

















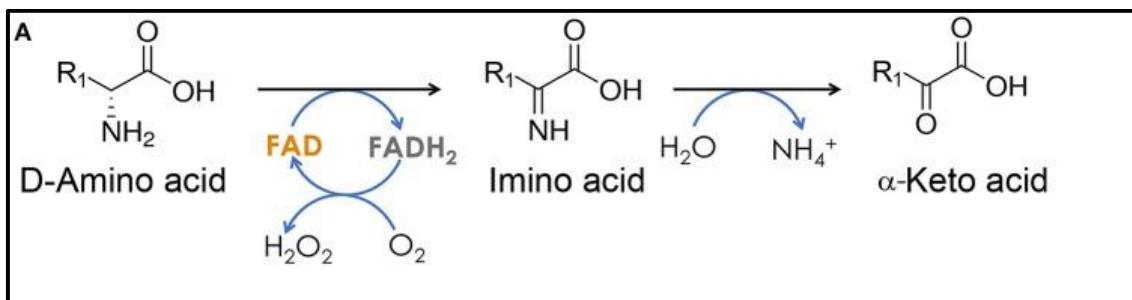






capaces de cubrir la sintomatología negativa y los déficits cognitivos y con un perfil de seguridad alto. Actualmente se conocen una serie de inhibidores, clasificados en función de la complejidad de su molécula, pero únicamente se dispone de datos clínicos de aquellos que son más sencillos, los llamados inhibidores de primera y segunda generación y siempre asociados a otro antipsicótico, no teniendo actualmente resultados clínicos de aquellos inhibidores más complejos, los de tercera y cuarta generación, estos últimos también conocidos como generación novel. Investigaciones futuras se centran en el estudio de estos inhibidores tratando de encontrar aquellos que posean una estructura óptima en cuanto a potencia, selectividad, farmacocinética y seguridad. De este modo, el objetivo de esta revisión es recabar los datos clínicos más relevantes sobre este tipo de inhibición y extraer conclusiones acerca de la relevancia clínica estos compuestos en el tratamiento futuro de la esquizofrenia.

El enzima D-aminoácido oxidasa (DAAO) es una flavoproteína que cataliza la desaminación oxidativa de los aminoácidos neutros, provocando una hidrólisis espontánea a alfa-cetoácidos y amonio, mientras el cofactor FAD se reoxida con oxígeno molecular para producir peróxido de hidrógeno (*ver figura 2*).



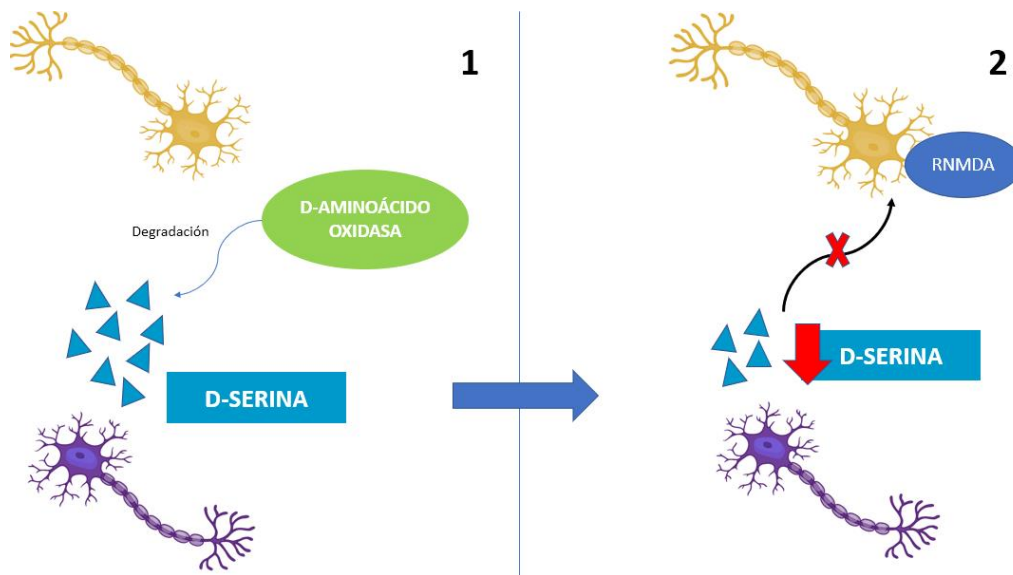
*Figura 2: Reacción de degradación del aminoácido D-serina catalizada por la D-aminoácido oxidasa. Extraída y adaptada de Molla G. et al. <sup>(17)</sup>*

Este enzima se localiza principalmente en los peroxisomas y se expresa en diferentes órganos, tales como el cerebro, los riñones o el hígado. Mientras que en los dos últimos su función principal es degradar aminoácidos neutros, en el cerebro se encarga principalmente de la regulación de los niveles del aminoácido D-serina. Su centro activo está compuesto por el aminoácido de carga positiva Arg283, Tyr 228 y el aceptor de puentes de hidrógeno, Gly313, además de residuos hidrofóbicos como Leu51 o Leu215. Por otro lado, estudios recientes

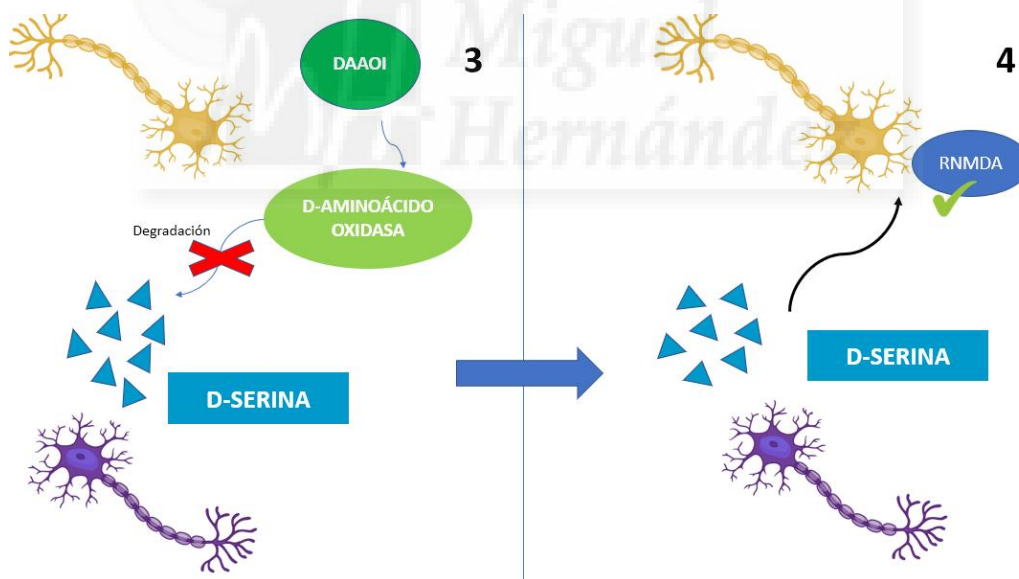
apuntan a que el aminoácido D-serina, en concreto una disminución de sus niveles, podría estar directamente relacionado con la aparición de sintomatología de la esquizofrenia, teniendo la DAAO un papel principal en este hecho, ya que es la encargada de su degradación <sup>(14)</sup>. Así pues, en estos pacientes la degradación del aminoácido podría estar aumentada, lo que ocasionaría el descenso en los niveles de D-serina.

De este modo, surge el concepto de Inhibidores de la D-aminoácido oxidasa (DAAOI), compuestos encargados inhibir a la DAAO impidiendo la degradación del aminoácido D-serina y produciendo, consecuentemente, un aumento de los niveles de éste, lo que hipotéticamente, podría inducir una mejora de la sintomatología positiva y negativa de la enfermedad. En una situación clínica normal, una neurona produciría unos niveles determinados de D-serina que serían regulados por este enzima. Sin embargo, en un paciente esquizofrénico, cabría esperar que la producción de D-serina por parte de sus neuronas se produjera de manera similar que en un paciente sano. Contrariamente, el enzima DAAO estaría sobreexpresado, produciendo una mayor degradación de D-serina y consecuentemente disminuyendo los niveles de este <sup>(14)</sup> (*Ver figura 3 y 4*). Esto se respalda en que algunos estudios han señalado que en pacientes esquizofrénicos existen mutaciones relacionadas con el enzima que provocan una sobreexpresión de este <sup>(16)</sup>. Por tanto, la administración de un inhibidor bloquearía la acción del enzima sobreexpresado, consiguiendo así unos niveles de D-serina adecuados y controlando del mismo modo la sintomatología de la enfermedad.

Así pues, este hipotético mecanismo sitúa a estos compuestos como posibles fármacos prometedores en el tratamiento de la patología, surgiendo de este modo la necesidad de realizar estudios en cuanto su estructura química, utilidad preclínica y eficacia clínica.



**Figura 3:** Degradación de D-serina en un paciente esquizofrénico. El aumento de la degradación provoca una hipofunción de los receptores N-metil-D-aspártico (RNMDA).



**Figura 4:** Niveles de D-serina tras la administración del inhibidor de la D-aminoácido oxidasa (DAAO). Al administrar el inhibidor, la D-aminoácido oxidasa se encuentra inhibida, disminuyendo la degradación de D-serina y, por tanto, produciéndose una mayor interacción con los receptores N-metil-D-aspártico (RNMDA).

## 2 OBJETIVOS

Realizar una revisión bibliográfica sobre la potencial utilidad terapéutica de los inhibidores de la D-aminoácido oxidasa en el manejo de la sintomatología de la esquizofrenia.



### 3 MATERIALES Y MÉTODOS

#### 3.1 Diseño

Para la realización de este trabajo se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica empleando las bases de datos MEDLINE y COCHRANE.

#### 3.2 Estrategia de búsqueda

Se realizaron diversas búsquedas empleando ambas bases de datos. Sin embargo, el mayor número de estudios disponibles respecto a los inhibidores DAAO se encontró en la base de datos MEDLINE.

En primer lugar, se realizó una búsqueda generalizada respecto a la esquizofrenia, los receptores NMDA y la implicación del aminoácido D-serina en la sintomatología. Los artículos obtenidos tras esta primera búsqueda ofrecían una idea general acerca de la patología y la implicación del aminoácido D-serina en esta, por lo que, en su mayoría fueron utilizados para redactar los antecedentes de esta revisión. Para ello, se emplearon las siguientes ecuaciones de búsqueda: *((Schizophrenia [MeSH Terms]) AND D-serine) AND Glutamic acid [MeSH Terms]*. No se usaron filtros respecto al año de publicación de los estudios, ni respecto al tipo de estudio, aunque cabe destacar que la mayoría de los artículos elegidos fueron revisiones.

A continuación, se realizó una búsqueda más específica acerca del enzima DAAO, sus inhibidores y su papel en la patología. Para ello se utilizaron los siguientes criterios de búsqueda: *((Schizophrenia) AND DAAO) AND Inhibitor*. En esta última búsqueda se incluyeron estudios experimentales en animales, estudios de caracterización de estructura química y ensayos clínicos en humanos.

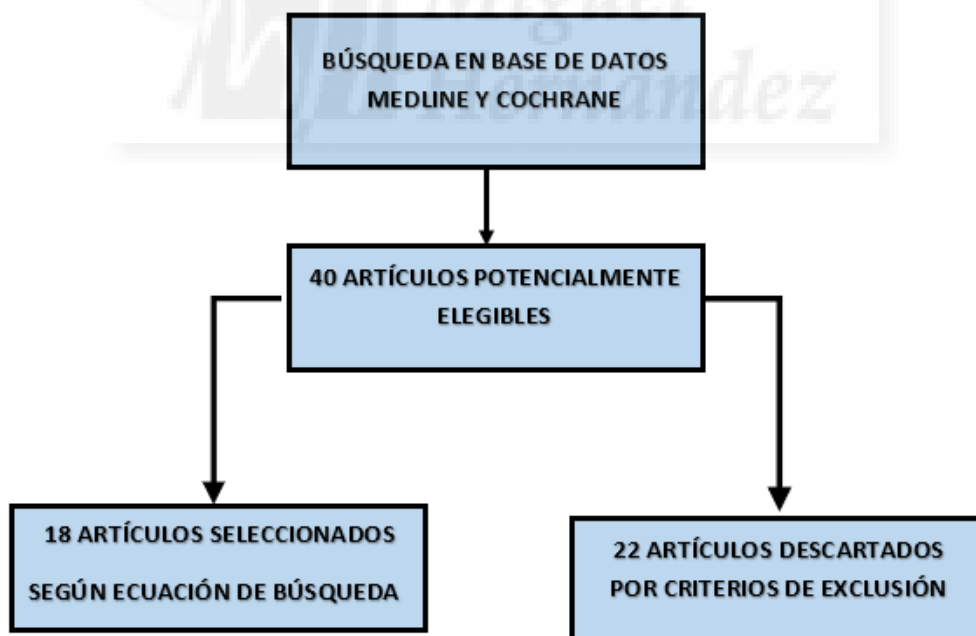
Además, se utilizaron referencias incluidas en las revisiones seleccionadas, por lo que algunos de los artículos utilizados no provienen de la ecuación de búsqueda.

### 3.3 Criterios de inclusión y exclusión

Respecto a la primera búsqueda, se descartaron todos aquellos artículos que versaban sobre la implicación del aminoácido D-serina en otras patologías distintas a la esquizofrenia. En cuanto a la búsqueda específica, como criterios de inclusión se establecieron estudios de inhibidores DAAO tanto en cuanto a caracterización de estructura química, como estudios en animales o humanos, los cuales debían ser ensayos clínicos publicados en los últimos 10 años. Respecto a los criterios de exclusión, se excluyeron todos aquellos artículos que relacionaban los inhibidores DAAO con otra patología distinta a esquizofrenia y estudios que versan sobre las técnicas de síntesis de inhibidores DAAO.

### 3.4 Extracción de los datos

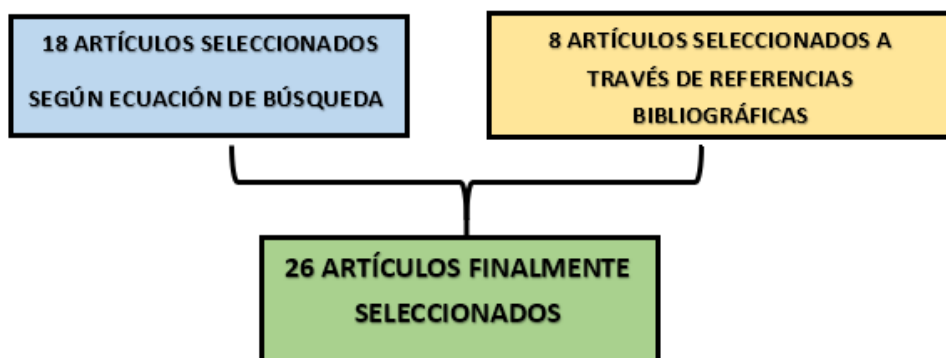
Tras realizar la búsqueda se obtuvieron un total de 40 artículos considerados potencialmente elegibles. Tras su revisión, se seleccionaron finalmente un total de 18 artículos provenientes de la ecuación de búsqueda para realizar la revisión (ver figura 5).



*Figura 5: Algoritmo explicativo de los resultados de búsqueda y de los criterios de inclusión y exclusión de los artículos científicos empleados en este trabajo de revisión bibliográfica.*



Sin embargo, durante la revisión de estos artículos se encontraron referencias en ellos que resultaron de interés para realizar la revisión, por lo que se añadieron un total de 8 artículos más provenientes de las referencias bibliográficas de los 18 artículos elegidos, obteniéndose así un total de 26 artículos para realizar la revisión (ver *figura 6*).



*Figura 6:* Algoritmo explicativo de la selección final de artículos, incluyendo los elegidos mediante la ecuación de búsqueda y los elegidos a través de referencias bibliográficas.

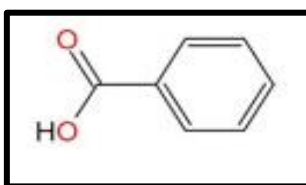


## 4 RESULTADOS

### 4.1 Estudios de estructura química

Se han realizado numerosos estudios con inhibidores DAAO, atendiendo bien a su estructura química o a sus efectos clínicos. Respecto a su estructura química, el estudio del centro activo del enzima ha llevado a desarrollar diferentes familias de compuestos con estructuras óptimas para interactuar con este. En concreto, se han definido 4 familias de inhibidores<sup>(18)(17)</sup>, partiendo de aquellos que poseen una estructura más sencilla, hasta aquellos que poseen propiedades químicas más complejas:

- **Inhibidores de primera generación**, también conocidos como inhibidores clásicos, poseen un grupo carboxílico en su estructura. Estos compuestos interactúan con el aminoácido Arginina 283 en el sitio catalítico de la DAAO. Además, contienen un grupo alifático o aromático, que puede ser un anillo simple o fusionado. Además, se han desarrollado otros compuestos pertenecientes a esta familia en los que un carbono del anillo ha sido sustituido por O, N, o S, los cuales representan variantes mejoradas respecto a los inhibidores clásicos. El *benzoato de sodio*, un conservante de comida, pertenece a este grupo de compuestos y es el inhibidor más estudiado, en combinación con otros antipsicóticos, en humanos (ver *figura 7*).



*Figura 7: Estructura del benzoato de sodio*  
(14)

- **Inhibidores de segunda generación**: se trata de compuestos en los cuales el grupo carboxílico se ha reemplazado por un resto bioisostérico, manteniendo la estructura de dos anillos fusionados, que en este caso están doblemente sustituidos. Estos compuestos son más planos, lo que favorece las interacciones de Van der Waals en el sitio activo, además de la formación de puentes de hidrógeno debido a la presencia de heteroátomos en su estructura.

- **Inhibidores de tercera generación:** estos inhibidores surgen gracias al estudio de la forma de unión de la imino-DOPA al sitio activo de la DAAO, relevando la existencia de sitios de unión adicionales al principio del sitio activo. Esta clase de compuestos tienen un grupo O-fenil derivado que está conectado con el ácido kójico por dos átomos de unión, por lo que son considerados como derivados de éste.
- **Generación novel:** se trata de una clase de inhibidores recientemente identificados, cuya unión al sitio activo depende de la interacción de un gen, el pLG72, con la DAAO. Atendiendo a esta interacción, podemos identificar 3 subgrupos de compuestos:
  - Clase A: se trata de aquellos compuestos que, tras la interacción con pLG72, se potencia su acción.
  - Clase B: son aquellos inhibidores cuya potencia es independiente de la presencia de pLG72.
  - Clase C: se trata de compuestos que poseen ebsulfuro, en los cuales, su potencia se ve disminuida entre 5 y 10 veces cuando el pLG72 está presente.

#### 4.2 Estudios en animales

A pesar de existir estudios en cuanto a la estructura química que respaldan el beneficio clínico de estos compuestos, es primordial realizar estudios en animales que permitan evaluar su posible utilidad terapéutica.

En el año 2015, A.Fujita Y. y colaboradores, publicaron en la revista *Acta Neuropsychiatrica* <sup>(19)</sup> un estudio en el cual se evaluaban los efectos del benzoato de sodio, un inhibidor de primera generación y el más ampliamente estudiado, en ratones, los cuales han sido tratados previamente con fenciclidina (PCP) provocándoles una sintomatología similar a la esquizofrenia. Consecuentemente, se evaluaron los efectos del benzoato de sodio en diversas anormalidades, como déficits en la inhibición prepulso e hiperlocomoción en ratones después de la administración de fenciclidina. Además, se midieron los niveles del aminoácido D-serina en plasma y diferentes regiones cerebrales (córtex frontal, hipocampo o núcleo estriado). Los resultados indican que una dosis única de benzoato de sodio (100, 300 o 1000mg/kg p.o.) es capaz de

atenuar el déficit en la inhibición prepulso y la hiperlocomoción de los ratones de estudio, no causando cambios en los niveles de serina en plasma ni en ninguna de las regiones cerebrales evaluadas. Como conclusiones los autores establecen que el benzoato de sodio puede tener efectos antipsicóticos en ratones en el modelo de esquizofrenia inducido por PCP, a pesar de no incrementar los niveles de D-serina en el cerebro. Esto les lleva a pensar que este compuesto podría resultar un buen candidato como fármaco antipsicótico, a pesar de que su mecanismo de acción no esté totalmente esclarecido.

Por otro lado, en 2016, la revista *Neurochemical Research* publicó otro estudio en animales con Henry Sershen y colaboradores como autores<sup>(20)</sup>. En este estudio se evaluó la eficacia del 5-cloro-benzoisoxazol-3-ol (CBIO) y del benzoato de sodio en ratones tratados con PCP para evaluar si los inhibidores afectan a la actividad locomotora producida por la PCP, además de medir los niveles en plasma de D-serina en cerebro. Los resultados indican que el compuesto CBIO, a dosis de 30mg/kg, no mejora por sí solo la actividad motora. Sin embargo, al administrarlo juntamente con D-serina (600mg/kg), sí se observan mejorías. Asimismo, se estudió la eficacia de benzoato de sodio (400mg/kg, p.o) solo y en administración conjunta con D-serina (600mg/kg p.o) resultando esta combinación efectiva en reducir la hiperactividad locomotora. Consecuentemente, estos compuestos parecen ser efectivos únicamente en presencia de D-serina, por lo que sería necesario estudiar su eficacia en presencia de otros fármacos antipsicóticos.

Adicionalmente, en el año 2009 Hashimoto K y colaboradores publicaron en la revista *Biological Psychiatry* un estudio realizado en animales que presentaban déficits en la inhibición prepulso<sup>(21)</sup>. Su objetivo era evaluar los efectos de D-serina (a dosis de 30, 300 o 900 mg/kg p.o.) con un inhibidor DAAO, el 5-cloro-benzoisoxazol-3-ol (CBIO) (a dosis de 30mg/kg p.o.). Se midieron los niveles extracelulares de D-serina en el córtex frontal tras la administración de D-serina y el inhibidor CBIO. Como resultados, concluyeron que la coadministración de D-serina con CBIO atenuaba significativamente el déficit en la inhibición prepulso, mientras que la D-serina por sí sola no mostró mejorías en este. Por tanto, concluyen que la D-serina en combinación con un inhibidor

DAAO podría tener un beneficio terapéutico potencial en el tratamiento de la esquizofrenia <sup>(22)</sup>.

### **4.3 Estudios en humanos**

Los resultados obtenidos en animales han dado pie al desarrollo de ensayos clínicos en pacientes esquizofrénicos. Principalmente, se han evaluado los inhibidores de primera generación, dado que los inhibidores pertenecientes a las generaciones siguientes son moléculas muy novedosas y no existen datos sobre su toxicidad en humanos. Uno de los inhibidores más comúnmente estudiado como terapia asociada a los antipsicóticos es el benzoato de sodio el cual parece tener un beneficio clínico en la sintomatología de la esquizofrenia.

En el año 2013, Hsien-Yuan Lane y colaboradores publicaron en la revista *JAMA Psychiatry* un estudio cuyo objetivo principal fue examinar la eficacia y seguridad del benzoato de sodio como tratamiento adicional a antipsicóticos en pacientes esquizofrénicos <sup>(23)</sup>. El estudio se realizó en dos centros médicos de Taiwán, incluyendo a un total de 52 pacientes y con una duración de seis semanas. Los pacientes, diagnosticados de esquizofrenia crónica en tratamiento durante más de tres meses con el mismo antipsicótico, estaban mentalmente saludables y sin ninguna otra patología. Los pacientes fueron aleatorizados en dos grupos, un grupo placebo tratado únicamente con el antipsicótico de base y, un grupo de estudio, tratado con el antipsicótico de base asociado a benzoato de sodio (1g/día, p.o.). Se evaluó la respuesta al tratamiento mediante la escala PANSS (síntomas positivos y negativos), cambios en las funciones cognitivas (antes y después de la intervención) y la aparición de efectos adversos (cada dos semanas).

Los resultados muestran como los pacientes del grupo de estudio presentaron una mejora del 21% en la escala PANSS con respecto al grupo placebo, incluyendo mejoría en la sintomatología negativa y cognitiva, y en calidad de vida entre otros. Además, el benzoato fue tolerado sin efectos adversos significativos.

Dos años después, en el año 2015, Chun-Yuan Lin y colaboradores publicaron en la revista *The World Journal of Biological Psychiatry* un estudio cuyo objetivo era demostrar que la sarcosina, un inhibidor de los transportadores de glicina

(Gly-T1) y el benzoato de sodio administrados de manera conjunta, eran más efectivos que administrados de manera individual en la mejora de la función cognitiva y global de pacientes con esquizofrenia <sup>(24)</sup>. El estudio se realizó en el departamento de psiquiatría del Hospital de Changua, Taiwán, con una duración total de 12 semanas e incluyó a 75 pacientes entre los 18 y 60 años que se encontraban mentalmente estables y los parámetros de laboratorio estaban dentro de los límites establecidos, además de haber sido diagnosticados de esquizofrenia de acuerdo con los criterios de DMS-IV. De los 75 pacientes, solo 63 de ellos concluyeron el estudio. Los pacientes se encontraban en tratamiento con su antipsicótico de base y se dividieron de manera aleatorizada en grupo de pacientes tratados con sarcosina a dosis de 2g/día y benzoato de sodio 1g/día (21 pacientes), grupo tratado únicamente con sarcosina (21 pacientes) (2g/día) y grupo placebo (21 pacientes). Se midió la mejoría en los síntomas positivos y negativos, cognitivos y globales cada 3 semanas, gracias a la escala PANSS y *The Global Assessment of Functioning Scale*. Se observó que la asociación de sarcosina con benzoato de sodio proporcionaba una mejoría en la función cognitiva y global. Sin embargo, el grupo tratado únicamente con sarcosina no presentó mejorías en la función cognitiva y global ni en los síntomas clínicos (escala PANSS). El estudio demuestra que la coadministración de Gly-T1 y un inhibidor DAAO puede proporcionar una herramienta terapéutica en esta patología.

Seguidamente, en el año 2017, Alex Ryan y colaboradores publicaron en la editorial *BioMed* un estudio realizado en hospitales y centros de salud mental de Queensland, Australia, incluyendo a un total de 160 pacientes con psicosis temprana que estaban tratados con otros antipsicóticos <sup>(25)</sup>. Los pacientes se aleatorizaron en dos grupos, uno de ellos recibía placebo y el otro benzoato de sodio a dosis de 1g/día/p.o. (repartido en dos dosis de 500mg) durante un total de 12 semanas. Para valorar la intervención utilizaron la escala y subescalas de PANSS, *the Global Assessment of Function (GAF)*, *the Assessment of Quality of Life Scale (AQOL)*, entre otras. Como objetivo principal, se trató de medir si en pacientes esquizofrénicos tratados con benzoato de sodio se observaba una mejora en la puntuación de la escala PANSS con respecto al grupo placebo.

Asimismo, como objetivo secundario, se midió esta posible mejoría con las otras dos escalas anteriormente mencionadas. Finalmente, como objetivo terciario, se evaluaron los cambios en algunos marcadores serológicos en plasma, como D y L-serina y D y L-alanina, glicina y glutamato. Los resultados preliminares muestran mejorías en la escala y subescalas de PANSS, *the Global Assessment of Function (GAF)*, *the Assessment of Quality of Life Scale (AQOL)* del grupo de tratamiento con respecto al grupo placebo, en concreto en el perfil de sintomatología negativa. No se observan cambios significativos en lo que respecta a los niveles de aminoácidos.

En base a los resultados obtenidos, los autores explican que el benzoato de sodio es un compuesto prometedor para el tratamiento de la esquizofrenia desde diferentes perspectivas. Por un lado, presenta un perfil de seguridad favorable, además de obtener buenos resultados clínicos con las dosis ensayadas. Sin embargo, a pesar de mostrar resultados presumiblemente buenos en lo que respecta a los inhibidores DAO, los autores explican que el estudio está en fase de reclutamiento de más pacientes, con el objetivo de alcanzar un tamaño muestral significativo, por lo que será necesario analizar los resultados obtenidos en un futuro para poder extraer conclusiones respecto a estos compuestos.

Finalmente, en el año 2018, Chieh-Hsin Lin y colaboradores han publicado en la revista *Biological Psychiatry* los resultados de un ensayo clínico con benzoato de sodio <sup>(26)</sup>. El estudio se llevó a cabo con pacientes diagnosticados de esquizofrenia refractaria que procedían de diferentes centros psiquiátricos de China. Los pacientes se incluían en el estudio si: 1) cumplían los criterios de DMS-IV, 2) tenían entre 18 y 65 años, 3) estaban físicamente saludables y todos los test de laboratorio se encontraban dentro de los límites de normalidad, 4) mostraban resistencia al tratamiento estándar antes de comenzar con clozapina, 5) recibían clozapina durante más de 12 semanas, pero no respondían satisfactoriamente, 6) tenían capacidad para comunicarse efectivamente y 7) estaban de acuerdo en participar en el estudio y firmaron el consentimiento informado. Se incluyeron un total de 60 pacientes, todos ellos con clozapina como tratamiento de base a dosis similares, los cuales se asignaron aleatoriamente en tres grupos: uno de ellos recibía tratamiento con benzoato de

sodio (1g/día; p.o.) (20 pacientes), otro benzoato de sodio (2g/día; p.o.) (20 pacientes) y el tercer grupo placebo (20 pacientes). La eficacia y seguridad se evaluó cada dos semanas (semanas 2, 4 y 6). Recibieron una dieta equilibrada antes y durante el estudio. Un paciente del grupo placebo abandonó el estudio por presentar sintomatología no controlada, por lo que 59 de ellos completaron el estudio. El objetivo principal del estudio fue medir los cambios en las puntuaciones de las escalas PANSS, SANS, *Quality Of Life Scale and Global Assessment of Functioning*. Como objetivo secundario, se midieron las puntuaciones de la subescala PANSS, *Halminton Depression Rating Scale-17 items* y la función cognitiva, la cual se evaluó usando el manual *Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia Consensus Cognitive Battery* (MCCB).

Respecto a los objetivos primarios, en la semana 0 no se observaron diferencias en las escalas PANSS, SANS, QOLS y GAF. Después del tratamiento, ambas dosis de benzoato de sodio producían una mejora en la sintomatología negativa (escala SANS) respecto al grupo placebo. Además, el Benzoato de sodio a dosis de 2g/día produjo una notable mejoría en la escala PANS total y QOLS. Ninguna dosis de benzoato fue beneficiosa respecto a placebo en la escala GAF en la semana 6. Con respecto a los objetivos secundarios, los pacientes tratados con 1g/día no mostraron diferencias significativas respecto al grupo placebo en la escala PANSS de síntomas positivos, mientras que los pacientes tratados con 2g/kg sí mostraron mejoría en esta escala (ver *tabla 1*).

*Tabla 1: Puntuaciones obtenidas en la escala PANSS, PANSS-P y PANSS-N en los 3 grupos.*

*Extraída Chieh-Hsin Lin et al.*

Scale	BE 1 g Mean ± SD (n)	BE 2 g Mean ± SD (n)	Placebo Mean ± SD (n)	BE 1 g vs. Placebo Estimate, SE, $\chi^2$ (p Value)	BE 2 g vs. Placebo Estimate, SE, $\chi^2$ (p Value)
<b>Positive and Negative Syndrome Scale-Positive</b>					
Baseline	21.7 ± 3.3 (20)	22.2 ± 3.5 (20)	23.7 ± 2.9 (20)	-1.95, 0.95, 4.17 (.041) <sup>a</sup>	-1.50, 1.00, 2.26 (.133) <sup>a</sup>
Week 2	20.7 ± 3.0 (20)	21.4 ± 3.4 (20)	23.7 ± 3.2 (20)	-1.00, 0.44, 5.13 (.024) <sup>b</sup>	-0.75, 0.35, 4.71 (.030) <sup>b</sup>
Week 4	20.1 ± 2.9 (20)	20.6 ± 2.9 (20)	22.8 ± 3.2 (19)	-1.01, 0.55, 3.30 (.069) <sup>b</sup>	-0.96, 0.42, 5.28 (.022) <sup>b</sup>
Week 6	20.0 ± 3.1 (19)	19.8 ± 2.4 (20)	22.5 ± 3.4 (19)	-0.59, 0.70, 0.71 (.401) <sup>b</sup>	-1.43, 0.52, 7.63 (.006) <sup>b</sup>
End point	20.2 ± 3.1 (20)	19.8 ± 2.4 (20)	22.8 ± 3.4 (20)	-0.65, 0.70, 0.86 (.354) <sup>b</sup>	-1.50, 0.54, 7.72 (.005) <sup>b</sup>
<b>Positive and Negative Syndrome Scale-Negative</b>					
Baseline	25.4 ± 4.3 (20)	26.3 ± 4.0 (20)	25.5 ± 4.6 (20)	-0.05, 1.37, 0.00 (.971) <sup>a</sup>	0.80, 1.32, 0.37 (.545) <sup>a</sup>
Week 2	24.2 ± 3.7 (20)	25.5 ± 3.6 (20)	25.2 ± 4.5 (20)	-1.00, 0.38, 6.96 (.008) <sup>b</sup>	-0.50, 0.28, 3.18 (.075) <sup>b</sup>
Week 4	23.3 ± 3.5 (20)	24.7 ± 3.3 (20)	24.8 ± 4.6 (19)	-1.34, 0.58, 5.24 (.022) <sup>b</sup>	-0.84, 0.55, 2.35 (.126) <sup>b</sup>
Week 6	23.3 ± 4.3 (19)	24.5 ± 3.7 (20)	24.8 ± 4.9 (19)	-1.45, 0.91, 2.55 (.110) <sup>b</sup>	-1.05, 0.60, 3.11 (.078) <sup>b</sup>
End point	23.2 ± 4.2 (20)	24.5 ± 3.7 (20)	24.7 ± 4.8 (20)	-1.45, 0.88, 2.74 (.098) <sup>b</sup>	-1.05, 0.59, 3.22 (.073) <sup>b</sup>
<b>Positive and Negative Syndrome Scale-General</b>					
Baseline	42.3 ± 5.6 (20)	43.9 ± 4.8 (20)	43.8 ± 4.5 (20)	-1.45, 1.56, 0.86 (.353) <sup>a</sup>	0.15, 1.44, 0.01 (.917) <sup>a</sup>
Week 2	40.9 ± 4.8 (20)	43.0 ± 4.7 (20)	43.6 ± 4.7 (20)	-1.30, 0.56, 5.30 (.021) <sup>b</sup>	-0.80, 0.43, 3.39 (.066) <sup>b</sup>
Week 4	39.9 ± 4.9 (20)	42.2 ± 4.1 (20)	42.8 ± 4.6 (19)	-1.76, 0.70, 6.38 (.012) <sup>b</sup>	-1.06, 0.50, 4.45 (.035) <sup>b</sup>
Week 6	39.7 ± 5.6 (19)	41.3 ± 3.9 (20)	42.1 ± 5.0 (19)	-1.17, 1.05, 1.23 (.268) <sup>b</sup>	-1.16, 0.64, 3.33 (.068) <sup>b</sup>
End point	39.7 ± 5.5 (20)	41.3 ± 3.9 (20)	42.4 ± 5.0 (20)	-1.25, 1.04, 1.44 (.231) <sup>a</sup>	-1.25, 0.65, 3.69 (.055) <sup>b</sup>



Respecto a los efectos adversos, los 3 grupos presentaban poca sintomatología extrapiramidal al inicio del estudio y al concluir este las diferencias entre grupos no fueron significativas. Un paciente tratado con benzoato de sodio declaró tener dificultad para concentrarse en la semana 2 y un paciente del grupo placebo declaró sentir palpitaciones en las semanas 2, 4 y 6. Como pruebas complementarias, se realizó además recuento de células sanguíneas, bioquímica y electrocardiografía. La medida de estos parámetros se llevó a cabo antes de realizar el estudio para comprobar si el antipsicótico de base producía alguna de las reacciones adversas características, tales como agranulocitosis o prolongación del intervalo QT. Del mismo modo, al concluir el estudio, se realizaron de nuevo estas pruebas para comprobar si el benzoato de sodio podría relacionarse con la aparición de alguna de estas reacciones adversas. Sin embargo, los resultados obtenidos se encontraban dentro de los límites de normalidad tanto al inicio como al final del estudio.

Los pacientes tratados con BS tenían una disminución mayor de los niveles de DAAO que en el grupo placebo. Sin embargo, no se hallaron diferencias en los niveles de D-serina entre grupos tras la administración del inhibidor, lo que sugiere que no existe una correlación entre los niveles de DAAO y los de D-serina (ver *tabla 2*).

**Tabla 2:** Niveles de D-aminoácido oxidasa (DAAO) y D-serina en pacientes tratados con benzoato de sodio 1g/día, 2g/día y grupo placebo. Extraída de Chieh-Hsin Lin et al.<sup>(26)</sup>

	Treatment Group			p Value
	BE 1 g (n = 20)	BE 2 g (n = 20)	Placebo (n = 19)	
<b>DAAO, ng/mL</b>				
Baseline, mean (SD)	46.4 (5.8)	49.9 (8.9)	41.9 (6.2)	.003 <sup>a</sup>
End point, mean (SD)	47.5 (7.4)	46.8 (11.8)	45.0 (9.1)	.693 <sup>a</sup>
Difference, mean (SD)	1.1 (4.7)	-3.1 (9.2)	3.0 (6.6)	.029 <sup>a</sup>
<b>L-Serine, ng/mL</b>				
Baseline, mean (SD)	2937.3 (521.6)	3248.9 (896.8)	3521.6 (1056.8)	.106 <sup>a</sup>
End point, mean (SD)	3277.4 (809.5)	3434.5 (1438.7)	3586.9 (1030.4)	.693 <sup>a</sup>
Difference, mean (SD)	340.1 (663.1)	185.6 (1350.5)	102.6 (1599.5)	.852 <sup>a</sup>
<b>D-Serine, ng/mL</b>				
Baseline, mean (SD)	33.8 (8.6)	37.2 (12.4)	44.8 (29.2)	.179 <sup>a</sup>
End point, mean (SD)	38.1 (14.2)	36.7 (13.4)	50.2 (48.8)	.312 <sup>a</sup>
Difference, mean (SD)	4.4 (8.9)	-0.5 (15.6)	5.2 (24.6)	.543 <sup>a</sup>

En cuanto a la discusión, concluyen que el estudio es el primero en demostrar que el tratamiento con un inhibidor DAAO, el benzoato de sodio, puede ayudar al tratamiento de pacientes con esquizofrenia refractaria resistentes a clozapina, puntualizando además que estos pacientes presentan un tipo de esquizofrenia difícil de manejar. Los resultados muestran que ambas dosis de benzoato de sodio presentan mayor eficacia que el placebo en cuanto a la mejora de la sintomatología negativa, con un perfil de seguridad favorable. Por otro lado, la dosis mayor de benzoato de sodio, 2g/día, produce una mejoría respecto a placebo en toda la sintomatología (PANSS total y QOLS). Sin embargo, ninguna de las dos dosis parece mostrar mejoría en la función cognitiva.

Centrándonos en las limitaciones, apuntan que la duración del estudio, únicamente 6 semanas, pudo ser muy corta para observar una mejora en la función cognitiva de estos pacientes, planteando la necesidad de realizar futuros estudios de mayor duración que ayuden a dilucidar este hecho. Además, otro de los problemas es la dosis óptima de benzoato de sodio. El estudio establece como dosis máxima 2g/día por mantener la seguridad, y esta dosis muestra beneficios respecto a la de 1g/día, por lo que sería necesario investigar si dosis más altas podrían ser seguras y estudiar así su posible beneficio en cuanto a la mejora de la función cognitiva.

A pesar de las limitaciones citadas, concluyen que este estudio sugiere que el benzoato de sodio puede ser beneficioso para los síntomas clínicos y la mejora en la calidad de vida en pacientes con esquizofrenia refractaria resistente a clozapina con un perfil de seguridad favorable. Si el hecho se confirma, en un futuro se podrán realizar un gran número de estudios con inhibidores DAAO que puedan brindar esperanzas a los pacientes resistentes a clozapina, haciendo hincapié en la necesidad de determinar en futuros estudios los niveles de BS en sangre con el objetivo de encontrar la dosis óptima de tratamiento.

A continuación de detalla en la siguiente tabla el resumen de los ensayos clínicos incluidos en esta revisión (*ver tabla 3*)

Tabla 3: Tabla resumen de los 4 Ensayos Clínicos citados <sup>(23)(24)(25)(26)</sup>

<b><i>“Add on treatment of Benzoate for Schizophrenia: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of D-Amino Acid Oxidase inhibitor”</i></b>	
<b>Año de realización</b>	2013
<b>Lugar de realización y duración</b>	Taiwán. 6 semanas
<b>Número de pacientes incluidos</b>	52
<b>Tratamiento</b>	Antipsicótico de base asociado a benzoato de sodio (1g/24h p.o.)
<b>Resultados y discusión</b>	Mejoría del 21% en la escala PANSS del grupo de estudio respecto a placebo. No efectos adversos significativos. El benzoato de sodio como terapia asociada mejora la sintomatología y la neurocognición en pacientes con esquizofrenia. Los resultados preliminares posicionan a los inhibidores de la DAAO como un posible nuevo enfoque en el desarrollo de fármacos para el tratamiento de la esquizofrenia.
<b><i>“Adjunctive sarcosine plus benzoate improved the cognitive function in chronic schizophrenia patients with constant clinical symptoms: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial”</i></b>	
<b>Año de realización</b>	2015
<b>Lugar de realización</b>	Taiwán. 12 semanas
<b>Número de pacientes incluidos</b>	75, de los cuales 63 finalizan el estudio
<b>Tratamiento</b>	Sarcosina 2g/día junto con benzoato de sodio (1g/día) frente a sarcosina 1g/día.
<b>Resultados y discusión</b>	En los pacientes tratados con benzoato de sodio y sarcosina se observó una mejoría en la función cognitiva y global. El grupo tratado únicamente con sarcosina no mostró mejorías significativas.
<b><i>“The efficacy of sodium benzoate as an adjunctive treatment in early psychosis CADENCE-BZ: study protocol for a randomized controlled trial”</i></b>	
<b>Año de realización</b>	2017
<b>Lugar de realización</b>	Australia. 12 semanas
<b>Número de pacientes incluidos</b>	160
<b>Tratamiento</b>	Benzoato de sodio 1g/día junto a su antipsicótico de base.
<b>Resultados y discusión</b>	Resultados preliminares posicionan al benzoato de sodio como un compuesto prometedor en el tratamiento de la esquizofrenia, observándose mejorías en las escalas PANSS y en la calidad de vida en el grupo de tratamiento respecto a placebo. Los autores expresan la necesidad de reclutar más pacientes para completar el estudio y así obtener resultados clínicamente relevantes.
<b><i>“Sodium Benzoate, a D-amino acid oxidase inhibitor, added to clozapine for the treatment of schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial”</i></b>	
<b>Año de realización</b>	2018
<b>Lugar de realización</b>	China. 6 semanas.
<b>Número de pacientes incluidos</b>	60
<b>Tratamiento</b>	Benzoato de sodio a dosis de 1 o 2g/día p.o. asociado a clozapina, frente placebo
<b>Resultados y conclusiones</b>	Se observa una disminución de la DAAO en los grupos tratados con benzoato de sodio, pero no aumento de la D-serina. Ambas dosis de benzoato presentan una eficacia mayor respecto a placebo en cuanto a la sintomatología negativa, con un perfil de seguridad favorable. Además, la dosis de 2g/día p.o. produce una mejoría en todos los tipos de sintomatología respecto a placebo.

## 5. DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos en el presente trabajo posicionan a los inhibidores DAAO como compuestos prometedores en el tratamiento de la esquizofrenia. Sin embargo, cabe destacar que la información disponible es concisa y escasa en determinados aspectos, por lo que es necesario realizar nuevos estudios que aporten más información acerca de estos compuestos.

Estudios preliminares basados en la estructura química muestran a los inhibidores de la DAAO como compuestos prometedores en el tratamiento de la esquizofrenia. Este hecho se sustenta en que estos compuestos están formulados químicamente de manera que presentan una estructura química óptima adaptada al centro activo del enzima, presentando una alta selectividad y afinidad por este. Además, la estructura química se encuentra mejorada en los compuestos pertenecientes a las nuevas generaciones, lo que se traduce en un aumento de la afinidad y selectividad por el centro activo respecto a los inhibidores más clásicos. Sin embargo, encontramos que estos estudios son puramente descriptivos, definiendo los tipos de inhibidores y sus características en cuanto a estructura química pero no sus características farmacocinéticas. Esto se traduce en un desconocimiento del posible mecanismo de acción del compuesto, tiempo que tarda en realizar su efecto, biodisponibilidad, duración de acción etc. Consecuentemente, el número de IDAAO ensayados en animales y en humanos es muy reducido.

Centrándonos en los estudios realizados en animales, cabe destacar que se han observado buenos resultados en el tratamiento de la inhibición prepulso en ratones PCP. Los ratones tratados primeramente con PCP, la cual produce una sintomatología similar a la esquizofrénica, muestran mejorías significativas en cuanto a esta tras ser tratados con un inhibidor de la DAAO. Este hecho da lugar a la realización de ensayos clínicos en humanos.

Respecto al estudio de los inhibidores, cabe destacar que el CBIO y el benzoato de sodio son los compuestos más ampliamente estudiados. En concreto, este último es el único que ha sido estudiado en humanos y consecuentemente, del único que se disponen datos en cuanto a dosis, eficacia y seguridad. Por tanto, una de las limitaciones más importantes encontradas en

esta revisión es el reducido número de compuestos que han sido probados en animales y humanos.

En relación a los resultados de los ensayos clínicos revisados, a pesar de ser prometedores en todos ellos, hay diferentes puntos a tener en cuenta en lo que respecta a la metodología de los ensayos y los resultados obtenidos. Por un lado, en los estudios citados, los pacientes se encuentran en tratamiento con diferentes antipsicóticos, por lo que no es posible descartar la posibilidad de que, dependiendo del antipsicótico de base, los resultados clínicos puedan ser más o menos significativos. De este modo, sería necesario considerar la posibilidad de realizar ensayos clínicos unificados y más amplios, en los que los pacientes incluidos se encuentren en tratamiento con un fármaco determinado al que se le añada el compuesto inhibidor, similar al estudio realizado en el año 2018 por Chieh-Hsin Lin y colaboradores <sup>(26)</sup>, en el que los pacientes están tratados con clozapina y después con benzoato de sodio. De este modo, se conseguirían datos clínicos más homogéneos y se conocería si el hecho de estar tratado con un determinado antipsicótico resultaría determinante a la hora de elegir un tratamiento adicional con un inhibidor.

Por otro lado, el diagnóstico es otro elemento por unificar a la hora de realizar el ensayo clínico. Este hecho hace que el ensayo esté compuesto por pacientes heterogéneos en lo que respecta al tipo de esquizofrenia que padecen. Así pues, y debido a la escasez de datos disponibles, no se puede descartar que los inhibidores estudiados sean más efectivos en unos tipos de esquizofrenia que en otros, de forma que los inhibidores que se encuentran en proceso de investigación pudieran ser beneficiosos en determinados tipos de esquizofrenia. Por ello, sería interesante realizar los ensayos clínicos en pacientes con el mismo diagnóstico y tratamiento. Cabe destacar que la esquizofrenia es una patología compleja, tanto en su diagnóstico como en su tratamiento. Este hecho hace que los pacientes estén tratados con diversos antipsicóticos al mismo tiempo y en muchas ocasiones el diagnóstico no esté del todo esclarecido. Por ende, unificar los ensayos clínicos respecto a estos dos aspectos podría resultar una tarea compleja y que limitaría mucho la realización de estudios.

Con respecto a la población de estudio, cabe destacar la edad de los pacientes incluidos en estos. En los ensayos realizados y citados anteriormente, los pacientes debían de tener más de 18 años para poder participar en el ensayo. Sin embargo, si nos remitimos a las características que presenta el debut de la enfermedad, una de las más significativas es que se produce durante la adolescencia tardía o edad adulta temprana. Por tanto, al excluir a los adolescentes de estos ensayos, los pacientes cuyo debut se produzca en la adolescencia tardía no están siendo incluidos en el estudio. Además, la mayoría de los pacientes incluidos en el estudio presentaba esquizofrenia diagnosticada de años de evolución, por lo que no se encontraban en el momento del debut de la patología. Estos hechos se traducen en que no existen datos sobre el tratamiento con estos inhibidores en pacientes que se han diagnosticado recientemente de la patología, por lo que no se conoce el posible valor clínico de estos compuestos en el momento del diagnóstico. Sin embargo, cabe destacar que, debido a la complejidad del diagnóstico, muchos pacientes presentan su debut en un momento determinado y son diagnosticados y tratados meses después, por lo que esta limitación es común para los diferentes tratamientos de la patología.

Además, los estudios se han realizado, en su mayoría, en población asiática, a excepción de un estudio realizado en Australia. Debido a la variabilidad interindividual que pudiese existir, cabe destacar que resultaría interesante realizar este estudio en otras poblaciones. Este hecho se sustenta en que existen diferencias genéticas entre los individuos de diferentes localizaciones, como polimorfismos en algunas enzimas, por lo que estas se podrían traducir en una diferencia en la acción de los compuestos o en la aparición de efectos adversos.

Otro de los puntos a tratar es la duración de los estudios. La duración máxima de los estudios clínicos citados es de 12 semanas, por lo que se desconoce si la eficacia pudiera ser mayor con una duración más amplia. Del mismo modo, se podría comprobar si el fármaco produce reacciones adversas o tolerancia a largo plazo.

Otro de los aspectos a dilucidar, es la controversia hallada en relación con la determinación de los niveles de D-serina, donde no se observan cambios en los

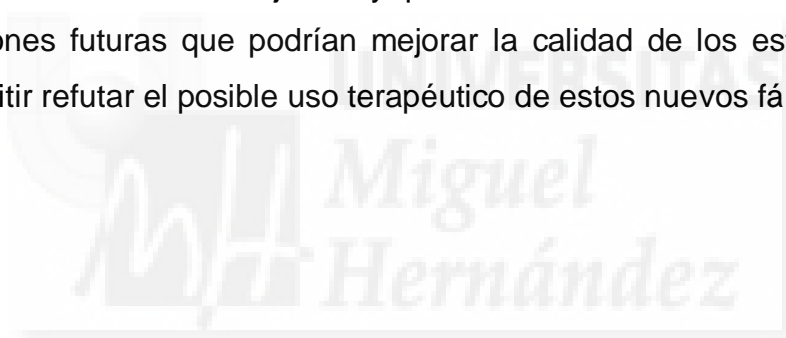
niveles de D-serina entre grupos. Otros estudios muestran una disminución de los niveles de DAAO en los pacientes tras recibir el inhibidor, pero no cambios significativos en los niveles de D-serina. Estos resultados indican que quizás la mejoría de la sintomatología observada en los pacientes tratados con los inhibidores no sea debida a la modificación de los niveles de D-serina, como se había postulado previamente, haciendo necesario profundizar en el mecanismo de acción de estos compuestos.

Con respecto a la seguridad de estos compuestos, como ya se ha dicho anteriormente, el benzoato de sodio es el compuesto más estudiado y el que se ha usado en los ensayos clínicos citados, por lo que los datos de seguridad que se conocen en la práctica clínica corresponden a este compuesto. En lo que respecta a los efectos adversos, el benzoato de sodio ha demostrado ser un compuesto con un buen perfil de seguridad a las dosis utilizadas, 1g o 2g al día p.o. Sin embargo, no existen datos sobre seguridad a dosis mayores, y basándonos en los resultados obtenidos en los ensayos clínicos, estos apuntan a que dosis mayores de benzoato de sodio podrían tener un mayor beneficio clínico en el control de la sintomatología, por lo que sería necesario probar la seguridad de este compuesto a dosis mayores a 2g/día y comprobar si este aumento de dosis se acompaña de un mayor beneficio clínico.

En lo que respecta a la mejora de la sintomatología, cabe destacar que los tratamientos actuales son aptos para la mejora de la sintomatología positiva de la enfermedad, sin presentar beneficios en el perfil de la sintomatología negativa. Sin embargo, los estudios demuestran que el tratamiento adicional con estos inhibidores se traduce en una mejora de la sintomatología global con respecto a los pacientes tratados únicamente con el antipsicótico de base, según las diferencias en las puntuaciones de la escala PANSS entre el grupo placebo y el grupo en tratamiento. Además, a dosis más altas de benzoato de sodio, se ha observado una mejora de la sintomatología negativa de la enfermedad y cognitiva, según la escala PANSS-N, convirtiéndose en los primeros compuestos capaces de controlar la sintomatología negativa del paciente esquizofrénico, lo que supondría una mejora en su calidad de vida.

## CONCLUSIONES

En resumen, tras revistar los diferentes estudios y a pesar de las limitaciones encontradas en ellos, se ha llegado a la conclusión de que los inhibidores DAAO son compuestos prometedores en el tratamiento de la esquizofrenia. Este hecho se sustenta en los resultados clínicos positivos y prometedores observados en los estudios realizados, en los que, a pesar de no esclarecer el mecanismo de acción de los compuestos, demuestran su eficacia en la mejoría de la sintomatología característica de la enfermedad, en concreto la sintomatología negativa y cognitiva, motivo por el cual su estudio podría resultar de especial interés. Así pues, y centrándonos en el objetivo planteado al inicio de esta revisión, el cual consistía en demostrar la eficacia clínica de los inhibidores DAAO en el tratamiento de la esquizofrenia, podemos concluir que este se ha alcanzado, ofreciéndonos mejorías y puntos a tener en cuenta de cara a investigaciones futuras que podrían mejorar la calidad de los estudios y, por ende, permitir refutar el posible uso terapéutico de estos nuevos fármacos.





## 6. BIBLIOGRAFÍA

1. Lin, C.-H., Huang, C.-L., Chang, Y.-C., Chen, P.-W., Lin, C.-Y., Tsai, G. E., & Lane, H.-Y. (2013). Clinical symptoms, mainly negative symptoms, mediate the influence of neurocognition and social cognition on functional outcome of schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 146(1-3), 231–237.
2. Centre MRC, Genetics N, Prof UK, Sawa A, Science S. HHS Public Access. 2017;388(10039):86–97.
3. Millier A, Schmidt U, Angermeyer MC, Chauhan D, Murthy V, Toumi M, et al. Humanistic burden in schizophrenia : A literature review. *J Psychiatr Res [Internet]*. 2014;54:85–93.
4. Introducci DA, Uso A. DSM-IV Manual diagnóstico y estadístico.
5. Kay SR, Qpjer LA. The Positive and Negative Syndrome Scale ( PANSS ) for Schizophrenia. 1982;13(2).
6. Ruiz JS, De DC, Sánchez V, Páez S. The Neurobiological Basis of Schizophrenia Bases Neurobiológicas de la Esquizofrenia. 2010;21.
7. Hatzimanolis A, Mcgrath JA, Wang R, Li T, Wong PC, Nestadt G, et al. Multiple variants aggregate in the neuregulin signaling pathway in a subset of schizophrenia patients. 2013;(February):3–9.
8. Plitman E, Nakajima S, Fuente-sandoval C De. CIHR Author Manuscript Glutamate-mediated excitotoxicity in schizophrenia : A review. 2015;24(10):1591–605.
9. Significance of NMDA receptor-related glutamatergic amino acid levels in peripheral blood of patients with schizophrenia - ScienceDirect.
10. Antipsic A. N05a. antipsicóticos. 2017;1–6.
11. Moghaddam B, Javitt D. From Revolution to Evolution : The Glutamate Hypothesis of Schizophrenia and its Implication for Treatment. *Neuropsychopharmacology [Internet]*. 2011;37(1):4–15.
12. Hashimoto K. Targeting of NMDA receptors in new treatments for schizophrenia. 2014;1–15.
13. Balu, D. T. (2016). The NMDA Receptor and Schizophrenia. *Advances in Pharmacology*, 351–382.
14. Mackay MB, Kravtseyuk M, Thomas R. D-Serine : Potential Therapeutic

- Agent and / or Biomarker in Schizophrenia and Depression ?  
2019;10(February):18–23.
15. Caldinelli L, Sacchi S, Molla G, Nardini M, Pollegioni L. Biochimica et Biophysica Acta Characterization of human DAAO variants potentially related to an increased risk of schizophrenia. BBA - Mol Basis Dis [Internet]. 2013;1832(3):400–10.
  16. Press D. Clinical and biochemical study of d -serine metabolism among schizophrenia patients. 2017;1057–63.
  17. Molla G. Competitive Inhibitors Unveil Structure / Function Relationships in Human D-Amino Acid Oxidase. 2017;4(November).
  18. Szilágyi B, Ferenczy GG, Keserű GM. ce pt us t. Expert Opin Drug Discov [Internet]. 2018;0(0):1.
  19. Matsuura A, Fujita Y, Iyo M, Effects HK. Effects of sodium benzoate on pre-pulse inhibition de fi cits and hyperlocomotion in mice after administration of phencyclidine. 2015;1–9.
  20. Sershen H, Dunlop DS. HHS Public Access. 2017;41(0):398–408.
  21. Hashimoto K, Fujita Y, Horio M, Kunitachi S, Iyo M, Ferraris D, et al. Co-Administration of a D-Amino Acid Oxidase Inhibitor Potentiates the Efficacy of D-Serine in Attenuating Prepulse Inhibition Deficits After Administration of. BPS [Internet]. 2009;65(12):1103–6.
  22. Co-Administration of a D-Amino Acid Oxidase Inhibitor Potentiates the Efficacy of D-Serine in Attenuating Prepulse Inhibition Deficits After Administration of Dizocilpine - Biological Psychiatry.
  23. Investigation O, Global C. Add-on Treatment of Benzoate for Schizophrenia A Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled Trial of. 2013;90509(12):1267–75.
  24. Lin C, Liang S, Chang Y, Ting S, Wu Y, Tsai GE, et al. Adjunctive sarcosine plus benzoate improved cognitive function in chronic schizophrenia patients with constant clinical symptoms : A randomised , double-blind , placebo-controlled trial. 2015;2975(January 2016).
  25. Ryan A, Baker A, Dark F, Foley S, Gordon A, Hatherill S, et al. The efficacy of sodium benzoate as an adjunctive treatment in early psychosis

- CADENCE-BZ : study protocol for a randomized controlled trial. 2017;1–11.
26. Randomized SA, Trial P, Lin C, Lin C, Chang Y, Huang Y, et al. Archival Report Sodium Benzoate , a D-Amino Acid Oxidase Inhibitor , Added to Clozapine for the Treatment of. *Biol Psychiatry* [Internet]. 2018;84(6):422–32.

