tuvo un efecto positivo sobre los síntomas negativos de la esquizofrenia. Según los resultados del estudio, se observó una disminución significativa ($p=0.001$) en los síntomas negativos en el grupo de pacientes que participaron en el ejercicio en comparación con el grupo control.

Kilbourne A, Barbaresso M, Zongshan L, et al. Improving physical health in patients with chronic mental disorders: 12-month results from a randomized controlled collaborative care trial (2017)⁵²

El propósito del estudio era determinar si la intervención LG-CC comparada con la atención habitual reducía los síntomas psiquiátricos y los factores de riesgo cardiovascular en pacientes ambulatorios con trastornos mentales crónicos.

La muestra que constituyó este ECA parcialmente ciego fue de 245 personas de entre 28 y 75 años con esquizofrenia o trastorno bipolar. Las sesiones de intervención fueron cinco, distribuidas semanalmente. En estas sesiones, se abordaban temas como hábitos de vida saludable y, además se hacía actividad física y se daban pautas y recomendaciones para realizar en sus hogares. No se indica el tipo de actividad empleada ni tampoco los parámetros en los que se basaba.

Transcurridos doce meses desde que finaliza la intervención se realizó una valoración con la Escala BASIS y se concluye que, con $d=0.39$ el tamaño del efecto fue moderado y los resultados no pueden considerarse significativos ($p=0.18$) en los síntomas negativos.

Larsen L, Schnor H, Tresbol B, et al. The impact of exercise training complementary to early intervention in patients with first-episode psychosis: a qualitative sub-study from a randomized controlled feasibility trial (2019)⁴⁸

El objetivo del ECA, parcialmente ciego, fue evaluar la efectividad de un programa de actividad física de moderada-alta intensidad en pacientes con un primer episodio psicótico.

La muestra se constituyó con dieciséis sujetos de entre 18 y 45 años y diagnóstico de esquizofrenia. Participaron en sesiones de entrenamiento en circuito de alta intensidad de una hora y se realizaban tres veces por semana durante ocho semanas.

Las evaluaciones en las que se empleó la escala PANSS, se realizaron antes y al finalizar el programa. Los resultados sobre los síntomas negativos incluyeron mejoras en el sueño y el ritmo circadiano, así como un aumento en la energía y la motivación.

Sin embargo, este estudio fue cualitativo y no cuantitativo, por lo que los resultados no se evaluaron en términos estadísticos.

Kimhy D, Tay C, Vakhrusheva J, et al. Enhancement of aerobic fitness improves social functioning in individuals with schizophrenia (2020)⁵⁰

El ensayo tipo ECA, parcialmente ciego, se diseñó con el fin de examinar el impacto del ejercicio aeróbico en el funcionamiento social de individuos con esquizofrenia. Fueron 33 los participantes ambulatorios con diagnóstico de esquizofrenia en fase crónica y con edades comprendidas entre los 18 y 65 años. Se realizaron las evaluaciones antes y al finalizar la intervención en la que los síntomas negativos se midieron con la escala SANS.

Las sesiones de ejercicio estaban comprendidas en un programa de entrenamiento aeróbico de doce semanas, con tres sesiones semanales de una hora. Cada sesión comenzaba con un calentamiento de diez minutos, seguido de 45 minutos de ejercicio aeróbico con cintas de correr, bicicletas estáticas y elípticas. Se terminaba con un enfriamiento de cinco minutos.

Tras la intervención, se observaron mejoras en los síntomas negativos de los participantes que realizaron ejercicio. El tamaño del efecto fue pequeño ($d=0.19$) y el resultado estadísticamente significativo ($p=0.012$).

Maurus I, Roell L, Lembeck M, et al. Exercise as an add-on treatment in individuals with schizophrenia: results from a large multicenter randomized controlled trial (2023)⁵³

El objetivo principal de este ECA parcialmente ciego fue investigar la eficacia de dos tipos de intervenciones de ejercicio como tratamiento en personas con esquizofrenia en fase crónica.

Se comparó el ejercicio aeróbico en bicicleta ergométrica (AET) con el entrenamiento de habilidades funcionales.

Los 180 participantes estaban diagnosticados de esquizofrenia en estadio crónico y se les realizaron cuatro evaluaciones: antes de comenzar el programa, a los tres y seis meses y seis meses después de la intervención. Los síntomas negativos fueron examinados con la escala PANSS.

Las sesiones del grupo AET consistían en ciclismo en bicicletas estáticas a un nivel de vatios determinado por una prueba de umbral de lactato individual realizada antes de la asignación al azar. Cada cuatro semanas, se medían las concentraciones de lactato y se ajustaba la intensidad del entrenamiento.

Las sesiones se realizaron tres veces por semana durante seis meses. Su duración varió, comenzando en 40 minutos durante las seis primeras semanas, 45 minutos las siguientes seis y 50 minutos en las últimas catorce semanas.

Hubo cambios significativos en los síntomas negativos después de la intervención ($p=0.017$) sin poder determinar que un grupo mejorase más que el otro.

8. DISCUSIÓN

El propósito de esta revisión era el de analizar exhaustivamente los estudios existentes y conocer la prescripción de ejercicio físico más adecuada en el manejo de los síntomas negativos de la enfermedad. Estos ensayos indican que la práctica regular de ejercicio físico en sus diversas modalidades como ejercicio aeróbico, entrenamiento de fuerza, de resistencia y caminatas estructuradas, puede contribuir a la reducción de los síntomas negativos de la esquizofrenia.

Hasta la fecha son pocos los estudios que consiguen respaldar los beneficios del uso del ejercicio terapéutico como método de intervención en los pacientes con esquizofrenia. Consultadas otras revisiones sistemáticas recientemente publicadas sobre el abordaje de los síntomas negativos de la esquizofrenia desde la práctica de ejercicio físico, Cui W *et al*⁵⁷ examinaron 25 artículos publicados entre los años 2007 y 2023 y con muestras de 15 a 244 participantes. Concluyeron que el ejercicio aeróbico de baja intensidad sería el óptimo para tratar la psicopatología general de la esquizofrenia y el yoga lo más indicado para aliviar los

síntomas negativos. En la revisión sistemática publicada en 2023 y elaborada por Kim M *et al*⁵⁸, se analizaron 15 ensayos de 2011 a 2022 y concluyeron que el mejor programa para abordar los síntomas negativos es aquel que dura veinte semanas o más y que combina ejercicio aeróbico y de resistencia. Al igual que en la presente revisión, esta también apunta que la práctica de ejercicio físico de manera regular puede desempeñar un papel importante en el manejo de los síntomas negativos de los pacientes con esquizofrenia.

Los diez ECA examinados concluyen con mejoras en los síntomas negativos de la esquizofrenia tras la implementación de un programa de ejercicio físico. No obstante, en el estudio de Priebe S *et al*⁵⁶ no pudieron determinar que la actividad física fuese más efectiva que la psicoterapia. Además, todos los artículos arrojan resultados significativos excepto el de Larsen L *et al*⁴⁸ que realiza sus mediciones a través de una escala cualitativa y el de Kilbourne A *et al*⁵² que no puede concluir que los resultados sean significativos.

En cuanto a las escalas empleadas como instrumento de medición de los síntomas negativos ha sido la PANSS la más frecuentemente utilizada, ya que todos los autores se han decantado por ella a excepción de Kimhy D *et al*^{49,50} y Kilbourne A *et al*⁵², que usaron las escalas SANS y BASIS, respectivamente.

Todos los estudios incluidos han obtenido una puntuación mínima de 9/11 en la Escala metodológica CASPe, lo que indica una alta calidad en la evidencia de los ECA. Han sido los artículos de Andrade B *et al*⁴⁵, Kimhy D *et al*^{49,50}, Svatkova A *et al*⁵⁵ y Priebe S *et al*⁵⁶ los que han logrado la calificación más alta alcanzando un 10/11. Por tanto, la totalidad de los estudios analizados en esta revisión pueden considerarse de una evidencia de alta calidad.

En la selección final de los artículos existe una homogeneidad entre la muestra, pues prácticamente todos los ensayos incluyen al conjunto de los participantes con diagnóstico de esquizofrenia. Únicamente se diferencian los estudios de Svatkova A *et al*⁵⁵ que introduce controles sanos y Kilbourne A *et al*⁵² que además de probar los beneficios del ejercicio físico

en las personas con esquizofrenia, lo hace también en individuos con trastorno bipolar. Señalar, que todos los participantes de los estudios son adultos de entre 18 y 75 años.

El tamaño muestral puede considerarse amplio en los estudios de Priebe S *et al*⁵⁶, Yim Loh S *et al*⁴⁷, Kilbourne A *et al*⁵² y Maurus I *et al*⁵³, pues todos ellos superan el centenar de sujetos llegando a 275 el máximo de individuos. En el lado opuesto, se sitúa Larsen L *et al*⁴⁸, ya que fueron solo dieciséis los participantes en su ECA. Esta variabilidad en los tamaños muestrales puede influir en la firmeza de los hallazgos ya que las muestras pequeñas pueden tener menor repercusión estadística para detectar diferencias significativas en los resultados obtenidos.

A pesar de que todos los ECA concluyen con mejoras en los síntomas negativos de las personas con esquizofrenia tras la implementación de un programa de ejercicio físico, no hay unanimidad para establecer qué tipo de actividad es la más indicada. Mientras que Andrade B *et al*⁴⁵ determinan en su estudio que el entrenamiento de fuerza es el que tiene mayor efectividad, Svatkova A *et al*⁵⁵ y Larsen L *et al*⁴⁸, defienden que es el entrenamiento combinado anaeróbico y aeróbico con el que se consiguen resultados positivos. Por otro lado, Kimhy D *et al*⁴⁹, Yim Loh S *et al*⁴⁷, Curcic D *et al*⁵¹, Kilbourne A *et al*⁵² y Maurus I *et al*⁵³, obtienen la mejora de los síntomas negativos a través de ejercicio puramente aeróbico.

Aunque parece que todos los estudios indican que la práctica de ejercicio físico ha de ser regular para obtener resultados positivos, hay variación en la dosis semanal de aplicación. Andrade B *et al*⁴⁵, Kimhy D *et al*⁴⁹, Svatkova A *et al*⁵⁵ y Priebe S *et al*⁵⁶ realizaron sus investigaciones con dos sesiones semanales; Kilbourne A *et al*⁵² establecieron una sesión semanal y Curcic D *et al*⁵¹ alcanzaron las cuatro sesiones semanalmente. El resto de los estudios analizados, consideraron tres sesiones semanales de actividad física. La duración del entrenamiento oscila entre la mínima de 45 minutos de Curcic D *et al*⁵¹ y la máxima de 90 minutos en el estudio de Kilbourne A *et al*⁵². Esta duración podría estar inversamente relacionada con el número de sesiones semanales pues, se ve cómo el que apuesta por sesiones de intervención más cortas lo realiza más veces por semana mientras que, el que lleva a cabo sesiones de entrenamiento más dilatadas lo hace solo una vez por semana.

En referencia a la fase de la enfermedad en la que se realizó el programa, Larsen L *et al*⁴⁸ lo hicieron en un estadio agudo, mientras que Andrade B *et al*⁴⁵, Priebe S *et al*⁵⁶, Yim Loh *et al*⁴⁷, Kilbourne A *et al*⁵², Kimhy D *et al*^{49,50} y Maurus I *et al*⁵³, realizan sus intervenciones en episodios crónicos. El resto de los autores no comentan este factor o han creado una muestra heterogénea en este aspecto. Del mismo modo, Priebe S *et al*⁵⁶, Kilbourne A *et al*⁵² y Larsen L *et al*⁴⁸ habrían realizado una intervención en la comunidad con pacientes ambulatorios y Yim Loh S *et al*⁴⁷ puso en práctica su programa de caminatas con personas institucionalizadas. En los demás ECA no se alude al lugar de residencia de los participantes.

Para verificar si los efectos del tratamiento se mantienen en el tiempo, Priebe S *et al*⁵⁶ y Maurus I *et al*⁵³ realizan una evaluación de los síntomas a los seis meses de finalizar el programa implementado. Kilbourne A *et al*⁵² lo hacen a los doce meses de la intervención. El resto de los autores no han tenido este aspecto en cuenta en el diseño de sus ensayos.

Como limitaciones en esta revisión, se encuentran la escasa evidencia publicada y también el pobre detalle en los resultados, pues no se encuentra información tan relevante en la muestra como rangos de edad, género, antropometría, antecedentes clínicos u otros datos de interés importantes para tener en cuenta en la prescripción de ejercicio físico.

Aunque a nivel general existe consenso de que la actividad física implementada de manera regular mejora los síntomas negativos de la esquizofrenia, se desconoce si los efectos permanecen en el tiempo, así como la dosificación y el tipo de ejercicio más eficientes. Sería interesante ahondar más aún en este aspecto y evaluar los efectos a largo plazo.

El tratamiento farmacológico es ampliamente utilizado como pilar principal en el manejo de la esquizofrenia. Sin embargo, la complejidad de esta enfermedad y su afectación a diferentes esferas del individuo, hacen necesaria una intervención complementaria basada en la terapia psicológica, la rehabilitación psicosocial y el ejercicio físico para así proporcionar un enfoque holístico e integral en el tratamiento.

9. CONCLUSIÓN

El ejercicio físico practicado de manera regular puede tener un efecto positivo en la reducción de los síntomas negativos de los pacientes con esquizofrenia.

En la literatura publicada hay evidencia sobre la implementación de diferentes programas de actividad física a través de ejercicio aeróbico, de fuerza, resistencia y caminatas. Estas mejoras se reflejaron en escalas objetivas y subjetivas de los síntomas de la esquizofrenia. A pesar de que los estudios muestran efectos significativos sobre la sintomatología de esta enfermedad, hay una variabilidad considerable en el diseño de los estudios, las poblaciones de pacientes, así como las modalidades de ejercicio empleadas, además de una falta general de seguimiento a largo plazo.

Por tanto, a pesar de que la terapia farmacológica sigue siendo el principal tratamiento de la esquizofrenia, el ejercicio terapéutico emerge como una intervención complementaria prometedora que puede proporcionar importantes beneficios en la reducción de los síntomas negativos y mejorar la calidad de vida de las personas que padecen esta enfermedad.

Se necesitan más investigaciones, con diseños adecuados y tamaños muestrales mayores que ayuden a comprender los mecanismos subyacentes y determinar las modalidades de ejercicio físico más efectivas en el tratamiento de los síntomas negativos de la esquizofrenia.

10. ANEXOS

EVALUACIÓN METODOLÓGICA (CASPe)

1. ¿Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida?
2. ¿Fue aleatoria y se mantuvo oculta la asignación de los pacientes al tratamiento?
3. ¿Fueron adecuadamente considerados hasta el final del estudio los participantes?
4. ¿Estuvieron cegados al tratamiento los pacientes, los clínicos y el personal del estudio?
5. ¿Fueron similares los grupos al comienzo del ensayo?
6. ¿Fueron tratados de igual modo los grupos?
7. ¿Es muy grande el efecto del tratamiento?
8. ¿Cuál es la precisión de este efecto?
9. ¿Pueden aplicarse los resultados en tu medio o población local?
10. ¿Se tuvieron en cuenta todos los resultados de importancia clínica?
11. ¿Los beneficios a obtener justifican los riesgos y los costes?

ESCALA CASPe	Ítems y respuestas											
Artículos por autor	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	Total
Andrade B <i>et al</i> (2015)	Sí	Sí	Sí	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	10/11
Engl J <i>et al</i> (2015)	Sí	Sí	Sí	No	Sí	Sí	No	No	No	No	No	5/11
Kimhy D <i>et al</i> (2015)	Sí	Sí	Sí	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	10/11
Svatkova A <i>et al</i> (2015)	Sí	Sí	Sí	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	10/11
Priebe S <i>et al</i> (2016)	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí	Sí	Sí	Sí	10/11
Yim Loh S <i>et al</i> (2016)	Sí	Sí	Sí	No	Sí	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	9/11
Curcic D <i>et al</i> (2017)	Sí	Sí	Sí	N/s	Sí	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	9/11
Kilbourne A <i>et al</i> (2017)	Sí	Sí	Sí	No	Sí	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	9/11
Larsen L <i>et al</i> (2019)	Sí	Sí	Sí	No	Sí	Sí	Sí	No	Sí	Sí	Sí	9/11
Kimhy D <i>et al</i> (2020)	Sí	Sí	Sí	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	10/11
Maurus I <i>et al</i> (2023)	Sí	Sí	Sí	No	Sí	Sí	No	Sí	Sí	Sí	Sí	9/11

Tabla 3.1

PUBLICACIÓN	TIPO DE ESTUDIO	MUESTRA	ESCALAS	MÉTODOS DE EVALUACIÓN	INTERVENCIÓN	RESULTADOS
Andrade B <i>et al.</i> (2015)	-ECA -Doble ciego -20 semanas de tto	N= 47 Esquizofrenia	PANSS	Evaluación al inicio, a las 10 semanas y a las 20 semanas.	-2 sesiones semanales de 60' -3 grupos: -G. RESEX: entrenamiento de fuerza. -G. CONCEX: entrenamiento de fuerza y resistencia. -G. CNTRL: ejercicio con cargas mínimas.	Mejoras significativas de los sínt. negativos a las 10 y 20 semanas en los grupos RESEX y CONCEX. No hay cambios en el grupo CNTRL.
Kimhy D <i>et al.</i> (2015)	-ECA -Parcialmente ciego -12 semanas de tto.	N= 33 Esquizofrenia	SANS	Evaluación al inicio y al final de las 12 semanas.	-2 sesiones semanales de 60' -2 grupos: -G. AE: ejercicio aeróbico con videojuegos activos y ejercicios aeróbicos. -G. TAU: tto habitual.	Mejoras significativas en los sínt. negativos del grupo de AE respecto al grupo TAU.
Svatkova A <i>et al.</i> (2015)	-ECA -Parcialmente ciego -6 meses de tto.	N= 81 Esquizofrenia y controles sanos	PANSS	Evaluación antes y después de la intervención.	-2 sesiones semanales de 60' -3 grupos: -G. EF: 30' de bicicleta ergométrica y 30' ejercicio de fuerza (esquizofrenia y controles sanos). -G. TO: act. individualizadas (esquizofrenia) -G. Control: vida habitual (controles sanos)	Reducción de sínt. negativos del grupo ejercicio vs. TO y control.
Priebe S <i>et al.</i> (2016)	-ECA -Doble ciego -10 semanas de tto	N= 275 Esquizofrenia	PANSS	Evaluación antes, después del tratamiento y a los 6 meses de finalizar el mismo.	-2 sesiones semanales de 90' -2 grupos: -G. BPT: psicoterapia -G. Pilates: plan de ejercicios estructurado.	El grupo Pilates mostró una reducción significativa de los sínt. negativos, sin diferencia al grupo BPT.
Yim Loh S <i>et al.</i> (2016)	-ECA -Parcialmente ciego -3 meses de tto	N= 104 Esquizofrenia	PANSS	Evaluación antes y después del tto.	-3 sesiones semanales -2 grupos: -G. OWR: caminata organizada. Mes 1: 30', mes 2: 40', mes 3: 50' -G. TAU: tto habitual.	Efecto positivo sobre los sínt. negativos en el G. OWR. No hay cambios en G. TAU

Curcic D et al. (2017)	-ECA -Parcialmente ciego -12 semanas de tto	N= 80 Esquizofrenia	PANSS	Evaluación antes y al acabar el tto	-4 sesiones semanales de 45' -2 grupos: -G. Ejercicio: calentamiento, 30' de ejercicio aeróbico -G. Control: tto habitual	El grupo ejercicio experimentó mejoras en los sínt. negativos tras la intervención respecto al grupo control.
Kilbourne A et al. (2017)	-ECA -Parcialmente ciego -5 semanas de tto	N= 245 Esquizofrenia y tno bipolar	BASIS	Evaluación inicial, a los 6 meses y 12 meses después del tto.	-1 sesión semanal de 90' -2 grupos: -G. LG-CC: sesiones de autogestión y act. Física. -G. AH: act. habitual	Mejoras no significativas en los sínt. psiquiátricos.
Larsen L et al. (2019)	-ECA -Parcialmente ciego -8 semanas de tto	N= 16 Esquizofrenia	PANSS	Evaluación antes y al finalizar el tto	-3 sesiones semanales de 60' -2 grupos: -G. Ejercicio supervisado: calentamiento, entrenamiento en circuito de alta intensidad y estiramiento. -G. Control: tto habitual	Mejoras de los sínt. negativos los participantes del grupo de ejercicio.
Kimhy D et al. (2020)	-ECA -Parcialmente ciego -12 semanas de tto	N= 33 Esquizofrenia	SANS	Evaluación antes y tras 12 semanas de tto	-3 sesiones semanales de 60' -2 grupos: -G. Ejercicio aeróbico (AE): caminar en cinta, bicicleta estática y elíptica. -G. TAU: tto habitual	Los participantes del grupo AE mostraron mejoras significativas en los síntomas negativos en comparación con el grupo TAU
Maurus I et al. (2023)	-ECA -Parcialmente ciego -6 meses de tto	N= 180 Esquizofrenia	PANSS	Evaluación inicial, tras 3 meses de tto, al finalizar el tto y 6 meses después de acabar la intervención.	-3 sesiones semanales -Semana 1-6: 40' -Semana 6-12: 45' -Semana 13-26: 50' -2 grupos: -G. intervención (AET): bicicleta ergométrica -G. Control (FSBT): ejercicios de flexibilidad, estabilidad, equilibrio y relajación.	Mejoras significativas en los sínt. negativos en ambos de los grupos.

Tabla 3.2

RESULTADOS ESTADÍSTICOS

Artículos por autor	Tamaño del efecto	Significación estadística
Andrade B <i>et al</i> (2015)	$n^2= 0.165$	$p=0.027$
Kimhy D <i>et al</i> (2015)	$d=0.93$	$p=0.009$
Svatkova A <i>et al</i> (2015)	-	$p=0.04$
Priebe S <i>et al</i> (2016)	-	$p<0.01$
Yim Loh S <i>et al</i> (2016)	$d=0.47$	$p<0.01$
Curcic D <i>et al</i> (2017)	-	$p=0.001$
Kilbourne A <i>et al</i> (2017)	$d=0.39$	$p=0.18$
Larsen L <i>et al</i> (2019)	-	-
Kimhy D <i>et al</i> (2020)	$d=0.19$	$p=0.012$
Maurus I <i>et al</i> (2023)	-	$p=0.017$

Tabla 3.3

11. BIBLIOGRAFÍA

1. Tandon R, Gaebel W, Barch DM, Bustillo J, Gur RE, Heckers S, et al. Definición y descripción de esquizofrenia en el DSM-5. *Schizophr Res.* 2013;150(1):3–10.
2. Valle R. La esquizofrenia en la CIE-11: comparación con la CIE-10 y el DSM-5. *Rev. Psiquiatr Salud Ment.* 2020;13(2):95–10
3. Chan, V., *Schizophrenia and Psychosis: Diagnosis, Current Research Trends, and Model Treatment Approaches with Implications for Transitional Age Youth, Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America* (2017), Vol 26, N° 2, 341-366.
4. Arciniegas DB. *Psychosis. Continuum (Minneapolis, Minn), 2015 (3 Behavioral Neurology and Neuropsychiatry):715–736*
5. Mattila T, Koeter M, Wohlfarth T, Storosum J, van den Brink W, de Haan L, et al. Impact of DSM-5 changes on the diagnosis and acute treatment of schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2015;41(3):637–43
6. Abeleira Padín, G. Esquizofrenia. *Cuadernos del Tomás* 2012 nº 4: 151-172
7. Sachdev PS, Mohan A, Taylor L, Jeste DV. DSM-5 and mental disorders in older individuals: An overview. *Harv Rev Psychiatry.* 2015; Vol 23 N° 5:320–8.
8. Favrod J, Nguyen A, Chaix J, Pellet J, Frobert L, Fankhauser C, et al. Improving pleasure and motivation in schizophrenia: A randomized controlled clinical trial. *Psychother Psychosom.* 2019 ;88(2):84–95.
9. Galderisi S, Mucci A, Dollfus S, Nordentoft M, Falkai P, Kaiser S, et al. EPA guidance on assessment of negative symptoms in schizophrenia. *Eur Psychiatry.* 2021;64(1).
10. Kottaram A, Johnston LA, Cocchi L, Ganella EP, Everall I, Pantelis C, et al. Brain network dynamics in schizophrenia: Reduced dynamism of the default mode network. *Hum Brain Mapp.* 2019;40(7):2212–28.
11. Fonseca-Pedrerro E, Inchausti F, Orrtuño-Sierrra J, Gutiérrez C, Gooding DC, Paino y. M. Advances in the assessment of the negative symptoms of the psychotic syndrome. *Papeles del psicólogo* (2015); 36(1): 33-45.
12. Xiao J, Benjamin Free R, Barnaeva E, Conroy J, Doyle T, Bryant-Genevier M, et al. Discovery, optimization, and characterization of a novel series of dopamine D2 versus D3 receptor selective antagonists. *National Center for Biotechnology Information;* 2013

13. Leung K. (R)-(+)-8-Chloro-2,3,4,5-tetrahydro-3-[11C] methyl-5-phenyl-1 H-3-benzazepin-7-ol. Molecular Imaging and Contrast Agent Database (MICAD) [Internet]. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2004. Molecular Imaging and Contrast Agent Database (MICAD: National Center for Biotechnology Information (US); 2004.
14. Egerton A, Grace AA, Stone J, Bossong MG, Sand M, McGuire P. Glutamate in schizophrenia: Neurodevelopmental perspectives and drug development. *Schizophr Res.* 2020; 223:59–70.
15. Sears SMS, Hewett SJ. Influence of glutamate and GABA transport on brain excitatory/inhibitory balance. *Exp Biol Med (Maywood).* 2021;246(9):1069–83
16. Howes O, McCutcheon R, Stone J. Glutamate and dopamine in schizophrenia: An update for the 21st century. *J Psychopharmacol.* 2015;29(2):97–115
17. Dorph-Petersen K-A, Lewis DA. Postmortem structural studies of the thalamus in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2017; 180:28–35.
18. Wegrzyn D, Juckel G, Faissner A. Structural and functional deviations of the hippocampus in schizophrenia and schizophrenia animal models. *Int J Mol Sci.* 2022;23(10):54-82
19. Yin F, Sancheti H, Patil I, Cadenas E. Energy metabolism and inflammation in brain aging and Alzheimer’s disease. *Free Radic Biol Med.* 2016; 100:108–22.
20. Keshavan MS, Collin G, Guimond S, Kelly S, Prasad KM, Lizano P. Neuroimaging in schizophrenia. *Neuroimaging Clin N Am.* 2020; 30(1):73–83.
21. Zhou Y, Fan L, Qiu C, Jiang T. Prefrontal cortex and the dysconnectivity hypothesis of schizophrenia. *Neurosci Bull.* 2015; 31(2):207–19.
22. Subramaniam K, Luks TL, Garrett C, Chung C, Fisher M, Nagarajan S, et al. Intensive cognitive training in schizophrenia enhances working memory and associated prefrontal cortical efficiency in a manner that drives long-term functional gains. *Neuroimage.* 2014; 99: 281–92.
23. Patel SJ, Khan S, Saipavankumar, Hamid P. The association between cannabis use and schizophrenia: Causative or curative? A systematic review. *Cureus.* 2020.
24. Vaucher J, Keating BJ, Lasserre AM, Gan W, Lyall DM, Ward J, et al. Cannabis use and risk of schizophrenia: a Mendelian randomization study. *Mol Psychiatry.* 2018; 23(5): 1287–92.

25. Martínez JA, Cuesta MJ, Peralta, V. Vista de Etiología de la esquizofrenia: interacción genes-ambiente. *An Sist Sanit Navarr.* 1997; 20(2): 183-9.
26. al-Haddad BJS, Oler E, Armistead B, Elsayed NA, Weinberger DR, Bernier R, et al. The fetal origins of mental illness. *Am J Obstet Gynecol.* 2019; 221(6):549–62
27. Wahbeh MH, Avramopoulos D. Gene-environment interactions in schizophrenia: A literature review. *Genes (Basel).* 2021; 12 (12): 1850.
28. Owen MJ, Legge SE, Rees E, Walters JTR, O'Donovan MC. Genomic findings in schizophrenia and their implications. *Mol Psychiatry.* 2023; 28(9): 3638–47
29. Schork NJ, Greenwood TA, Braff DL. Statistical genetics concepts and approaches in schizophrenia and related neuropsychiatric research. *Schizophr Bull.* 2006; 33(1): 95–104.
30. Stepnicki P, Kondej M, Kaczor AA. Current concepts and treatments of schizophrenia. *Molecules.* 2018; 23(8): 2087.
31. Correll CU, Citromed L, Haddad P., et al. Efficacy. The use of long-acting injectable antipsychotics in schizophrenia: Evaluating the evidence. *L Clin Psychiatry.* 2016; 77 (3); 1-24
32. Lähtenvuo M, Tiihonen J. Antipsychotic polypharmacy for the management of schizophrenia: Evidence and recommendations. *Drugs.* 2021; 81(11): 1273–84.
33. Divac N, Prostran M, Jakovceviski I, Cerovac N. Second-generation antipsychotics and extrapyramidal adverse effects. *Biomed Res Int.*;2014 :1–6.
34. Pillinger T, McCutcheon RA, Vano L, Mizuno Y, Arumham A, Hindley G, et al. Comparative effects of 18 antipsychotics on metabolic function in patients with schizophrenia, predictors of metabolic dysregulation, and association with psychopathology: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Psychiatry.* 2020; 7(1): 64–77.
35. Fernández-Miranda JJ, Díaz-Fernández S, López-Muñoz F. The use of second-generation antipsychotics in patients with severe schizophrenia in the real world: The role of the route of administration and dosage-A 5-year follow-up. *Biomedicines.* 2022; 11(1): 42.
36. Batinic B. Cognitive models of positive and negative symptoms of schizophrenia and implications for treatment. *Psychiatr Danub.* 2019 :181–4.
37. Bighelli I, Rodolico A, García-Mieres H, Pitschel-Walz G, Hansen W-P, Schneider-Thoma J, et al. Psychosocial and psychological interventions for relapse prevention in

- schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Psychiatry*. 2021; 8(11): 969–80.
38. Rocamora-Montenegro M, Compañ-Gabucio L-M, Garcia de la Hera M. Occupational therapy interventions for adults with severe mental illness: a scoping review. *BMJ Open*. 2021; 11(10).
 39. Shimada T, Ohori M, Inagaki Y, Shimooka Y, Sugimura N, Ishihara I, et al. A multicenter, randomized controlled trial of individualized occupational therapy for patients with schizophrenia in Japan. *PLoS One*. 2018; 13 (4).
 40. National Collaborating Centre for Mental Health (UK). *Psychosis and Schizophrenia in Adults: Treatment and Management*. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2014.
 41. Cortés Fernández JA, Ayesa Arriola R, Setién Suero E, Vázquez Bourgon J, Crespo Facorro B. Guía de ejercicio terapéutico para personas con trastorno mental grave. ISBN: 978-84-09-09171-3 Instituto de Investigación Sanitaria (IDIVAL). Gobierno de Cantabria; 2019.
 42. Cleven L, Krell-Roesch J, Nigg CR, Woll A. The association between physical activity with incident obesity, coronary heart disease, diabetes and hypertension in adults: a systematic review of longitudinal studies published after 2012. *BMC Public Health*. 2020; 20 (1).
 43. Warburton DER, Nicol CW, Bredin SSD. Health benefits of physical activity: the evidence. *CMAJ*. 2006; 174 (6); 801-9.
 44. Dauwan M, Begemann MJH, Heringa SM, Sommer IE. Exercise improves clinical symptoms, quality of life, global functioning, and depression in schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Schizophr Bull*. 2016;42(3):588–99
 45. Silva BAE, Cassilhas RC, Attux C, Cordeiro Q, Gadelha AL, Telles BA, et al. A 20-week program of resistance or concurrent exercise improves symptoms of schizophrenia: results of a blind, randomized controlled trial. *Rev Bras Psiquiatr*. 2015;37(4):271–9.
 46. Gorczynski P, Faulkner G. Exercise therapy for schizophrenia. *Cochrane Libr* [Internet]. 2010
 47. Loh SY, Abdullah A, Abu Bakar AK, Thambu M, Nik Jaafar NR. Structured walking and chronic institutionalized schizophrenia inmates: A pilot RCT study on quality of Life. *Glob J Health Sci* [Internet]. 2015;8(1):238.

48. Larsen LQ, Schnor H, Tersbøl BP, Ebdrup BH, Nordsborg NB, Midtgaard J. The impact of exercise training complementary to early intervention in patients with first-episode psychosis: a qualitative sub-study from a randomized controlled feasibility trial. *BMC Psychiatry*. 2019;19(1):192.
49. Kimhy D, Vakhrusheva J, Bartels MN, Armstrong HF, Ballon JS, Khan S, et al. The impact of aerobic exercise on brain-derived neurotrophic factor and neurocognition in individuals with schizophrenia: A single-blind, randomized clinical trial. *Schizophr Bull*. 2015;41(4):859–68.
50. Kimhy D, Tay C, Vakhrusheva J, Beck-Felts K, Ospina LH, Ifrah C, et al. Enhancement of aerobic fitness improves social functioning in individuals with schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2021;271(2):367–76.
51. Curcic D, Clinic for Mental Disorders “Dr Laza Lazarevic”, Belgrade, Serbia, Stojmenovic T, Djukic-Dejanovic S, Dikic N, Vesic-Vukasinovic M, et al. Positive impact of prescribed physical activity on symptoms of schizophrenia: Randomized clinical trial. *Psychiatr Danub*. 2017;29(4):459–65.
52. Kilbourne AM, Barbaresso MM, Lai Z, Nord KM, Bramlet M, Goodrich DE, et al. Improving physical health in patients with chronic mental disorders: Twelve-month results from a randomized controlled collaborative care trial. *J Clin Psychiatry*. 2017;78(01):129–37.
53. Maurus I, Roell L, Lembeck M, Papazova I, Greska D, Muenz S, et al. Exercise as an add-on treatment in individuals with schizophrenia: Results from a large multicenter randomized controlled trial. *Psychiatry Res*. 2023;328-80.
54. Engh JA, Andersen E, Holmen TL, Martinsen EW, Mordal J, Morken G, et al. Effects of high-intensity aerobic exercise on psychotic symptoms and neurocognition in outpatients with schizophrenia: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2015;16(1).
55. Svatkova A, Mandl RCW, Scheewe TW, Cahn W, Kahn RS, Hulshoff Pol HE. Physical exercise keeps the brain connected: Biking increases white matter integrity in patients with schizophrenia and healthy controls. *Schizophr Bull*. 2015;41(4):869–78.
56. Priebe S, Savill M, Wykes T, Bentall RP, Reininghaus U, Lauber C, et al. Effectiveness of group body psychotherapy for negative symptoms of schizophrenia: multicentre randomised controlled trial. *Br J Psychiatry*. 2016;209(1):54–61.

57. Cui W, Liu Z, Liang C, Zhao Z. Comparative efficacy of different types of exercise modalities on psychiatric symptomatology in patients with schizophrenia: a systematic review with network meta-analysis. *Sci Rep.* 2024;14(1):7019.
58. Kim M, Lee Y, Kang H. Effects of exercise on positive symptoms, negative symptoms, and depression in patients with schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health.* 2023;20(4).