



## **FACULTAD DE FARMACIA**

Grado en Farmacia

# **Impacto de la ocupación de los receptores D2 en la mejora de la memoria de trabajo inducida por tDCS en personas con esquizofrenia**

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Julio 2025

Autor: **Bahori nada**

Modalidad: **Revisión bibliográfica**

Tutor: **Lorena García Fernández**

Cotutor: **Sergio Padilla Urrea**

# Índice

Abstract.....	3
Resumen.....	4
Introducción.....	5
La esquizofrenia.....	5
Sintomatología y dominios afectados.....	5
Bases neurobiológicas de la cognición en la esquizofrenia.....	6
Limitaciones del tratamiento farmacológico convencional.....	6
Neuromodulación como enfoque complementario.....	7
Justificación y objetivos del trabajo de fin de grado.....	7
Hipótesis de investigación.....	8
Objetivos.....	8
Objetivos principales:.....	8
Objetivos secundarios:.....	8
Material y métodos.....	9
Diseño del estudio:.....	9
Estrategia de búsqueda:.....	9
Criterios de inclusión y exclusión:.....	9
Proceso de análisis:.....	10
Consideraciones éticas:.....	10
Metodología:.....	10
Clasificación del tratamiento antipsicótico:.....	12
Análisis estadístico:.....	12
Resultados.....	13
Características de los participantes según dosis y tipo de antipsicótico.....	13
Efecto de la dosis de antipsicótico en la mejora de memoria de trabajo inducida por tDCS.....	15
Efecto del tipo de antipsicótico sobre la respuesta cognitiva a tDCS.....	15
Percepción subjetiva de mejora.....	15
Discusión.....	16
Conclusión:.....	18
Referencias.....	19

## **Abstract**

**Introduction:** Schizophrenia is a severe mental disorder that impairs critical cognitive functions such as working memory. Although traditional antipsychotics are effective in reducing positive symptoms, they fail to reverse cognitive deterioration. Transcranial direct current stimulation (tDCS) has emerged as a promising alternative, with growing evidence supporting its cognitive benefits. This study proposes that the efficacy of tDCS may depend on both the type and dose of antipsychotic medication, particularly due to its influence on dopamine D2 receptor occupancy.

**Methods:** The study consists of two phases: a systematic review and a secondary analysis of a randomized clinical trial. A total of 173 patients with schizophrenia were included, categorized by antipsychotic type (full antagonist vs. partial agonist) and dosage (standardized as olanzapine equivalents). The intervention involved ten sessions of bifrontal tDCS. Cognitive outcomes were assessed using the MCCB battery, and statistical analyses included ANOVA and correlation tests to evaluate treatment effects and pharmacotherapy interactions.

**Results:** Baseline group characteristics were balanced. A significant negative correlation was observed between antipsychotic dose and cognitive improvement—higher doses were associated with reduced benefit following tDCS. No significant differences were found between antipsychotic types. Notably, 68.6% of participants receiving active tDCS reported cognitive improvement, compared to 31.4% in the sham group.

**Discussion:** Findings suggest that high antipsychotic doses may limit the cortical plasticity required for tDCS efficacy. Although no significant differences were observed between drug types, previous literature supports the idea that lower D2 receptor occupancy may enhance neuromodulatory response. The study underscores the importance of personalized protocols integrating neuromodulation, pharmacological adjustment, and biomarker-based patient profiling to optimize outcomes.

**Conclusion:** Bifrontal tDCS significantly improves working memory in individuals with schizophrenia, particularly among those receiving lower antipsychotic doses. No differential effect was found based on drug type. These results support personalized intervention strategies based on dose and pharmacological profile, fostering a more targeted and effective clinical approach. The use of neuroimaging and biomarkers is recommended to optimize future tDCS applications.

**Keywords:** Schizophrenia, working memory, transcranial direct current stimulation (tDCS), dopamine D2 receptors, antipsychotics, olanzapine

equivalent dose, neuromodulation, partial agonists, full antagonists, D2 receptor occupancy.

## Resumen

**Introducción:** La esquizofrenia es un trastorno mental grave que afecta funciones cognitivas críticas como la memoria de trabajo. Aunque los antipsicóticos tradicionales reducen los síntomas positivos, no logran revertir el deterioro cognitivo. La estimulación transcraneal por corriente directa (tDCS) emerge como una alternativa prometedora, con evidencia de beneficios sobre la cognición. El trabajo plantea que la eficacia de la tDCS podría depender del tipo y dosis del antipsicótico, especialmente por su impacto sobre la ocupación de receptores D2.

**Material y métodos:** El estudio se basa en dos fases: una revisión sistemática y el análisis secundario de un ensayo clínico aleatorizado (García-Fernández et al., 2025). Se incluyeron 173 pacientes con esquizofrenia, distribuidos según tipo de antipsicótico (antagonista completo vs. agonista parcial) y dosis (convertida a equivalentes de olanzapina). La intervención consistió en diez sesiones de tDCS bifrontal. Se analizaron resultados cognitivos con la batería MCCB y se aplicaron ANOVA y correlaciones para evaluar efectos del tratamiento y su interacción con la farmacoterapia.

**Resultados:** Los grupos estaban equilibrados al inicio. Se observó una correlación negativa entre la dosis de antipsicótico y la mejora cognitiva: a mayor dosis, menor beneficio tras la tDCS. Sin embargo, no hubo diferencias significativas entre tipos de antipsicóticos. De forma interesante, el 68,6% de quienes recibieron tDCS activa percibieron mejoras cognitivas frente al 31,4% del grupo sham.

**Discusión:** Los hallazgos sugieren que la eficacia de la tDCS podría estar limitada por dosis altas de antipsicóticos, que reducen la plasticidad cortical. Aunque el tipo de fármaco no mostró un efecto significativo, la literatura apoya que una menor ocupación del receptor D2 puede facilitar la respuesta neuromoduladora. Se destaca la necesidad de protocolos personalizados que integren neuromodulación y ajustes farmacológicos, junto con biomarcadores que ayuden a identificar a los pacientes con mayor potencial de respuesta.

**Conclusión:** La tDCS bifrontal mejora significativamente la memoria de trabajo en pacientes con esquizofrenia, especialmente en aquellos tratados con dosis bajas de antipsicóticos. No se encontró efecto diferencial según el tipo de antipsicótico. Estos resultados apoyan la integración de estrategias personalizadas basadas en dosis y perfil farmacológico, fomentando un enfoque clínico más dirigido y efectivo. Se recomienda el uso de técnicas de neuroimagen y biomarcadores para optimizar la aplicación futura de la tDCS.

**Palabras claves:** Esquizofrenia, memoria de trabajo, estimulación transcraneal por corriente directa (tDCS), receptores dopaminérgicos D2, antipsicóticos, dosis equivalente de olanzapina, neuromodulación, agonistas parciales, antagonistas completos, ocupación D2.

## **Introducción**

### **La esquizofrenia.**

La esquizofrenia es un trastorno cerebral incapacitante que afecta áreas fundamentales del cerebro necesarias para el funcionamiento diario. Es uno de los trastornos mentales más comunes, con una prevalencia global cercana al 1%. Este trastorno suele manifestarse en la adolescencia tardía o en la adultez temprana y sigue un curso crónico, durante el cual hasta dos tercios de los pacientes presentan disfunción cognitiva persistente a pesar de recibir tratamiento. La esquizofrenia impacta múltiples aspectos de la vida, como las emociones, la percepción, el pensamiento, la interacción social, el comportamiento y el procesamiento de información, lo que resulta en un trastorno con una amplia gama de dominios sintomáticos afectados (1,22).

Esta disfunción, resistente al tratamiento farmacológico convencional, representa uno de los mayores retos clínicos actuales, lo que subraya la necesidad de enfoques innovadores y complementarios (2)

### **Sintomatología y dominios afectados.**

Los síntomas de la esquizofrenia se dividen en tres categorías principales.

Los síntomas positivos incluyen delirios, alucinaciones y pensamiento desorganizado (3).

Los síntomas negativos como la disminución de la expresión emocional, la falta de motivación y el aislamiento social, afectan profundamente de la funcionalidad y calidad de vida del paciente. Estas las alteraciones dificultan la participación en actividades diarias, limitan la autonomía y reducen la capacidad para mantener relaciones interpersonales, convirtiéndose en factores determinantes del pronóstico y la recuperación (4).

Los síntomas cognitivos que afectan a la atención, la memoria, las funciones ejecutivas y el lenguaje. Estos dominios cognitivos, a menudo invisibles, son esenciales para la vida cotidiana del paciente y constituyen un objetivo terapéutico crítico (5).

## **Bases neurobiológicas de la cognición en la esquizofrenia.**

La dopamina desempeña un papel fundamental en la cognición, especialmente en procesos como la memoria de trabajo, la atención y la toma de decisiones. En la esquizofrenia, se ha observado una disfunción dopaminérgica que afecta diversas áreas cognitivas, con una actividad excesiva en la vía mesocortical, vinculada a los déficits cognitivos y negativos (6).

Los receptores dopaminérgicos D1 y D2 están directamente involucrados en la modulación de la función ejecutiva y la flexibilidad cognitiva. Mientras que la activación de los receptores D1 facilita la estabilidad de la información en la corteza prefrontal, los receptores D2 influyen en la actualización y el procesamiento de nuevas entradas cognitivas. La alteración de este equilibrio funcional puede contribuir al deterioro en la flexibilidad cognitiva observado en estos pacientes (7).

## **Limitaciones del tratamiento farmacológico convencional.**

Las alteraciones en estos sistemas pueden contribuir a los déficits en la memoria de trabajo y la atención observados en la esquizofrenia.

El tratamiento de estos déficits ha sido un desafío, ya que los antipsicóticos tradicionales se enfocan en la reducción de los síntomas positivos sin abordar directamente la disfunción cognitiva. Estos fármacos fueron los primeros desarrollados para tratar la esquizofrenia y actúan como antagonistas fuertes de los receptores dopaminérgicos D2, bloqueando la actividad dopaminérgica en la vía mesolímbica para reducir estos síntomas positivos, como el delirio y alucinaciones, y se conocen como antipsicóticos típicos. Sin embargo, debido a su efecto intenso sobre la dopamina, pueden generar efectos secundarios motores significativos, como la discinesia tardía y el parkinsonismo (8).

Ejemplos de estos antipsicóticos incluyen el haloperidol y la clorpromazina. Con el tiempo, se desarrollaron los antipsicóticos de segunda generación (atípicos), que además de actuar sobre los receptores D2, también modulan los receptores serotoninérgicos, lo que ayuda a mejorar los síntomas negativos y reducir efectos secundarios motores. Ejemplos de antipsicóticos de segunda generación incluyen risperidona, olanzapina, quetiapina y clozapina. Pese a la diversificación farmacológica, la recuperación cognitiva sigue siendo un objetivo parcialmente alcanzado (9).

## **Neuromodulación como enfoque complementario.**

Dado que los tratamientos farmacológicos han mostrado una eficacia limitada en la recuperación de la función cognitiva en la esquizofrenia, se han explorado enfoques complementarios basados en neuromodulación.

Entre estas estrategias, la estimulación transcraneal con corriente directa (tDCS) implica usar corrientes eléctricas de baja intensidad administradas mediante electrodos colocados en el cuero cabelludo para incluir cambios sostenidos en la excitabilidad neuronal y el potencial de membrana (10). Además, la tDCS provoca alteraciones neuroquímicas y hormonales a la modular transmisión GABAérgicas u glutamatérgicas, procesos estrechamente implicados en la fisiopatología de la esquizofrenia (11).

La TDCS aplicada sobre la corteza prefrontal dorsolateral ha mostrado efectos positivos en la memoria de trabajo y la neurocognición en pacientes con esquizofrenia, mejorando su desempeño en tareas cognitivas (12).

Esta técnica puede contribuir a la recuperación cognitiva de varias maneras:

- Mejoras en dominios cognitivos específicos, como la atención y la memoria de trabajo.
- Regulación neuronal y neuroquímica, modulando neurotransmisores clave para el procesamiento cognitivo.
- Promoción de la neuroplasticidad, facilitando la reorganización funcional del cerebro (13).
- Percepción subjetiva de mejora, con estudios que muestran que los pacientes reportan una sensación de mejora cognitiva tras la intervención (14).

## **Justificación y objetivos del trabajo de fin de grado.**

Evidencias recientes sugieren que la efectividad de la estimulación transcraneal por corriente directa (tDCS) para mejorar la memoria de trabajo en personas con esquizofrenia puede verse influida por el tipo de tratamiento antipsicótico que estén recibiendo.

Planteamos dos posibles mecanismos por los cuales los antipsicóticos podrían afectar los efectos cognitivos del tDCS:

- Los pacientes que reciben dosis bajas de antipsicóticos podrían mostrar mayores mejoras en la memoria de trabajo tras el tDCS, en comparación con quienes toman dosis altas, lo que sugiere un efecto relacionado con la dosis.

- Los pacientes que toman medicamentos que actúan como agonistas parciales del receptor de dopamina D2 podrían beneficiarse más del tDCS que aquellos que usan antagonistas completos de ese receptor, lo que indica que el tipo de acción farmacológica también puede influir (15).

Por lo tanto, el objetivo principal del estudio es investigar cómo la dosis de antipsicóticos influye en la mejora de la memoria de trabajo tras el uso de tDCS. El objetivo secundario es analizar si el mecanismo de acción del antipsicótico (antagonista completo versus agonista parcial del receptor D2) afecta los resultados cognitivos tras la estimulación.

### **Hipótesis de investigación.**

La efectividad de la tDCS para mejorar el rendimiento de la memoria de trabajo en paciente con esquizofrenia esta modulada por las propiedades farmacológicas de su tratamiento antipsicótico.

Específicamente, se espera que los pacientes tratados con antagonistas del receptor D2 a baja dosis o agonistas parciales del receptor D2 muestren mayores mejoras cognitivas tras la tDCS en comparación con aquellos que reciben antagonistas D2 a dosis altas.

Este efecto podría deberse a diferencias en la ocupación del receptor D2, la plasticidad cortical y la interacción entre los mecanismos neurofisiológicos de la tDCS y la farmacodinamia de los antipsicóticos (16).

### **Objetivos**

#### **Objetivos principales:**

El objetivo principal de este estudio es investigar la relación entre el tipo de antipsicótico administrado (antagonista completo vs. agonista parcial del receptor D2) y los resultados en la mejora en memoria de trabajo tras la intervención con tDCS bifrontal en pacientes con esquizofrenia.

#### **Objetivos secundarios:**

Evaluar los efectos dependientes de la dosis del antipsicótico, expresada en equivalentes de olanzapina, en la respuesta cognitiva a la tDCS.

Determinar si los niveles de ocupación del receptor D2 median o modulan la plasticidad cognitiva inducida por la tDCS analizando su impacto en la neurocognición.

## Material y métodos

El estudio consta de dos partes. Primero una búsqueda bibliográfica y segundo, el análisis de parte de las variables de un ensayo clínico randomizado. (García-Fernández et al.2025)

### Diseño del estudio:

Este trabajo se compone de dos fases complementarias:

Una revisión bibliográfica sistemática, orientada a analizar la relación entre los efectos cognitivos de la tDCS y el tratamiento antipsicótico en pacientes con esquizofrenia.

Un análisis específico de variables procedentes de un ensayo clínico aleatorizado previamente publicado (Garcias-Fernandez et al.,2025) centrado en la influencia del tipo y dosis de antipsicótico sobre la respuesta cognitiva a la estimulación bifrontal tDCS.

### Estrategia de búsqueda:

Se llevo a cabo una búsqueda sistemática en las bases de datos científica incluyendo Pubmed, Web of Science, Google Scholar, abarcando publicaciones entre 2013 y 2025. Se utilizaron descriptores del DeCS/MeSH y operadores booleanos (AND, OR) con los términos: tDCS, dopamine D2 receptor, antipsychotics, memory short, neurocognition, schizophrenia, olanzapine.

Ecuaciones booleanas aplicadas:

```
(((((("Neurobehavioral Manifestations"[Mesh]) OR "Memory, Short-Term"[Mesh]) AND "Transcranial Direct Current Stimulation"[Mesh]) OR "Transcutaneous Electric Nerve Stimulation"[Mesh]) AND "Dopamine D2 Receptor Antagonists"[Mesh]) OR "Dopamine Antagonists"[Mesh]) OR "Antipsychotic Agents"[Mesh]) AND "Olanzapine"[Mesh]
```

### Criterios de inclusión y exclusión:

Se incluyeron estudios que evaluaran la eficacia de la tDCS aplicada en montaje bifrontal(F3/F4) en pacientes con esquizofrenia bajo tratamiento antipsicótico

conocido, especificando tipo y dosis. Así como variables cognitivas como memoria de trabajo y neurocognición.

Se excluyeron artículos con acceso completo, duplicados, publicaciones en revisión por pares y estudios con poblaciones mixtas o protocolos de estimulación no comparables.

### **Proceso de análisis:**

Los artículos seleccionados fueron examinados mediante una herramienta de integración comparativa, categorizando la información según tipo de antipsicótico administrado (antagonista completo y agonista parcial), dosis expresada en equivalentes de olanzapina (17), ocupación del receptor D2 cuando se reportaba, parámetros de estimulación tDCS y efectos sobre la memoria de trabajo y neurocognición. Se prestó especial atención al estudio de García-Fernández et al. (2025), que aportó evidencia sobre los efectos del montaje bifrontal F3/F4 en el rendimiento cognitivo de pacientes con esquizofrenia.

### **Consideraciones éticas:**

Dado que este trabajo consiste en una revisión de literatura previamente publicada, no se requirió la aprobación de un comité de ética. No obstante, se siguieron estrictos principios de integridad académica, asegurando la correcta citación y reconocimiento de todas las fuentes consultadas para garantizar el rigor científico del trabajo. El Trabajo de Fin de Grado ha sido autorizado por el Comité de Ética de la Investigación con medicamentos del Hospital General Universitario de Elche.

### **Metodología:**

Este estudio fue un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, realizado en el hospital universitario de San Juan Alicante. Participaron 173 pacientes ambulatorios clínicamente estables, diagnosticados con esquizofrenia según los criterios del DSM-5 (1), confirmados mediante la entrevista clínica estructurada SCID-5-CV (18).

Los participantes tenían entre 18 y 50 años, y la estabilidad clínica se definió como la ausencia de exacerbación de síntomas, cambios en el tratamiento o ingresos hospitalarios en el último mes. Entre los principales criterios de exclusión se encontraban déficits neurosensoriales importantes, discapacidad

intelectual (CI < 70), tratamiento reciente con terapia electroconvulsiva, enfermedades cerebrales orgánicas o contraindicaciones para la tDCS. Todos los participantes fueron evaluados al inicio mediante la Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) y la batería cognitiva MATRICS Consensus Cognitive Battery (MCCB).

La Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) es una escala clínica ampliamente utilizada en ensayos clínicos para evaluar la gravedad de los síntomas en pacientes con esquizofrenia. Consta de 30 ítems distribuidos en tres subescalas: síntomas positivos (como alucinaciones, delirios o pensamiento desorganizado), síntomas negativos (como embotamiento afectivo, retraimiento social o pobreza del habla), y psicopatología general (que incluye ansiedad, sentimientos de culpa, desorientación, entre otros). Cada ítem se puntúa en una escala de 1 (ausente) a 7 (extremo), lo que permite establecer un perfil sintomático detallado del paciente. Esta herramienta es esencial para medir la respuesta al tratamiento farmacológico, monitorizar la evolución clínica a lo largo del tiempo y comparar la eficacia de distintas intervenciones terapéuticas (4).

La Matrices Consensus Cognitive Battery (MCCB) es una herramienta estandarizada diseñada específicamente para evaluar el funcionamiento cognitivo en personas con esquizofrenia y trastornos relacionados. Esta batería incluye un total de diez pruebas que abarcan siete dominios cognitivos fundamentales: velocidad de procesamiento, atención/vigilancia, memoria de trabajo, aprendizaje verbal, aprendizaje visual, razonamiento y resolución de problemas, y cognición social. Gracias a su validez, fiabilidad y sensibilidad al cambio, la MCCB es considerada el estándar de oro por la FDA para ensayos clínicos que evalúan intervenciones dirigidas a mejorar la cognición en pacientes con esquizofrenia (6,24). (Figura C)

<b>MATRICES Consensus Cognitive Battery (MCCB)</b>		
<i>Dominios evaluados en pacientes con esquizofrenia</i>		
<b>Dominio</b>	<b>Prueba Representativa</b>	<b>Evalúa...</b>
 Velocidad de procesanmiento	Trail Making Test A Category Fluency	Agilida mental, rapidez en tareas simples silm
 Atención y vigilancia	Letter-Number Span	Capacidad a mantener foco sóstenido
 Memoria de trabajo	Hopkins Verbal Learning Test-Revised	Manipulación activa de información au
 Aprendizaje verbal	Brief Visuospatial Memory Test-Revised	Codificación visual, a memoria espacial
 Razonamiento/ resolución	NAB Mazes	Itentificación abstracto planeación
 Cognición social	Managing Emotions (MSCEIT)	Identificación emocional, empatía

Figura C: Matrices Consensus Cognitive Battery (MCCB)

Posteriormente, los participantes fueron asignados aleatoriamente a uno de dos grupos: estimulación tDCS bifrontal activa o estimulación simulada (sham). En el grupo activo, se aplicó una corriente directa de 2 mA durante 20 minutos, utilizando un montaje bifrontal con el ánodo colocado sobre F3 (corteza prefrontal dorsolateral izquierda) y el cátodo sobre F4 (corteza prefrontal dorsolateral derecha), de acuerdo con el sistema internacional 10–20 de colocación de electrodos. La intervención se administró en 10 sesiones consecutivas, una por día, en días laborables. En el grupo sham, se utilizó el mismo montaje de electrodos, pero la estimulación se limitó a una fase inicial de 30 segundos con corriente activa, seguida de un cese completo de la estimulación. Esta estrategia permitió simular la sensación inicial de hormigueo sin inducir efectos neuromoduladores, garantizando así el doble ciego del estudio (1).

### **Clasificación del tratamiento antipsicótico:**

Los pacientes se dividieron en dos grupos según su medicación. Un grupo (n = 61) estaba tratado con antipsicóticos de segunda generación (SGA), considerados antagonistas completos del receptor D2. El otro grupo (n = 59) recibía antipsicóticos de tercera generación (TGA), caracterizados por su actividad agonista parcial sobre los receptores D2. Las dosis fueron estandarizadas a equivalentes de olanzapina siguiendo guías previamente establecidas (19, 20), permitiendo así una comparación fiable entre tratamientos.

El estudio fue aprobado por el comité ético correspondiente y todos los participantes firmaron un consentimiento informado.

### **Análisis estadístico:**

Se evaluó cómo la dosis estandarizada de antipsicóticos y el tipo de tratamiento (antagonistas completos vs. agonistas parciales del receptor D2) influían en los efectos de la tDCS sobre la memoria de trabajo, medida a través del dominio correspondiente de la MCCB. Se utilizó un ANOVA de un factor, incluyendo como variables fijas el tipo de antipsicótico y la condición experimental (tDCS activa vs. sham), y como variable dependiente la puntuación en memoria de trabajo. Para comparaciones posteriores se aplicó la corrección de Bonferroni. Además, se realizaron análisis de correlación de Pearson entre las mejoras cognitivas y variables clínicas como la dosis de antipsicóticos y el tipo de tratamiento, verificando previamente la normalidad de los datos (6,3).

## Resultados

### Características de los participantes según dosis y tipo de antipsicótico

Las características demográficas y clínicas basales se presentan en la Tabla 1, organizadas según el tipo de antipsicótico (antagonistas completos del receptor D2 vs. agonistas parciales del D2) y la condición de estimulación (tDCS activa vs. simulada). Los tamaños de los subgrupos estuvieron equilibrados ( $n = 28-31$ ), permitiendo comparaciones adecuadas (3).

Tabla 1: Características de los participantes según tratamiento

Variable	tDCS Activa ( $n=71$ )	tDCS Simulada ( $n=68$ )	<i>p</i> -valor
Edad (años, $M \pm SD$ )	$32,4 \pm 11,2$	$31,9 \pm 10,8$	0,791
Duración de enfermedad	$10,4 \pm 9,2$	$9,5 \pm 9,0$	0,534
Nivel educativo (años)	$13,2 \pm 3,5$	$13,1 \pm 3,6$	0,879
Empleo activo (%)	19,7 %	14,7 %	0,611
Dosis de antipsicóticos (mg en equivalentes de clorpromazina'a)	$445,8 \pm 264,8$	$535,8 \pm 298,5$	0,062
Sintomas positivos (PANSS)	$15,1 \pm 5,5$	$14,6 \pm 5,7$	0,582
Sintomas negativos (PANSS)	$21,7 \pm 5,9$	$20,9 \pm 4,5$	0,402
Neurocognición (MCCB)	$41,5 \pm 10,5$	$37,6 \pm 11,8$	<b>0,038</b>
Memoria de trabajo (MCCCB)	$45,6 \pm 10,9$	$42,1 \pm 12,4$	

**Nota:** Los datos se presentan como media  $\pm$  desviación estándar, salvo que se indique lo contrario. Las comparaciones entre grupos se realizaron mediante ANOVA de un factor para variables continuas y pruebas de chi-cuadrado para variables categóricas. PANSS = Escala de Síndrome Positivo y Negativo; MCCB = Batería Cognitiva Consensuada MATRICS; tDCS = estimulación transcraneal por corriente directa. Las dosis de antipsicóticos se expresan en equivalentes de olanzapina (17).

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en cuanto a sexo, edad, edad de inicio del trastorno, años de educación,

puntuaciones PANSS o rendimiento en memoria de trabajo al inicio, lo que indica que las condiciones experimentales estaban equilibradas al inicio del estudio.

Las dosis de antipsicóticos, convertidas a equivalentes de olanzapina (17,21), no mostraron diferencias significativas entre los grupos según el tipo de fármaco ( $p = 0.592$ ), aunque se observó una ligera tendencia no significativa hacia dosis más altas en el grupo placebo (sham).

Figura 1 muestra los resultados detallados en memoria de trabajo tras la intervención con tDCS o sham, tal como se informó previamente (García-Fernández et al., 2025).

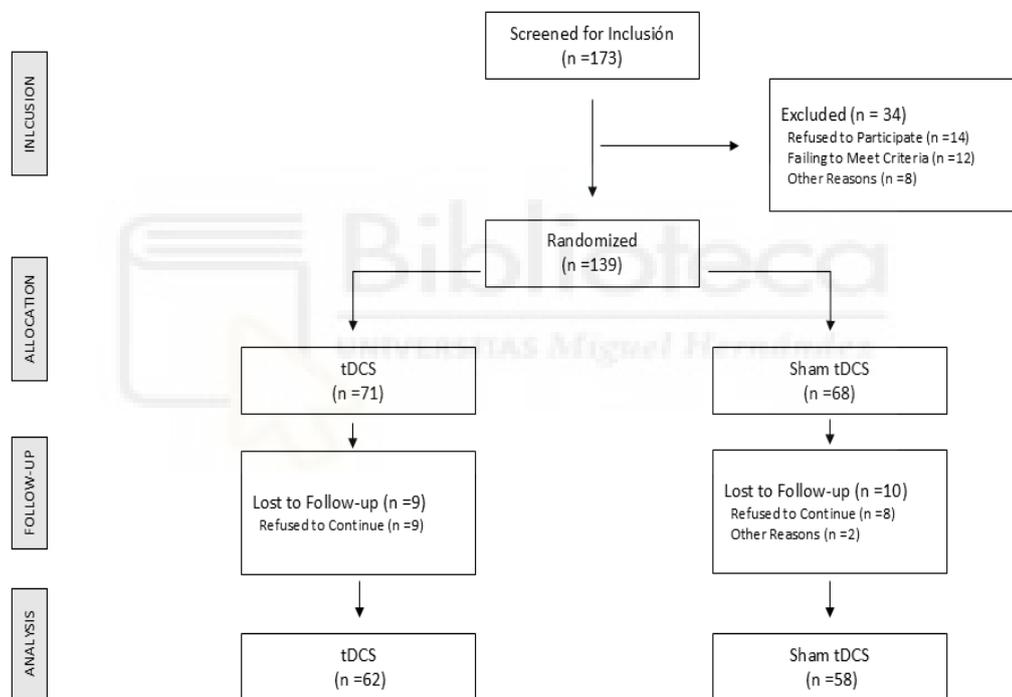


Figure 1. Flow diagram illustrating participant enrollment, allocation to intervention, follow-up, and analysis. Adapted from García-Fernández (2025).

Figura1: Flujo metodológico del ensayo clínico analizado, desde el reclutamiento hasta la evaluación final de los efectos cognitivos de la tDCS.

*García-Fernández et al. (2025). Psychiatry Research, 344, 116308.*

## **Efecto de la dosis de antipsicótico en la mejora de memoria de trabajo inducida por tDCS**

El análisis de correlación de Pearson, tras verificar la normalidad de los datos, mostró una correlación negativa significativa entre la dosis de antipsicótico y el cambio en memoria de trabajo tras la intervención ( $r = -0.197$ ,  $p = 0.031$ ). Esto indica que dosis más altas de antipsicóticos se asociaron con menores mejoras en memoria de trabajo tras el tratamiento con tDCS.

## **Efecto del tipo de antipsicótico sobre la respuesta cognitiva a tDCS**

No se observaron diferencias significativas en la mejora de memoria de trabajo entre los pacientes tratados con antagonistas completos del receptor D2 y aquellos con agonistas parciales, tras la intervención con tDCS.

Los resultados del ANOVA no mostraron un efecto principal significativo del tipo de antipsicótico [ $F(1,115) = 2.67$ ,  $p = 0.105$ ], ni una interacción significativa entre tipo de antipsicótico y condición de intervención (tDCS vs. sham) [ $F(1,115) = 2.36$ ,  $p = 0.128$ ].

### **Puntajes T en memoria de trabajo (WM):**

- Grupo con **antagonistas D2:**

Pre-intervención: media = 44.66 (DE = 11.13)

Post-intervención: media = 50.48 (DE = 12.37)

- Grupo con **agonistas parciales D2:**

Pre-intervención: media = 43.17 (DE = 13.22)

Post-intervención: media = 47.71 (DE = 12.79)

No hubo diferencias significativas entre los grupos en la medición inicial [ $t(118) = -0.667$ ,  $p = 0.506$ ].

## **Percepción subjetiva de mejora**

El 68.6% de los pacientes con tDCS activa reportaron sentirse cognitivamente mejorados, comparado con 31.4% en el grupo placebo ( $p = 0.005$ ).

Esto sugiere que la tDCS no solo mejora el rendimiento objetivo, sino que también genera una percepción positiva en los pacientes (14).

## Discusión

El estudio revela que la tDCS induce una mejora significativa en la memoria de trabajo y la neurocognición, pero no está influenciada por el tipo de antipsicótico administrado. Esto sugiere que la respuesta cognitiva a la estimulación no depende exclusivamente de la acción farmacológica del fármaco.

Sin embargo, la correlación negativa entre dosis de antipsicótico y mejora cognitiva indica que dosis más altas pueden limitar los efectos positivos de la tDCS, posiblemente debido a su impacto en la plasticidad neuronal y la regulación dopaminérgica.

Los estudios como el de Papazova et al., 2018(19) han sugerido que la reducción de la ocupación del receptor D2 puede facilitar la plasticidad cortical, lo que se alinea con la correlación encontrada en nuestro estudio.

Sin embargo, investigaciones previas como las de Smith et al., 2015 (20) no han reportado efectos significativos dependientes del tipo de antipsicóticos, lo que refuerza nuestra conclusión de que la ocupación del receptor D2 no es el único factor modulador de la respuesta a la tDCS.

Esto también sugiere que otros mecanismos neurobiológicos, como la integridad sináptica, la conectividad funcional y la disponibilidad de neurotransmisores distintos a la dopamina (por ejemplo, glutamato o GABA), podrían desempeñar un papel importante en la modulación de la respuesta individual a la neuromodulación.

Estos hallazgos pueden tener un impacto relevante en la aplicación de tDCS como terapia complementaria en esquizofrenia: podría ser más efectiva en pacientes con dosis más bajas de antipsicóticos, lo que abre la posibilidad de ajustes farmacológicos para optimizar la estimulación cerebral no invasiva.

En este sentido, sería pertinente considerar protocolos de intervención que integren de forma sistemática la titulación de antipsicóticos con la planificación de sesiones de tDCS, especialmente en etapas clínicas de mayor estabilidad.

Los resultados refuerzan la necesidad de personalizar las intervenciones de neuromodulación, considerando aspectos como la farmacodinamia individual y la respuesta cortical a la estimulación.

Además. Sería recomendable incorporar evaluaciones previas de sensibilidad individual de la tDCS mediante biomarcadores electrofisiológicos o pruebas cognitivas breves, lo que permitiría diseñar estrategias más eficaces y seguras, adaptadas a las características neurobiológicas de cada paciente y orientadas a maximizar el beneficio clínico de la estimulación cerebral no invasiva.

El periodo de seguimiento fue corto: los efectos a largo plazo no fueron evaluados, por lo que se requiere un seguimiento prolongado para analizar la estabilidad de la mejora cognitiva.

El estudio se centró en pacientes ambulatorios clínicamente estables, por lo que los resultados podrían diferir en poblaciones con sintomatología más grave.

Futuros estudios deberían incluir muestras más heterogéneas, incorporando pacientes en fases agudas o con mayor compromiso funcional, para evaluar la generalización de los hallazgos y su aplicabilidad clínica más amplia.

Falta de medición directa de ocupación del receptor D2: la inferencia se basó en dosis en equivalentes de olanzapina, pero no se utilizaron neuroimagen ni biomarcadores específicos para evaluar la ocupación del receptor.

Este aspecto limita la precisión del análisis farmacológico, por lo que estudios posteriores deberían incorporar técnicas como la tomografía por emisión de positrones (PET) para cuantificar la ocupación real del receptor D2 y correlacionarla con la respuesta a la tDCS.

## Discussion

The infographic is titled "Discussion" and is divided into three vertical panels. The first panel, "Main Findings", is dark blue with a brain icon and lists three points. The second panel, "Clinical and Theoretical Implications", is teal with a lightbulb icon and lists three bullet points. The third panel, "Study Limitations", is orange with a warning triangle icon and lists three points. A faint "Biblioteca" watermark is visible in the background.

Main Findings	Clinical and Theoretical Implications	Study Limitations
<ol style="list-style-type: none"><li>tDCS significantly improves working memory and neurocognition in patients with schizophrenia</li><li>No significant differences between partial agonists and full antagonists of the D<sub>2</sub> receptor on cognitive response to tDCS</li><li>Negative correlation between antipsychotic dose and cognitive improvement, suggesting a dose-dependent effect</li></ol>	<ul style="list-style-type: none"><li>tDCS may be more effective in patients with moderate or low doses of antipsychotics</li><li>Personalizing neuromodulation protocols by considering individual pharmacodynamics can optimize therapeutic outcome</li><li>Integrating biomarkers (electrophysiological or cognitive) is recommended to predict individual response to tDCS</li></ul>	<ol style="list-style-type: none"><li>Short-term follow-up: stability of cognitive improvement not assessed in the long term</li><li>Restricted to stable outpatients: generalization to acute phases is limited</li><li>No direct measurement of D<sub>2</sub> receptor occupancy, olanzapine-equivalent doses used as an indirect estimate</li></ol>

Síntesis de resultados y perspectivas clínicas derivadas de la intervención con tDCS en pacientes con esquizofrenia tratados con antipsicóticos. Basado en los datos obtenidos y respaldado por la literatura científica reciente (Papazova et al., 2018; Smith et al., 2015; García-Fernández et al., 2025).

## Conclusión:

Los resultados del presente Trabajo de Fin de Grado, en consonancia con el ensayo clínico aleatorizado de García-Fernández et al. (2025), confirman que la estimulación transcraneal por corriente directa (tDCS) aplicada de forma bifrontal en pacientes con esquizofrenia genera una mejora significativa en la memoria de trabajo. Esta mejora no se ve modulada por el tipo de antipsicótico administrado (agonista parcial vs. antagonista completo del receptor D2), pero sí muestra una correlación negativa con la dosis del fármaco, lo que sugiere una influencia indirecta de la carga dopaminérgica sobre la eficacia de la tDCS (3).

Este hallazgo, respaldado por los datos del estudio de García-Fernández, refuerza la hipótesis de que la ocupación del receptor D2 puede modular la plasticidad cortical inducida por neuromodulación (19). A través de una metodología que combina revisión sistemática y análisis de datos clínicos, este trabajo aporta una perspectiva integradora sobre la interacción entre farmacoterapia y estimulación cerebral no invasiva, proponiendo un enfoque más personalizado en la intervención neurocognitiva en esquizofrenia.

Desde una perspectiva clínica, los resultados sugieren que la tDCS podría ser más eficaz en pacientes con dosis más bajas de antipsicóticos, lo que abre la posibilidad de ajustar la farmacoterapia para optimizar los efectos de la neuromodulación (20). Además, la elevada tasa de percepción subjetiva de mejora observada en el estudio de García-Fernández et al. subraya el valor terapéutico complementario de la tDCS y su potencial impacto en la calidad de vida del paciente.

No obstante, el estudio presenta limitaciones relevantes, como la ausencia de medición directa de la ocupación del receptor D2 mediante neuroimagen funcional y la corta duración del seguimiento, que impide valorar la estabilidad de las mejoras en el tiempo (17). Asimismo, al centrarse en una muestra ambulatoria clínica estable, los resultados podrían no extrapolarse a pacientes en fases agudas o con mayor deterioro funcional.

Futuros estudios deberían incorporar técnicas como PET (tomografía por emisión de positrones) para evaluar la ocupación real del receptor D2, así como explorar biomarcadores electrofisiológicos que permitan predecir la respuesta individual a la tDCS (22; 23). La integración de estos enfoques facilitaría el diseño de protocolos clínicos más eficaces, seguros y personalizados, avanzando hacia una medicina verdaderamente adaptada a las características neurobiológicas del paciente.

## Referencias

1. World Health Organization. (2022). *Schizophrenia: Key facts*. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/schizophrenia>
2. Velligan, D. I., & Rao, S. (2023). The epidemiology and global burden of schizophrenia. *Journal of Clinical Psychiatry*, 84(1), MS21078COM5. <https://doi.org/10.4088/JCP.MS21078COM5>
3. García-Fernández, L., Romero-Ferreiro, V., Padilla, S., et al. (2025). *Transcranial direct current stimulation (tDCS) enhances cognitive function in schizophrenia: A randomized double-blind sham-controlled trial*. *Psychiatry Research*, 344, 116308. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2024.116308>
4. Kay, S. R., Fiszbein, A., & Opler, L. A. (1987). The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 13(2), 261–276. <https://doi.org/10.1093/schbul/13.2.261>
5. Keefe, R. S. E., & Fenton, W. S. (2007). How should DSM-V criteria for schizophrenia include cognitive impairment? *Schizophrenia Bulletin*, 33(4), 912–920. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbm046>
6. Nuechterlein, K. H., Green, M. F., Kern, R. S., et al. (2008). The MATRICS Consensus Cognitive Battery, Part 1: Test selection, reliability, and validity. *American Journal of Psychiatry*, 165(2), 203–213. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2007.07010042>
7. Howes, O. D., & Kapur, S. (2009). The dopamine hypothesis of schizophrenia: Version III — The final common pathway. *Schizophrenia Bulletin*, 35(3), 549–562. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbp006>
8. Ginovart, N., & Kapur, S. (2012). Role of dopamine D2 receptors for antipsychotic activity. In *Handbook of Experimental Pharmacology* (Vol. 212, pp. 27–52). Springer. [https://doi.org/10.1007/978-3-642-25761-2\\_2](https://doi.org/10.1007/978-3-642-25761-2_2)
9. Torrisi, S. A., Laudani, S., Contarini, G., et al. (2020). Dopamine, cognitive impairments and second-generation antipsychotics: From mechanistic

- advances to more personalized treatments. *Pharmaceuticals*, 13(11), 365.  
<https://doi.org/10.3390/ph13110365>
10. Yamada, Y., & Sumiyoshi, T. (2021). Neurobiological mechanisms of transcranial direct current stimulation for psychiatric disorders. *Frontiers in Human Neuroscience*, 15, 631838.  
<https://doi.org/10.3389/fnhum.2021.631838>
  11. Pan, W., Li, T., Ma, X., & Huo, X. (2025). Effects of tDCS combined with retrieval practice on semantic memory in patients with schizophrenia. *BMC Psychiatry*, 25, 214. <https://doi.org/10.1186/s12888-025-06530-y>
  12. Nayok, S. B., Parlikar, R., Sreeraj, V. S., & Venkatasubramanian, G. (2024). Role of tDCS in schizophrenia management. *Current Behavioral Neuroscience Reports*, 11, 129–139. <https://doi.org/10.1007/s40473-024-00280-z>
  13. Kuo, M. F., Paulus, W., & Nitsche, M. A. (2014). Therapeutic effects of non-invasive brain stimulation with direct currents (tDCS) in neuropsychiatric diseases. *NeuroImage*, 85, 948–960.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.05.117>
  14. Kekic, M., Boysen, E., Campbell, I. C., & Schmidt, U. (2016). A systematic review of the clinical efficacy of transcranial direct current stimulation (tDCS) in psychiatric disorders. *Journal of Psychiatric Research*, 74, 70–86. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2015.12.018>
  15. Palm, U., Hasan, A., Strube, W., & Padberg, F. (2016). tDCS for the treatment of schizophrenia: Current status and future directions. *Current Opinion in Psychiatry*, 29(3), 201–205.  
<https://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000254>
  16. Mondino, M., Brunelin, J., Palm, U., et al. (2015). Transcranial direct current stimulation for the treatment of auditory hallucinations: A review. *Schizophrenia Research*, 161(2–3), 251–260.  
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2014.09.046>

17. Leucht, S., Samara, M., Heres, S., & Davis, J. M. (2016). Dose equivalents for antipsychotic drugs: The DDD method. *Schizophrenia Bulletin*, 42(suppl\_1), S90–S94. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbv167>
18. First, M. B., Williams, J. B. W., Karg, R. S., & Spitzer, R. L. (2016). *Structured Clinical Interview for DSM-5® Disorders – Clinician Version (SCID-5-CV)*. American Psychiatric Association Publishing.
19. Papazova, I., Strube, W., Becker, M. P. I., Schwippel, T., Rech, F., Palm, U., Pogarell, O., Keeser, D., & Mulert, C. (2018). Effects of 10 Hz rTMS on cognition in schizophrenia: A randomized, double-blind, sham-controlled cross-over study. *European Psychiatry*, 52, 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2018.03.001>
20. Smith, R. C., Boules, S., Mattiuz, S., Youssef, M., Toukhy, M., Sershen, H., & Davis, J. M. (2015). Effects of aripiprazole on cognition and symptoms in schizophrenia patients: Comparison with perphenazine. *European Psychiatry*, 30(5), 622–629. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2015.02.004>
21. Psychiatric Pharmacy Essentials. (2023). *Antipsychotic dose equivalents*. American Association of Psychiatric Pharmacists. <https://aapp.org/guideline/essentials/antipsychotic-dose-equivalents>
22. Carpenter, W. T., & Buchanan, R. W. (1994). Schizophrenia. *The New England Journal of Medicine*, 330(10), 681–690. <https://doi.org/10.1056/NEJM199403103301007>
23. Keefe, R. S. E., Goldberg, T. E., Harvey, P. D., Gold, J. M., Poe, M. P., & Coughenour, L. (2004). The Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia: Reliability, sensitivity, and comparison with a standard neurocognitive battery. *Schizophrenia Research*, 68(2–3), 283–297. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2003.09.011>
24. Patel, N. H., Vyas, N. S., Puri, B. K., Nijran, K. S., Al-Nahhas, A., & Barker, G. J. (2010). Positron Emission Tomography in Schizophrenia: A New Perspective. *Journal of Nuclear Medicine*, 51(4), 511–520. <https://doi.org/10.2967/jnumed.109.066076>

