

Victoria Omranifard¹
Fateme Rajabi²
Maryam Mohammadian-Sichani³
Mohammad Reza-Maracy⁴

Efecto de la terapia adyuvante con memantina en el control de los síntomas positivos, negativos y depresivos de la esquizofrenia: estudio aleatorizado, doble ciego y controlado

¹Profesor Asociado de Psiquiatría, Centro de las Investigaciones de las Ciencias de la Conducta, Universidad de Ciencias Médicas de Isfahán. Isfahán, Irán

²Asistente de Profesor de Psiquiatría, Centro de las Investigaciones de las Ciencias de la Conducta, Universidad de Ciencias Médicas de Isfahán. Isfahán, Irán

³Residente de Psiquiatría, Centro de las Investigaciones de las Ciencias de la Conducta, Universidad de Ciencias Médicas de Isfahán. Isfahán, Irán

⁴Profesor Asociado de Epidemiología, Universidad de Ciencias Médicas de Isfahán. Isfahán, Irán

Antecedentes. Aunque los fármacos antipsicóticos son el pilar básico del tratamiento de la esquizofrenia, no resuelven adecuadamente los síntomas residuales positivos, negativos y depresivos. El objetivo del presente estudio es evaluar el efecto del tratamiento adyuvante con memantina sobre los síntomas positivos, negativos y depresivos de la esquizofrenia.

Métodos. Este estudio aleatorizado, controlado con placebo se ha realizado en el hospital Noor en Isfahan, Irán, de 2013 a 2014. En cada grupo se seleccionaron al azar 32 pacientes con tratamiento de mantenimiento. Los pacientes fueron seleccionados como muestreo en bloque. Los criterios de inclusión fueron: edad de 18 a 65 años, con capacidad mental normal, diagnosticados de esquizofrenia durante los últimos dos años y tratados con dosis fijas de antipsicóticos atípicos al menos durante los tres meses previos a la aleatorización. Los criterios de exclusión incluyeron embarazo, lactancia, tratamiento electroconvulsivo en las últimas dos semanas, abuso y dependencia de sustancias, comorbilidad de trastornos psiquiátricos o neurológicos e hipersensibilidad a la memantina. Los pacientes del grupo de intervención recibieron un fármaco antipsicótico atípico más memantina, mientras que el grupo control recibió el antipsicótico atípico más placebo. Los pacientes fueron evaluados por la Escala de Síntomas positivos y negativos (PANSS) y la Escala de Depresión de Calgary para la Esquizofrenia (CDSS) al inicio y luego cada cuatro semanas hasta el final en la duodécima semana. Los datos se analizaron con SPSS-17 utilizando test t, test de ji cuadrado, análisis de varianza (ANOVA) y análisis de covarianza (ANCOVA).

Resultados. En el grupo al que se añadió Memantina los síntomas positivos ($p=0,028$), los síntomas negativos ($0,004$), la psicopatología general ($p<0,001$), los síntomas depresivos ($p<0,001$) y la gravedad general de los síntomas ($p<0,001$) disminuyeron significativamente.

Conclusión. Este estudio muestra que la adición de memantina podría ser útil como tratamiento adyuvante de los síntomas depresivos, positivos, negativos y síntomas generales en pacientes esquizofrénicos.

Palabras clave: Memantina, Esquizofrenia, Depresión, Psicopatología, Tratamiento, n-metilaspártato

Actas Esp Psiquiatr 2017;45(3):107-15

The effect of add-on memantine on positive, negative and depressive symptoms of schizophrenia: a double-blind, randomized, controlled trial

Background. Although antipsychotics are the mainstay treatment of schizophrenia, they don't adequately address residual positive, negative and depressive symptoms. The aim of the present study is to assess the effect of adjunctive memantine treatment on positive, negative and depressive symptoms of schizophrenia.

Methods. This randomized, placebo-controlled study was conducted in Noor Hospital, Isfahan, Iran, 2013-2014; 32 patients in maintenance treatment were included in each group, using block sampling; inclusion criteria were age 18-65 years, normal intellectual ability, being diagnosed with schizophrenia for the past two years, being treated with fixed doses of atypical antipsychotic for at least three months before randomization. Exclusion criteria were pregnancy, breast feeding, having received electro-convulsive therapy in the past two weeks, drug or substance abuse and

Correspondencia:

Dra. Fateme Rajabi

Sector de Psiquiatría, Hospital Noor de Isfahán, Isfahán, Irán

Tél.: +98-31-37735517

Tél. móvil: +98-9132156071

Correo electrónico: fatemeh_rajabi@med.mui.ac.ir, fara860@yahoo.com

dependence, psychiatric/ neurological comorbidities, and sensitivity to memantine. Patients in the intervention group were treated with memantine plus atypical antipsychotic; while in the control group, patients received placebo and atypical antipsychotic. Patients were assessed by Positive and Negative Symptom Scale (PANSS) and Calgary Depression Scale for Schizophrenia (CDSS) initially and every four weeks to the end of the 12th week. Data were analyzed in SPSS 17.0 using t-test, chi square, analysis of variance (ANOVA), and analysis of covariance (ANCOVA).

Results. Positive symptoms ($p=0.028$), negative symptoms (0.004), general psychopathology ($p<0.001$), depressive symptoms ($p<0.001$) and total symptom severity ($p<0.001$) decreased significantly in patients receiving add-on memantine.

Conclusion. This study shows that, add-on memantine would be helpful, in the adjunctive treatment of depressive, positive, negative and general symptoms in patients with schizophrenia.

Keywords: Memantine, Schizophrenia, Depression, Psychopathology, Treatment, n-methylaspartate

INTRODUCCIÓN

La esquizofrenia es un trastorno mental mayor que cursa con exacerbaciones agudas, trastorno funcional crónico y discapacidad para toda la vida.^{1,2} Las dimensiones de la esquizofrenia se clasifican como síntomas positivos y negativos, confusión, síntomas depresivos y trastornos cognitivos.³ Alrededor del 1% de la población padece la enfermedad y se encuentra entre las diez patologías que generan mayor discapacidad.⁴

Los síntomas depresivos son habituales en la esquizofrenia. Generalmente las personas que sufren la enfermedad sienten menor felicidad que el resto de la población.¹ Casi un 25% de los que padecen la enfermedad tienen depresión y muchos más presentan cuadros depresivos subliminales.³ La depresión puede aparecer en cualquier fase de la enfermedad, como en la fase prodrómica, y las fases psicótica o postpsicótica.³ También se estima que un 50% de los pacientes con esquizofrenia tienen depresión comórbida.^{3,4} Las personas que padecen esquizofrenia tienen mayor riesgo de desarrollar depresión que la población general.^{3,4} El impacto de la depresión comórbida implica una mayor carga de enfermedad, un mayor sufrimiento y un peor rendimiento. Además, la presencia de síntomas depresivos durante la evolución puede acelerar la reaparición de psicosis.³

La administración de antipsicóticos es hoy día el tratamiento principal de la esquizofrenia; sin embargo, no mejoran suficientemente la morbilidad funcional, el déficit cognitivo, ni los síntomas residuales positivos y negativos.^{5,6} Aunque la mayoría de los antipsicóticos atípicos parecen tener propiedades antidepresivas, no han demostrado ser efectivos cuando se utilizan solos para tratar la depresión persistente en la esquizofrenia.³ Por ello, generalmente, los clínicos prefieren tratamientos combinados en los pacientes con esquizofrenia.^{5,7}

Por otra parte, los antidepresivos coadyuvantes pueden ser beneficiosos para tratar la depresión en la esquizofrenia. Sin embargo, una importante limitación en su utilidad es que pueden intensificar los efectos secundarios de los antipsicóticos, como acatisia, somnolencia, aumento de peso y problemas sexuales.³

La disregulación del glutamato se considera un elemento esencial del correlato neuroquímico de la esquizofrenia, al considerar que el hipo-funcionamiento del receptor NMDA (N-metil D-aspartato) conduce a una excesiva actividad del glutamato y consecuentemente muerte neuronal.^{8,9} Por ello, los medicamentos que tienen como diana el sistema de glutamato mediado por la NMDA, como D-serina, D-alanina, D-cicloserina y sarcosina, han sido objeto de estudio para el tratamiento de la esquizofrenia y de otras enfermedades psiquiátricas mayores.¹⁰⁻¹³ La memantina es un bloqueante no competitivo de la NMDA que ha sido aprobado para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. Se caracteriza por tener pocos efectos secundarios y alta tolerabilidad.⁷ Parece que la memantina también actúa como factor de neuro-protección en la esquizofrenia, ya que impide la actividad excesiva del receptor NMDA, sin alterar su función normal.^{7,14} También se ha evaluado en estudios previos como tratamiento coadyuvante en la depresión, trastorno obsesivo compulsivo, y otros trastornos psiquiátricos. Sin embargo, según nuestro conocimiento, no se ha realizado ningún estudio sobre los efectos de la memantina en los síntomas de la depresivos de la esquizofrenia.¹⁵⁻¹⁷

Varios estudios se han centrado en el uso coadyuvante de la memantina en la esquizofrenia, con resultados contradictorios. En algunos estudios se constató que el uso coadyuvante de memantina reduce síntomas positivos y negativos, además de mejorar el nivel cognitivo y funcional del paciente esquizofrénico; es de destacar que no se notificó ningún efecto secundario serio.^{7,18} Por otro lado, otros estudios no encontraron ninguna ventaja al añadir memantina al tratamiento en diferentes aspectos de la psicopatología de la esquizofrenia.¹⁹ Incluso se ha señalado que añadir memantina incrementa los efectos secundarios del tratamiento antipsicótico de base.⁵

El objetivo de este estudio es evaluar el efecto del tratamiento coadyuvante con memantina sobre los síntomas positivos, negativos y depresivos en la esquizofrenia.

MATERIAL Y MÉTODOS

Este estudio aleatorio, controlado con placebo se realizó en el Hospital Noor, perteneciente a la Universidad de Ciencias Médicas de Isfahán (IUMS), Isfahán, Irán, desde junio de 2013 hasta noviembre de 2014. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación de la Universidad de Ciencias Médicas de Isfahán. Se respetaron las indicaciones de la Declaración de Helsinki. El número de registro IRCT es 19320.

Se seleccionaron un total de 64 pacientes ingresados mediante muestreo secuencial. El diagnóstico se basó en la entrevista clínica y los criterios del DSM-IV-TR. Los criterios de inclusión fueron los siguientes: edad 18-65 años, capacidad intelectual normal, haber sido diagnosticados de esquizofrenia al menos durante los 2 últimos años y haber sido tratados de forma ambulatoria con dosis fijas de un antipsicótico atípico al menos durante los 3 meses previos a la aleatorización. Los criterios de exclusión fueron: embarazo, lactancia, recibir terapia de electroshock en las últimas dos semanas, hospitalización psiquiátrica durante los tres últimos meses, abuso y dependencia de sustancias, comorbilidad de trastornos psiquiátricos o neurológicos e hipersensibilidad a la memantina. Los pacientes fueron evaluados con las siguientes escalas:

Escala de síntomas positivos y negativos (PANSS)

La PANSS es la escala de la severidad sintomática de la esquizofrenia, inicialmente publicada en 1987. Requiere una breve entrevista. PANSS evalúa 3 ámbitos por medio de 30 preguntas diferentes; cada síntoma recibe una puntuación de 1 a 7. Los síntomas positivos, incluyendo alucinaciones y delirios, se evalúan con 7 preguntas; de forma similar la intensidad de los síntomas negativos, como déficit de afecto, se mide mediante 7 preguntas; finalmente la psicopatología general, como el sentido de culpa, preocupación somática y falta de cooperación, se evalúan en las otras 16 preguntas. La puntuación total mínima y máxima es 30 y 210, respectivamente. PANSS está ampliamente validada y es fiable; los coeficientes alfa para las escalas positivas y negativas fueron 0,73 y 0,83, respectivamente²⁰.

Escala de depresión Calgary para esquizofrenia (CDSS)

La CDSS es una entrevista semi-estructurada, que se diseñó específicamente para medir el nivel de los síntomas depresivos, independientemente de los síntomas positivos, negativos y extrapiramidales de la esquizofrenia, y parece ser sensible a los cambios. Está disponible en 38 idiomas, entre ellos el persa, y su especificidad es del 82% y sensibilidad del 85% para predecir la existencia de un episodio de depresión

mayor en los pacientes que sufren esquizofrenia. Esta escala incluye 9 preguntas cada una con una puntuación de 0 a 3. La puntuación 6 se considera el punto de corte²¹.

Al comienzo del estudio se obtuvo el consentimiento informado por escrito de la familias o del tutor. De acuerdo con su secuencia los pacientes se asignaron a bloques aleatorizados. Cada bloque contenía 2 pacientes, un paciente fue asignado al grupo de intervención y el otro al grupo control. Los pacientes asignados al grupo de intervención fueron tratados con memantina más un antipsicótico atípico, mientras que en el grupo control los pacientes recibieron placebo y el antipsicótico atípico. La administración de memantina se inició a una dosis de 5 mg diarios (Osve, Teherán, Irán); la dosis se aumentó en 5 mg semanalmente hasta alcanzar en 4 semanas los 20 mg diarios, manteniéndose esta dosis hasta la semana 12. El otro grupo recibió la misma cantidad y dosificación de placebo. Los dos grupos, de intervención y control, mantuvieron una dosis fija de antipsicóticos atípicos durante un periodo de al menos 3 meses antes de la aleatorización. A todos los pacientes se les evaluó con la PANSS y la CDSS al inicio del estudio y cada 4 semanas hasta el fin de la semana 12. Memantina y placebo se envasaron y etiquetaron alfabéticamente en el laboratorio de farmacología. De esta forma, tanto los pacientes como los médicos que realizaron las entrevistas y evaluación de los mismos no conocían ("ciegos") el grupo al que pertenecían los pacientes.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el análisis estadístico se utilizó el software SPSS 17.0 (estadística SPSS para Windows, Chicago, SPSS Inc.). Las puntuaciones de PANSS y CDSS se analizaron por medio de ANOVA. La edad, duración de la esquizofrenia y la cantidad de ingresos psiquiátricos previos se compararon por la prueba *t*, mientras que las diferencias entre las demás características demográficas se determinaron mediante chi-cuadrado; los resultados se presentan como media (DE) y número (porcentaje). También se utilizó ANCOVA para determinar las diferencias entre los grupos memantina y placebo según los cambios medios de las puntuaciones de PANSS y CDSS, controlando la edad, sexo, tipo de antipsicóticos, duración media de la enfermedad y las puntuaciones basales de CDSS y de los 3 ámbitos de PANSS.

RESULTADOS

En total se incluyeron 64 pacientes en el estudio, 4 de ellos lo abandonaron. En la tabla 1 se muestran todos los datos demográficos. Al analizar las variables demográficas - incluyendo edad, educación, estado civil, duración de la enfermedad e historial de hospitalizaciones - no se encontró ninguna diferencia significativa entre los dos grupos (Tabla

Tabla 1			
Características básicas de los pacientes			
Características	Memantina	Placebo	p
Estado civil, n (%)			
Soltero	21 (75)	16 (59,3)	0,214 ^f
Resto	7 (25)	11 (40,7)	
Edad, año, promedio(DE)	32,3 (9,9)	34,2 (10,6)	0,471 [*]
Sexo, n (%)			
Mujer	12	16	0,301 ^f
Hombre	18	14	
Nivel académico, n (%)			
Primaria	23 (79,3)	17 (68)	0,528 ^f
Secundaria	4 (13,8)	4 (16)	
Título universitario	2 (6,9)	4 (16)	
Estado de vida, n (%)			
Con padres	10 (47)	9 (43)	0,468 ^f
Con padre/madre soltero	7 (33)	6 (28)	
Con esposa/o	2 (9)	5 (23)	
Independiente	2 (9)	1 (4)	
Años con la enfermedad, promedio (DE)	7,9 (6,4)	10 (6,9)	0,285 [*]
Hospitalizaciones recientes, promedio (DE)	3 (3,4)	1,5 (6)	0,414 [*]
Tratamiento con antipsicótico, n (%)			
Risperidona	15 (50)	16 (53,3)	0,205 ^f
Olanzapina	10 (33,3)	7 (23,3)	
Clozapina	4 (13,3)	5 (16,6)	
Aripiprazol	1 (3,3)	2 (6,7)	

^{*}t-test, ^f chi cuadrado; n: número, DE: desviación estándar.

1). Faltaron 18 datos sobre la situación social, 5 sobre el estado civil y 6 del nivel de formación académica.

En la fase basal no hubo diferencias univariadas entre los dos grupos, respecto a la intensidad de la depresión ($p=0,510$). Sin embargo, los dos grupos mostraron diferencias respecto a la psicopatología general y la severidad total de los síntomas ($p=0,026$).

Los pacientes del grupo de intervención tuvieron una notable disminución de la CDSS (depresión) en las semanas 4, 8 y 12; mientras que en el grupo control la puntuación CDSS se incrementó en la semana 4 seguido de una disminución en las semanas 8 y 12. Los dos grupos mostraron una diferencia significativa en este aspecto ($p<0,001$) (Tabla 2, Figura 1).

Los síntomas positivos, negativos y la psicopatología general disminuyeron en ambos grupos, según la PANSS; pero esta reducción fue más destacable en el grupo intervención: especialmente las diferencias fueron significativas en los siguientes ámbitos: síntomas positivos ($p=0,028$), síntomas negativos ($p=0,004$), psicopatología general ($p<0,001$), así como en la intensidad global de síntomas ($p<0,001$) (Tabla 3, Figura 2). Los resultados de la medición repetida de ANOVA muestran que ni la puntuación de la CDSS ($p=0,426$) ni la puntuación total de la PANSS ($p=0,426$) variaron con el tiempo.

También, al analizar el promedio de cambios de puntuaciones CDSS en las semanas 4, 8 y 12 por medio de ANCOVA, se encontraron diferencias significativas en los pacientes del grupo memantina *versus* placebo, controlados por edad, sexo, tipo de antipsicóticos, duración media de la enfermedad, y puntuaciones basales de la CDSS y de los tres dominios de la PANSS ($p<0,05$). Los resultados del ANCOVA, controlados con las covariables mencionadas, mostraron una diferencia significativa en las variaciones medias de las puntuaciones en los tres ámbitos de la PANSS en los pacientes tratados con memantina, comparados con los tratados con placebo en las semanas 4, 8 y 12 ($p<0,05$).

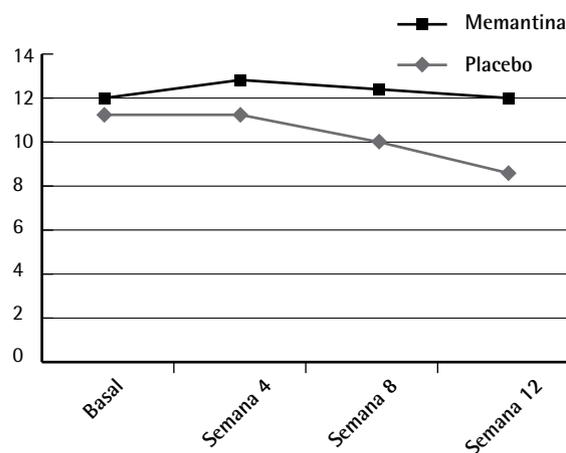


Figura 1

Comparación de los síntomas de depresión entre memantina o placebo, según la CDSS (escala de depresión Calgary para esquizofrenia)

Tabla 2		Comparación de CDSS entre el grupo memantina y el grupo placebo			
		Memantina CDSS, promedio (DE)	Placebo CDSS, promedio (DE)	Entre grupos p^*	ANOVA P
	Basal	11,3 (4,5)	12,1 (5,2)		0,023
	Semana 4	11,2 (4,1)	12,9 (4,8)		0,032
	Semana 8	10,0 (3,9)	12,4 (4,5)		0,011
	Semana 12	8,8 (3,4)	12,0 (4,8)	<0,001	0,003
	p^* dentro del grupo	0,426			

** p derivada de ANOVA (análisis de varianza), DE: desviación estándar, CDSS: Escala de depresión Calgary para la esquizofrenia*

Tabla 3		Escala de síntomas positivos y negativos (PANSS) para memantina en comparación con placebo			
		PANSS, promedio (DE)		Entre grupos p	ANCOVA P
		Memantina	Placebo		
Escala positiva	Basal	25,4 (4,3)	26,9 (3,6)		
	Semana 4	23,9 (4,3)	26,4 (3,6)		
	Semana 8	22,6 (4,3)	24,9 (4,0)		
	Semana 12	21,3 (4,2)	23,9 (3,8)	0,028	0,038
	Dentro del grupo p	0,128			
Escala negativa	Basal	26,8 (3,7)	28,5 (4,3)		
	Semana 4	25,1 (4,0)	27,6 (4,7)		
	Semana 8	23,3 (4,0)	26,6 (4,4)		
	Semana 12	21,4 (3,8)	25,5 (4,0)	0,004	0,004
	Dentro del grupo p	0,933			
Escala psicopatología general	Basal	55,5 (6,6)	59,6 (7,1)		
	Semana 4	53,6 (6,7)	58,9 (7,1)		
	Semana 8	51,9 (6,6)	57,6 (7,4)		
	Semana 12	50,2 (6,7)	56,1 (5,9)	<0,001	0,003
	Dentro del grupo p	0,790			
Intensidad general de síntomas	Basal	107,4 (13,0)	114,9 (12,5)		
	Semana 4	102,7 (13,2)	113 (13,0)		
	Semana 8	97,9 (13,0)	109,1 (13,7)		
	Semana 12	93,0 (13,1)	105,9 (11,3)	<0,001	0,002
	Dentro del grupo p	0,486			

DE: Desviación Estándar, ANCOVA: Análisis de Covarianza

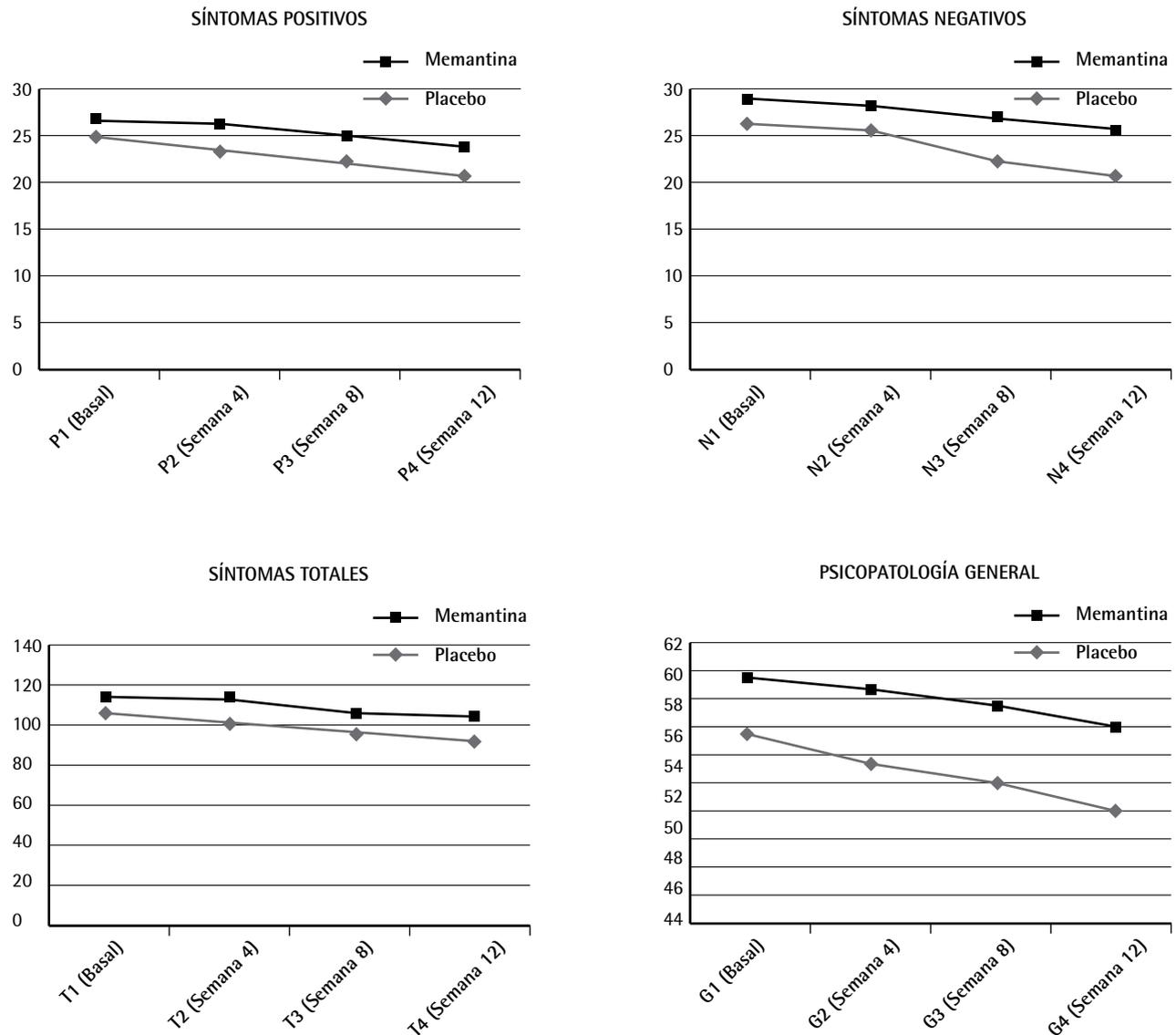


Figura 2

Comparación de síntomas positivos, negativos, síntomas generales y psicopatología general entre memantina o placebo, según la PANSS (escala de síntomas positivos y negativos)

Los efectos secundarios encontrados fueron estreñimiento (n=2), dolor de cabeza (n=2) y mareo (n=1), con intensidad de leve a moderada. Durante el presente estudio no se observó ningún efecto secundario grave o severo.

DISCUSIÓN

El presente estudio muestra que añadir memantina a un fármaco antipsicótico atípico puede disminuir los síntomas depresivos, positivos, negativos y los síntomas generales de la esquizofrenia.

Al respecto, recientemente Paraschakis ha publicado que la adyuvancia de memantina mejora los síntomas negativos y cognitivos en esquizofrenia¹⁸. En el estudio de series de casos, publicado por John et al. se demostró que la NMDA era clínicamente eficaz en el tratamiento de los síntomas positivos y/o negativos, y en los dominios cognitivos y funcionales en los pacientes con esquizofrenia⁷. De igual forma, Rezaei et al. demostraron que agregar memantina a risperidona puede conseguir notables mejorías en las características negativas de esquizofrenia²². También, De Lucena et al., en un estudio doble ciego controlado en esquizofrenia resistente, demostraron una mejoría significativa tanto en los

síntomas positivos como en los negativos²³. Además, Krivoy et al., en un estudio abierto durante seis semanas con 7 pacientes, han demostrado que el incremento progresivo de la dosis adyuvante de memantina puede mejorar los síntomas negativos y la situación clínica de esquizofrenia²⁴.

Sin embargo, algunos estudios no respaldan esta acción eficaz de la memantina; por ejemplo, Fakhari et al. han publicado que añadir memantina a risperidona no tiene ningún efecto significativo sobre los síntomas positivos y negativos de esquizofrenia¹⁹. Asimismo, Liberman et al. no han evidenciado ningún efecto positivo de la terapia adyuvante en enfermos con esquizofrenia y psicopatología residual, que estaban siendo tratados con antipsicóticos atípicos. Los autores afirman que además de no existir ventajas terapéuticas al añadir memantina, los síntomas psicóticos empeoran y pueden aparecer otros efectos secundarios. De igual forma, concluyen que no hay ninguna relación clínica entre la exacerbación psicótica y la administración de memantina⁵. En este estudio, nuestros datos no demuestran ni intensificación de los síntomas psicóticos, ni ningún efecto secundario destacable.

El efecto de la memantina como antidepresivo se ha estudiado en otras enfermedades mentales, pero, según nuestros datos, ningún estudio se ha centrado en el efecto de la memantina sobre los síntomas depresivos de la esquizofrenia. Se supone que la memantina, como un antagonista no competitivo del receptor de NMDA, puede jugar un papel antidepresivo similar a la ketamina^{14,15,26}. Sin embargo, no se han soportado plenamente los efectos antidepresivos de la memantina. Omranifard et al. mostraron que la coadministración de memantina no demostró ningún beneficio significativo sobre placebo en pacientes ancianos con depresión¹⁵. Además, Smith et al., en un ensayo clínico controlado aleatorizado, no identificaron ningunas diferencias estadísticamente significativas o efectos destacables entre el incremento de dosis de memantina o placebo en pacientes con trastorno depresivo mayor resistente. A pesar de los datos mencionados, nuestro estudio demuestra un efecto significativo de la memantina como coadyuvante sobre los síntomas depresivos de la esquizofrenia. Nuestros datos pueden justificarse por el papel neuroprotector de la memantina en la esquizofrenia⁷. Los efectos antidepresivos de la memantina pueden deberse al bloqueo del receptor NMDA. La memantina, al igual que la ketamina, bloquea la función excesiva del receptor NMDA, modulando la transmisión de glutamato a través de su acción postsináptica¹⁵. También se puede justificar la mejoría de los síntomas depresivos por los posibles beneficios de la memantina sobre los aspectos cognitivos y funcionales, que determinan una mejor calidad de vida⁷.

Aunque el presente estudio sugiere ventajas al añadir memantina a los antipsicóticos atípicos para tratar síntomas

depresivos, positivos, negativos y los síntomas generales en la esquizofrenia, teniendo en cuenta la escasa duración del tratamiento y el tratamiento basal heterogéneo se precisan estudios adicionales para confirmar nuestros resultados.

CONCLUSIÓN

El presente estudio muestra que la memantina puede ser eficaz, como coadyuvante a los antipsicóticos atípicos, para tratar los síntomas depresivos, positivos, negativos y generales en los pacientes con esquizofrenia. Teniendo en cuenta su seguridad y tolerancia, memantina puede ser una opción de terapia adyuvante en este campo.

Limitaciones

Este estudio se llevó a cabo en pacientes ingresados, lo que hace que los resultados sean poco generalizables. Además, el motivo del ingreso en los dos grupos no fue ni el estudio ni el ajuste de dosis. Los dos grupos tenían diferencias basales en la psicopatología general y en la intensidad general de síntomas, sin embargo, los resultados se ajustaron estadísticamente para las diferencias basales. Asimismo, en este estudio no se evaluaron los cambios en el perfil cognitivo de los pacientes.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen al profesor Abbas Attari por su apoyo y dedicación.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

FINANCIACIÓN

El estudio fue totalmente financiado por la Universidad de Ciencias Médicas de Isfahan, subdirector de investigación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Palmer BW, Martin AS, Depp CA, Glorioso DK, Jeste DV. Wellness within illness: Happiness in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2014;159(1):151-6.
2. Irmak MK. Schizophrenia or possession? *J Relig Health.* 2014; 53(3):773-7.
3. Castle D, Bosanac P. Depression and schizophrenia. *Adv Psychiatr Treat.* 2012;18:280-8.
4. Bosia M, Pígoni A, Cavallaro R. Genomics and epigenomics in novel schizophrenia drug discovery: translating animal models to clinical research and back. *Expert Opin Drug Discov.* 2014;25:1-15.

5. Lieberman JA, Papadakis K, Csernansky J, Litman R, Volavka J, Jia XD, et al. A Randomized, Placebo-Controlled Study of Memantine as Adjunctive Treatment in Patients with Schizophrenia. *Neuropsychopharmacol.* 2009;34:1322-9.
6. Furukawa TA, Levine SZ, Tanaka S, Goldberg Y, Samara M, Davis JM, et al. Initial Severity of Schizophrenia and Efficacy of Antipsychotics: Participant-Level Meta-analysis of 6 Placebo-Controlled Studies. *JAMA Psychiatr.* 2015;72(1):14-21.
7. John JP, Lukose A, Manjunath S. Off-label use of memantine as adjunctive treatment in schizophrenia: a retrospective case series study. *Pharmacopsychiatr.* 2014;47(6):202-9.
8. Coyle JT. NMDA Receptor and Schizophrenia: A Brief History. *Schizophr Bull.* 2012;38(5):920-6.
9. Lee JG, Lee SW, Lee BJ, Park SW, Kim GM, Kim YH. Adjunctive Memantine Therapy for Cognitive Impairment in Chronic Schizophrenia: A Placebo-Controlled Pilot Study. *Psychiatr Investig.* 2012;9:166-73.
10. Hashimoto K. Targeting of NMDA receptors in new treatments for schizophrenia. *Expert Opin Ther Targets.* 2014;18(9):1049-63.
11. Attari A, Rajabi F, Maracy MR. D-cycloserine for treatment of numbing and avoidance in chronic post traumatic stress disorder: A randomized, double blind, clinical trial. *J Res Med Sci.* 2014;19(7):592-8.
12. Choi KH, Wykes T, Kurtz MM. Adjunctive pharmacotherapy for cognitive deficits in schizophrenia: meta-analytical investigation of efficacy. *Brit J Psychiatr.* 2013;203:172-8.
13. Lane HY, Lin CH, Huang YJ, Liao CH, Chang YC, Tsai GE. A randomized, double-blind, placebo-controlled comparison study of sarcosine (N-methylglycine) and D-serine add-on treatment for schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2010;13(4):451-60.
14. Gideons ES, Kavalali ET, Monteggia LM. Mechanisms underlying differential effectiveness of memantine and ketamine in rapid antidepressant responses. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014 Jun 10;111(23):8649-54.
15. Omranifard V, Rajabi F, Mohammadian-Sichani M, Maracy MR. The effect of add-on Memantine on global function and quality of life in schizophrenia: A randomized double-blind controlled clinical trial. *Advanced Biomedical Research.* 2015;28(4):211.
16. Ghaleiha A, Entezari N, Modabbernia A, Najand B, Askari N, Tabrizi M, et al. Memantine add-on in moderate to severe obsessive-compulsive disorder: randomized double-blind placebo-controlled study. *J Psychiatr Res.* 2013;47(2):175-80.
17. Hosenbocus S, Chahal R. Memantine: A Review of Possible Uses in Child and Adolescent Psychiatry. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2013;22:2.
18. Paraschakis A. Tackling negative symptoms of schizophrenia with memantine. *Case Rep Psychiatr.* 2014;2014:384783.
19. Fakhari A, Herizchi S, Goldust M, Yousefi-Jafarabadi A. The efficacy of complementary use of memantine in treatment of schizophrenia with chronic course. *J Am Sci.* 2013;9(10s):71-4.
20. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull.* 1987;13 (2):261-76.
21. The Calgary depression scale for schizophrenia (CDSS). <http://www.ucalgary.ca/cdss>, Accessed 22 November 2015
22. Rezaei F, Mohammad-Karimi M, Seddighi S, Modabbernia A, Ashrafi M, Salehi B, et al. Memantine add-on to risperidone for treatment of negative symptoms in patients with stable schizophrenia: randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol.* 2013;33(3):336-42.
23. DeLucena D, Fernandes BS, Berk M, Dodd S, Medeiros DW, Pedrini M, et al. Improvement of negative and positive symptoms in treatment-refractory schizophrenia: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial with memantine as add-on therapy to clozapine. *J Clin Psychiatr.* 2009;70(10):1416-23.
24. Krivoy A, Weizman A, Laor L, Hellinger N, Zemishlany Z, Fischel T. Addition of memantine to antipsychotic treatment in schizophrenia inpatients with residual symptoms: A preliminary study. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2008;18(2):117-21.
25. Autry AE, Adachi M, Nosyreva E, Na ES, Los MF, Cheng PF, et al. NMDA receptor blockade at rest triggers rapid behavioural antidepressant responses. *Nature.* 2011;475(7354):91-5.
26. Smith EG, Deligiannidis KM, Ulbricht CM, Landolin CS, Patel JK, Rothschild AJ. Antidepressant augmentation using the N-methyl-D-aspartate antagonist memantine: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatr.* 2013; 74(10):966-73.