



Artículo de revisión

Tratamientos coadyuvantes y su impacto en la flexibilidad cognitiva de adultos con psicopatología diversa: una revisión sistemática exploratoria

Adjuvant treatments and their impact on adult cognitive flexibility with diverse psychopathology: a systematic scoping review

José Carlos Medina-Rodríguez,* Mariana Vera-Sordo†

* Médico Psiquiatra. *Fellow* de Neuropsiquiatría. Dirección de Enseñanza, Instituto Nacional de Psiquiatría "Ramón de la Fuente Muñiz". Ciudad de México, México. Dirección de Estudios de Postgrado, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México, México.

† Psicóloga. Maestra en Psicoterapia Psicoanalítica. Centro de Estudios de Postgrado, Asociación Psicoanalítica Mexicana. Ciudad de México, México.

Instituto Nacional de Psiquiatría "Ramón de la Fuente Muñiz".

Citar como: Medina-Rodríguez JC, Vera-Sordo M. Tratamientos coadyuvantes y su impacto en la flexibilidad cognitiva de adultos con psicopatología diversa: una revisión sistemática exploratoria. *Neurol Neurocir Psiquiatr.* 2023; 51 (1):19-29. <https://dx.doi.org/10.35366/111041>

RESUMEN

Introducción: la salud mental se encuentra en un periodo de auge, en el cual se reconceptualiza la psicopatología en dimensiones y en fenómenos transdiagnósticos. Los tratamientos coadyuvantes se han consolidado como una medida aditiva que atiende a éstos y pretende sumarse a las intervenciones ya conocidas y basadas en la evidencia, con el objetivo de personalizar la atención psiquiátrica y psicológica de las personas. La flexibilidad cognitiva es una dimensión transdiagnóstica que puede estar alterada y se presenta en varios trastornos neuropsiquiátricos. **Objetivos:** realizar una revisión sistemática exploratoria que busque identificar el alcance que puedan tener los tratamientos coadyuvantes en la flexibilidad cognitiva. **Material y métodos:** se realizó una búsqueda de la literatura y metaagregación acorde a los criterios del método preferido para las revisiones sistemáticas exploratorias (PRISMA-ScR). **Resultados:** se integraron 12 ensayos clínicos para la presente revisión con un total de 585 participantes. **Conclusiones:** los resultados de esta revisión sugieren que intervenciones basadas en ácidos grasos de cadena ramificada como los cuerpos cetónicos, la estimulación magnética transcraneal, la atención plena, así como la actividad física tienen potencial terapéutico como tratamientos coadyuvantes en la flexibilidad cognitiva.

Palabras clave: cognición, terapia combinada, suplementos dietéticos, ensayo clínico.

ABSTRACT

Introduction: mental health is in a boom period, in which psychopathology is reconceptualized as both dimensions and transdiagnostic phenomena. Coadjuvant treatments have been consolidated as an additive measure that aim to treat these and to be added to already known evidence-based interventions, with the aim of personalizing people's psychiatric and psychological care. Cognitive flexibility is a transdiagnostic dimension that can dysfunction and is present in several neuropsychiatric disorders. **Objectives:** to carry out an exploratory systematic review that seeks to identify the impact that coadjutant treatments may have on cognitive flexibility. **Material and methods:** a literature research and meta-aggregation were performed according to the criteria of the preferred method for exploratory systematic reviews (PRISMA-ScR). **Results:** twelve clinical trials were integrated for this review with a total of 585 participants. **Conclusions:** the results of this review suggest that interventions based on branched-chain fatty acids such as ketone bodies, transcranial magnetic stimulation, mindfulness, and physical activity have therapeutic potential as coadjutant treatments in cognitive flexibility.

Keywords: cognition, combined modality treatment, dietary supplements, clinical trial.

Recibido: 30/09/2022. Aceptado: 28/03/2023.

Correspondencia: José Carlos Medina-Rodríguez

Calle Madrid No. 16, Col. Del Carmen, 04100,

Alcaldía Coyoacán, Ciudad de México.

Teléfono: 55 4443-8609

E-mail: jomedinar@comunidad.unam.mx



Abreviaturas:

ECA = ensayo clínico aleatorizado.
FC = flexibilidad cognitiva.
HiTOP = taxonomía jerárquica de la psicopatología.
IC = inflexibilidad cognitiva.
PRISMA-ScR = informe preferido para las revisiones sistemáticas exploratorias.
TC = tratamientos coadyuvantes.

INTRODUCCIÓN

La psiquiatría y la psicología son disciplinas en evolución, la comunidad científica está comenzando a comprender más acerca de las estructuras del cerebro, así como su desarrollo y función con la intención de perfilar las características individuales de las personas para desarrollar y administrar intervenciones más específicas.¹ Esto es importante ya que la nosología psiquiátrica históricamente ha sido diagnosticada de manera categórica.² Sin embargo, la psicopatología no siempre puede ser fácilmente acomodada en categorías, ya que los padecimientos psiquiátricos a menudo comparten signos o síntomas en común, lo que complica la integración de un solo diagnóstico.³

Debido a esto, en tiempos recientes se han formulado modelos conceptuales que reformulan a la psicopatología a través de dimensiones más que en categorías arbitrariamente delimitadas.⁴ Estos modelos ofrecen métodos informativos y eficientes para identificar, evaluar y tratar los síntomas de los trastornos mentales de manera personalizada.⁵ Uno de éstos es la taxonomía jerárquica de la psicopatología (HiTOP, por sus siglas en inglés), una alternativa que divide a la psicopatología en dimensiones internalizadas (aquellas caracterizadas por síntomas del estado del ánimo, ansiosos y somáticos), externalizadas (las que engloban a la conducta impulsiva, disruptiva y el uso de sustancias) y a los trastornos del pensamiento (cualquier perturbación en la cognición que afecta adversamente el lenguaje y la subjetividad).⁶

Como se mencionó anteriormente, el fenómeno transdiagnóstico es aquel que existe en común con los signos y síntomas de otros trastornos psiquiátricos; un ejemplo de éste es la flexibilidad cognitiva (FC).⁷ Cuando ésta funciona de manera adecuada permite el ajuste apropiado de pensamientos y comportamientos en respuesta a las demandas ambientales, y se compone por variables tales como el cambio de la configuración mental entre tareas, así como del monitoreo e inhibición de las respuestas al momento de actuar.⁸ La FC puede ser medida a través de una amplia gama de pruebas psicométricas y se ve comprometida en una diversidad de padecimientos, por ejemplo, los trastornos psicóticos, afectivos y neuropsiquiátricos, entre otros.⁹

Dicho lo anterior, nosotros entendemos la inflexibilidad cognitiva como la dificultad de cambiar selectivamente entre procesos mentales para actuar o pensar apropiadamente

y, de acuerdo a lo descrito por Dajani y colaboradores, puede resultar en disfunción psicosocial;¹⁰ ya que la FC anormal puede entenderse como un fenómeno transdiagnóstico y no necesariamente independiente de los padecimientos ya comentados. Emerge la inquietud de que los tratamientos basados en la evidencia no siempre sean suficientes para atender las necesidades clínicas de todos los individuos que padecen esta alteración, lo que perpetúa el deterioro de su funcionamiento global.¹¹ Por este motivo, surgen propuestas como la de los tratamientos coadyuvantes (TC), es decir, intervenciones que complementan a los tratamientos convencionales, ya sea apoyando su modo de acción o enfocándose en estrategias complementarias que tienen el objetivo de mejorar los desenlaces de la enfermedad o del trastorno en cuestión.¹²

Los TC son variados y abarcan modalidades tanto biologicistas (como el uso de sustancias nutraceuticas, potenciadores cognitivos, terapias somáticas y la estimulación del tejido neuronal) como conductuales (por ejemplo, la actividad física o estrategias de atención plena).¹² Por ende, destaca la relevancia de investigar medidas como las anteriores para enriquecer el panorama actual de los tratamientos psiquiátricos y psicológicos, ya que el futuro de la salud mental depende en parte del descubrimiento de modalidades holísticas que ofrezcan la posibilidad de individualizar la atención de las personas.¹¹ Por tal motivo, el objetivo de este trabajo fue realizar una revisión sistemática exploratoria que permitiera integrar la literatura basada en la evidencia respecto al efecto de TC como los anteriores en la FC.

MATERIAL Y MÉTODOS

Al principio, se llevó a cabo una búsqueda exhaustiva en la base de datos PROSPERO, donde no se encontró alguna revisión sistemática en curso que se centrara en este fenómeno de interés. De forma conjunta, la presente revisión no se catalogó en el Registro Prospectivo Internacional de Revisiones Sistemáticas, ya que, según el Instituto Nacional de Investigación en Salud, las revisiones exploratorias no son elegibles para dicho registro.

Mencionado lo anterior, el diseño de nuestro estudio se adhiere a los elementos referidos en el informe preferido para las revisiones sistemáticas exploratorias (PRISMA-ScR, por sus siglas en inglés).¹³ En primer lugar, se formuló la siguiente pregunta de investigación: ¿Cuál es el impacto de los TC en la FC? Después, para identificar la literatura relevante, se realizaron búsquedas en bases de datos académicas (PubMed, PsycINFO, Web of Science, Scopus, Embase, Google Scholar y SciELO), desde febrero hasta agosto de 2022, así como en las listas de referencias de los artículos seleccionados para identificar y valorar la integración de investigaciones relevantes. De forma consecutiva, los autores principales revisaron los estudios, primero por

título y resumen, para posteriormente recuperar e inspeccionar las investigaciones en su totalidad.

Para la selección, se incluyeron ensayos clínicos donde participaran adultos, con cualquier psicopatología, publicados desde el origen del tiempo, en cualquier idioma y si sus títulos o resúmenes empleaban descriptores en ciencias de la salud relevantes o si mencionaban palabras o frases como “flexibilidad cognitiva”, “rigidez/inflexibilidad cognitiva”, “tratamiento”, “intervención”, “coadyuvante”, “adyuvante”, “complementario”, entre otras. Se excluyeron investigaciones observacionales, empíricas, revisiones literarias, así como capítulos de libros, ya que se consideró que estos diseños de estudio no eran capaces de ofrecer una respuesta objetiva a la pregunta de investigación.

Se utilizó un formulario de extracción de datos estandarizado para integrar la información relevante de los estudios elegibles, y los artículos incluidos fueron codificados por los autores de la presente revisión, quienes examinaron dos veces todas las publicaciones incluidas y validaron la clasificación de éstas. Los sesgos de estos estudios se analizaron mediante herramientas de evaluación crítica, como la herramienta del Instituto Joanna Briggs para ensayos clínicos.¹⁴ No se realizó alguna prueba estadística ni metaanálisis debido a las disparidades metodológicas entre los estudios incluidos. Asimismo, la ponderación de los estudios no se pudo llevar a cabo dado que se incluyeron estudios con distintos enfoques metodológicos.

Teniendo esto en cuenta, se optó por examinar la extensión, el alcance y las características de las evidencias encontradas de este fenómeno de interés y así formular una metaagregación de los datos extraídos; por lo tanto, se realizó una síntesis temática empleando éstos, ya que las revisiones exploratorias pueden agregar conocimiento a través de un enfoque sistemático para mapear más evidencia sobre un tema, lo que puede ayudar a identificar los principales conceptos, teorías y lagunas de conocimiento que pueden facilitar la planificación y puesta en marcha de futuras investigaciones o metaanálisis.

RESULTADOS

La búsqueda inicial arrojó un total de 253 publicaciones. Después de eliminar los duplicados, se examinaron 211 títulos y resúmenes, de los cuales se excluyeron 145. Se revisaron los textos completos de las 66 publicaciones restantes, de las cuales 54 fueron excluidas. Identificamos 13 publicaciones elegibles para esta revisión, éstas se publicaron totalmente en inglés, así como en revistas indexadas y revisadas por pares (*Tabla 1*). Las investigaciones agregaron una suma de 585 participantes. La *Figura 1* resume el proceso de selección de estudios y los resultados en cada etapa de selección.

Para establecer la confianza en la evidencia revisada, utilizamos el enfoque ConQual, una herramienta de práctica desarrollada por el Instituto Joanna Briggs, para calificar los artículos incluidos según el tipo de estudio, así como por su confiabilidad y credibilidad. El sistema propuesto daría entonces una puntuación general de Alta, Moderada, Baja o Muy baja, al señalar en mayor o menor medida la calidad del impacto de los datos extraídos. Posteriormente, se desarrolló un resumen de estos hallazgos para transmitir los descubrimientos clave de la revisión en un formato tabular (*Tabla 2*).¹⁵ Los resultados de la evaluación del sesgo de los estudios se muestran en la *Tabla 3*.

A continuación, se comparten los hallazgos encontrados en los estudios incluidos a través de una metaagregación que se vincula con los subtemas identificados en la evaluación crítica de los ensayos clínicos empleados en este trabajo.

Estudios que involucran suplementos alimenticios o nutracéuticos: esta categoría abarca intervenciones en las cuales se emplean sustancias, nutrientes naturales o sintéticos con el potencial de corregir el curso atípico de un proceso neuropsiquiátrico.¹⁶ En el primer ensayo, Lim y colegas ofrecieron a 36 adultos ya sea 2 g de tirosina, 800 mg de ácido gamma amino-butírico o ambos. No se encontraron diferencias significativas al momento de evaluar con la prueba de Stroop ($p = 0.872$); sin embargo, se identificó que los participantes tuvieron peor rendimiento en una prueba de cambio de tarea tras tomar ácido gamma aminobutírico ya sea por sí mismo o en combinación con la tirosina ($F = 5.32$; $p = 0.026$).¹⁷

Seguidamente, Fortier y colaboradores realizaron un ensayo en el cual integraron a 122 adultos mayores con deterioro cognitivo leve, quienes recibieron una bebida cetogénica con ácidos grasos de cadena ramificada. Los participantes que tomaron el TC tuvieron menos errores en comparación con aquellos que ingirieron un placebo al momento de ser evaluados en la prueba de Trazo ($p = 0.017$).¹⁸

De manera conjunta, Choudhary investigó si 300 mg de *ashwagandha* (*Withania somnifera*) vía oral cada 12 horas durante ocho semanas tenía algún efecto en la cognición de 50 adultos con deterioro cognitivo leve. Los resultados indicaron que la intervención favoreció al grupo experimental en la prueba de sorteo de tarjetas de Wisconsin ($p = 0.03$).¹⁹

Posteriormente, Dean y su equipo de trabajo asignaron al azar a 128 adultos jóvenes para recibir una cápsula al día con 5,000 UI de colecalciferol o placebo por seis semanas. Al final, los autores no encontraron cambios significativos al momento de ser evaluados en la prueba de cambio de tareas de Wisconsin ($F = 1.37$; $p = 0.24$).²⁰

Por otro lado, Zortea y sus compañeros administraron 200 mg de resveratrol o placebo vía oral por un mes a 19

Tabla 1: Características de los 13 estudios incluidos para la presente revisión.

Autor, año	Participantes	Diseño	Intervención	N	Desenlaces
Lim et al, 2021	Adultos (edad 22.8 ± 2.8 años)	Ensayo clínico, doble ciego, aleatorizado	Dos gramos de tirosina, 800 mg de ácido gamma amino-butírico o ambos. La función cognitiva se evaluó con la prueba de Stroop y la de cambio de actividades	36	El ácido gamma amino-butírico por sí mismo o en combinación con tirosina empeora la FC
Fortier et al, 2020	Adultos mayores (edad 72.9 ± 6.9 años) con diagnóstico de deterioro cognitivo leve	Ensayo clínico, doble ciego, aleatorizado	Se evaluó la cognición, la respuesta de cetonas plasmáticas y el perfil metabólico antes y seis meses después de la suplementación con una bebida cetogénica que contenía triglicéridos de cadena media	122	La intervención mejoró aspectos de la cognición, incluida la FC mediante el incremento de cetonas plasmáticas
Sanabria-Mazo et al, 2020	Adultos (edad 52.21 ± 5.95 años) con diagnóstico de fibromialgia	Ensayo clínico, doble ciego, aleatorizado	Ocho sesiones de atención plena + reentrenamiento de ínsula y de amígdala. La FC se midió con el cuestionario de Aceptación y Acción II	64	La intervención inicialmente resulta en mejoría moderada de la FC, pero ésta se pierde al final del periodo de intervención
Sañudo et al, 2020	Adultos (22.8 años)	Ensayo clínico, doble ciego, aleatorizado	Treinta minutos de actividad física aeróbica en conjunto con un juego de realidad virtual. La función cognitiva se midió a través de las pruebas de Stroop y la de clasificación de tarjetas de Wisconsin	30	La intervención impactó positivamente respecto a la FC
Rudzki et al, 2018	Adultos (edad 38 ± 12 años) con diagnóstico de trastorno depresivo mayor	Ensayo clínico, doble ciego, aleatorizado	Los participantes recibieron un antidepresivo con el probiótico LP299v durante ocho semanas. Las funciones cognitivas se evaluaron mediante la prueba Stroop	39	El TC con <i>Lactobacillus plantarum</i> 299v no mejoró la FC
Lee et al, 2018	Adultos (edad de 19 a 60 años) con antecedente de lesión cerebral traumática	Ensayo clínico, doble ciego, aleatorizado	El grupo experimental recibió estimulación magnética transcraneal repetitiva durante una sesión de 30 minutos cinco días a la semana por dos semanas. La función cognitiva se midió mediante la prueba del Trazo y la prueba de Stroop	13	La estimulación magnética transcraneal repetitiva de baja frecuencia en la corteza prefrontal dorsolateral derecha de pacientes con lesión cerebral traumática tiene un efecto positivo sobre la FC
Choudhary et al, 2017	Adultos (edad 50 ± 7.33 años) con diagnóstico de deterioro cognitivo leve	Ensayo clínico, doble ciego, aleatorizado	Los participantes recibieron 300 mg de <i>ashwagandha</i> vía oral cada 12 horas durante ocho semanas. Los dominios de memoria y procesamiento visoespacial se evaluaron con la escala de Weschler III y la prueba de clasificación de tarjetas de Wisconsin para medir la FC	50	La <i>ashwagandha</i> puede ser eficaz para mejorar la memoria inmediata y general en personas con deterioro cognitivo leve, así como para mejorar la FC
Zortea et al, 2016	Adultos (edad 46.40 ± 11.18 años) con diagnóstico de esquizofrenia	Ensayo clínico, doble ciego, aleatorizado	Los participantes recibieron resveratrol (200 mg) o de placebo por un mes. El desempeño neuropsicológico se evaluó a través de la prueba de aprendizaje verbal de Hopkins y la prueba de Stroop	19	La intervención no tuvo impacto significativo en la FC
Greenberg et al, 2012	Adultos (edad 25.50 ± 2.74 años)	Ensayo clínico	Los participantes realizaron 14 sesiones de atención plena. La FC se midió a través de la tarea de la jarra de agua de Einstellung	32	La intervención impactó favorablemente en la FC

Continúa la Tabla 1: Características de los 13 estudios incluidos para la presente revisión.

Autor, año	Participantes	Diseño	Intervención	N	Desenlaces
Dean et al, 2011	Adultos (edad 21.8 ± 2.9 años)	Ensayo clínico, doble ciego, aleatorizado	Los participantes fueron asignados al azar para recibir una cápsula al día con 5,000 UI de colecalciferol o placebo durante seis semanas. La memoria de trabajo, la inhibición de la respuesta y la flexibilidad cognitiva se midieron con la prueba de cambio de tarea	128	La suplementación con vitamina D no influye en la FC
Ghacibeh et al, 2006	Adultos (edad 46.7 años) con diagnóstico de epilepsia	Ensayo clínico, con diseño doble ciego dentro del sujeto	Los participantes recibieron 30 minutos de estimulación del nervio vago. La IC se midió a través de tareas de resolución de anagramas, la creatividad con la prueba de Torrance y la memoria con la prueba de aprendizaje verbal de Hopkins	10	La estimulación del nervio vago no impactó en la FC ni en la creatividad
Witt et al, 2004	Adultos (edad 57.4 ± 5.8 años) con diagnóstico de enfermedad de Parkinson	Ensayo clínico	Los participantes recibieron estimulación cerebral profunda del núcleo subtalámico. La batería neuropsicológica incluyó la prueba de amplitud de dígitos, de la fluidez verbal, la prueba de Stroop y la generación de números aleatorios	23	La intervención a corto plazo afectó la inhibición de respuesta, lo que empeoró la FC
Moser et al, 2002	Adultos (edad de 48 a 72 años) con síntomas depresivos refractarios a tratamiento (con falta de respuesta terapéutica a cuatro ensayos farmacológicos)	Ensayo clínico, doble ciego, aleatorizado	Los participantes recibieron cinco sesiones de estimulación magnética transcraneal repetitiva dirigida a la porción anterior de la circunvolución frontal media izquierda. La flexibilidad cognitiva se midió con la prueba de Trazo	19	La intervención impactó positivamente en la FC

FC = flexibilidad cognitiva. TC = tratamientos coadyuvantes. IC = inflexibilidad cognitiva.

adultos con diagnóstico de esquizofrenia; sin embargo, los participantes del grupo experimental tuvieron un peor desempeño en la prueba de Stroop ($p = 0.07$).²¹

Estudios que involucran terapias somáticas: en esta segunda categoría se incluyeron estudios donde se empleó cualquier tipo de terapia somática como intervención principal. Este tipo de maniobras involucran a una diversidad de tratamientos que utilizan mecanismos de acción diversos para modificar una función del tejido neuronal; la estimulación magnética transcraneal, la del nervio vago y cerebral profunda son ejemplos de éstas.²²

En el primer estudio, Lee y colaboradores administraron cinco sesiones semanales de 30 minutos con estimulación magnética transcraneal de baja frecuencia a participantes adultos con antecedente de lesión cerebral traumática. En este ensayo, se identificaron cambios sig-

nificativos y grandes tamaños de efecto en el grupo que recibió el TC al momento de ser evaluados en la prueba del Trazo, así como en la de sorteo de cartas de Wisconsin ($p < 0.005$; $d = 1.49$; 1.24).²³

En el segundo ensayo, Ghacibeh y su grupo de trabajo ofrecieron una sesión de 30 minutos de estimulación del nervio vago a 10 participantes adultos. Los autores utilizaron la prueba de Anagramas y Palabras para medir la FC, pero no encontraron diferencias significativas en el grupo que recibió la intervención. Inclusive, en este estudio se observó que los participantes que recibieron las sesiones de estimulación demoraron más en resolver los ejercicios neuropsicológicos, lo que indicó un desenlace negativo o desfavorable con esta intervención ($t = 3.108$; $p = 0.05$).²⁴

Por otra parte, la investigación de Witt involucró a 23 adultos con enfermedad de Parkinson, quienes recibieron

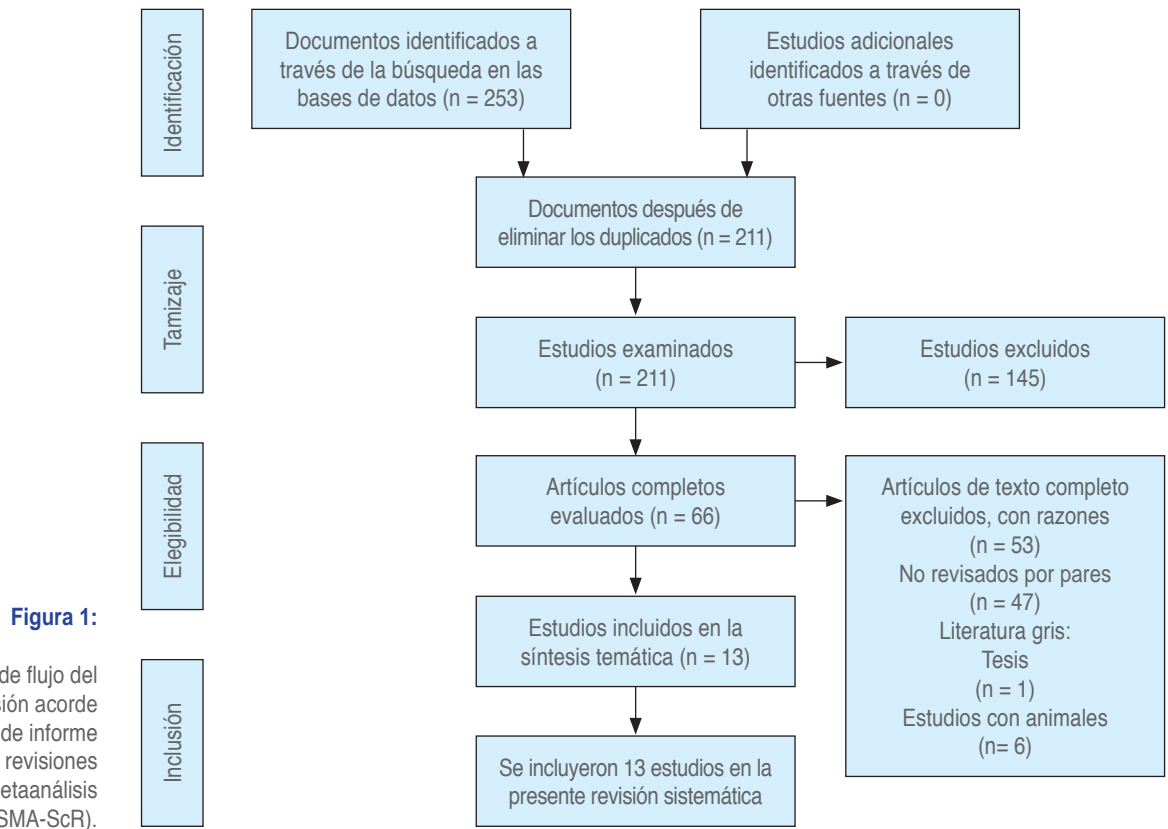


Tabla 2: Confianza de los hallazgos sintetizados clasificados de acuerdo con el enfoque ConQual del Instituto Joanna Briggs.

Hallazgo sintetizado	Diseño	Confianza	Credibilidad	Puntaje ConQual
Suplementos alimenticios o nutracéuticos Existe un beneficio discreto respecto a las intervenciones con cuerpos cetónicos y resultados no concluyentes o desfavorables con sustancias tales como el ácido gamma amino-butírico	Experimental	Disminuido un nivel	Disminuido un nivel	Moderado
Terapias somáticas Los beneficios se inclinan más hacia la estimulación magnética transcraneal, otras terapias neuroestimuladoras parecen impactar negativamente en la FC	Experimental	Disminuido un nivel	Disminuido un nivel	Moderado
Atención plena Impresiona que la atención plena es un recurso que brinda resultados consistentes respecto a la FC	Experimental	Disminuido un nivel	Disminuido un nivel	Moderado
Ejercicio A la fecha, los resultados son mixtos, pero promisorios a favor de la actividad aeróbica	Experimental	Disminuido un nivel	Disminuido un nivel	Bajo
Probióticos/prebióticos Una estirpe del género <i>Lactobacillus</i> impresiona por tener potencial como tratamiento coadyuvante de la FC	Experimental	Disminuido un nivel	Disminuido un nivel	Bajo

La disminución de las puntuaciones principales se debió a problemas comunes de confiabilidad en los estudios incluidos y a una combinación de hallazgos equívocos e inequívocos. Por ejemplo, en la mayoría de las investigaciones hubo pocos participantes o la duración del estudio fue desde un día hasta ocho semanas.

Tabla 3: Resumen del riesgo de sesgo, evaluado por la lista de verificación de evaluación crítica del Instituto Joanna Briggs para ensayos clínicos.

Dominios	Sanabria-										Moser et al, 2002		
	Lim et al, 2021	Fortier et al, 2020	Mazo et al, 2020	Sañudo et al, 2020	Rudzki et al, 2018	Lee et al, 2018	Choudhary et al, 2017	Zortea et al, 2016	Greenberg et al, 2012	Dean et al, 2011		Ghacibeh et al, 2006	Witt et al, 2004
¿Se utilizó una aleatorización real para la asignación de los participantes a los grupos de tratamiento?	+	+	-	+	+	+	+	+	-	+	+	-	+
¿Se ocultó la asignación a los grupos de tratamiento?	+	+	+	+	+	+	+	-	-	+	+	-	+
¿Los grupos de tratamiento eran similares al inicio?	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	-	+
¿Estaban los participantes cegados a la asignación del tratamiento?	+	+	+	+	-	+	+	+	-	+	+	-	+
¿Estaban los que administraban el tratamiento cegados a la asignación del tratamiento?	+	+	+	+	-	+	+	+	-	+	+	-	+
¿Los evaluadores de resultados estaban cegados a la asignación del tratamiento?	-	+	+	+	+	-	+	-	-	+	+	-	-
¿Se trató de forma idéntica a los grupos de tratamiento aparte de la intervención de interés?	-	-	-	-	+	+	+	+	-	+	-	-	+
¿Se completó el seguimiento y, de no ser así, se describieron y analizaron adecuadamente las diferencias entre los grupos en cuanto a su seguimiento?	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
¿Se analizaron los participantes en los grupos a los que fueron asignados al azar?	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
¿Se midieron los resultados de la misma manera para los grupos de tratamiento?	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
¿Se midieron los resultados de forma fiable?	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
¿Se utilizó un análisis estadístico apropiado?	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	-	+
¿Fue apropiado el diseño del ensayo y se tuvo en cuenta cualquier desviación del diseño estándar del ECA (aleatorización individual, grupos paralelos) en la realización y el análisis del ensayo?	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

El símbolo de más (+) representa un riesgo de sesgo bajo, mientras que el de menos (-) uno incierto. ECA = ensayo clínico aleatorizado.

hasta 30 minutos de estimulación cerebral profunda del núcleo subtalámico. Los participantes tuvieron una correlación positiva entre el factor de la estimulación y el tiempo de respuesta, es decir, que aquellos que recibieron el TC empeoraron su capacidad de inhibición de respuesta ($r = 0.47$; $p = 0.02$).²⁵

Conjuntamente, Moser y sus compañeros brindaron estimulación magnética transcraneal repetitiva en la circunvolución frontal media izquierda a 19 adultos con antecedentes de síntomas depresivos refractarios a tratamiento psicofarmacológico convencional. Los participantes del grupo experimental tuvieron cambios significativos con un gran tamaño de efecto al momento de ser evaluados en la prueba de Trazo ($z = 2.134$; $p = 0.0.5$), lo que indicó mejoría de la FC.

Estudios que involucran atención plena: esta categoría se refiere a ensayos clínicos en los cuales se emplean estrategias de *mindfulness* o de atención plena, según su traducción más aceptada. Éstas se refieren a un grupo de técnicas que utilizan la respiración u otras estrategias para dirigir la atención al momento presente.²⁶

En el primer estudio, Sanabria-Mazo y sus colegas integraron 64 participantes que recibieron ocho sesiones de atención plena en conjunto con reentrenamiento de la ínsula y de la amígdala. Los participantes tuvieron cambios significativos y positivos en los resultados del Cuestionario de Aceptación y Acción II, el cual emplearon para medir la FC ($p \leq 0.001$).²⁷

Asimismo, Greenberg y su equipo de trabajo ofrecieron 14 sesiones de atención plena a 32 adultos (aproximadamente tres horas semanales). Aquellos que llevaron a cabo la intervención tuvieron un mejor desempeño en la prueba de la jarra de agua de Einstellung ($p \leq 0.02$).²⁸

Estudios que involucran actividad física: en esta categoría únicamente se identificó un ensayo clínico que involucró algún tipo de actividad física como intervención principal. Ésta se define como cualquier actuar que resulte en un gasto energético, y a menudo se clasifica en aeróbica o anaeróbica dependiendo de sus características metabólicas.²⁹

En este estudio, Sañudo y sus colegas asignaron hombres adultos a grupos experimentales, en los cuales debieron llevar a cabo un protocolo de actividad física aeróbica por alrededor de 30 minutos, en conjunto con dinámicas de realidad virtual, para posteriormente ser evaluados neuropsicológicamente. Los autores encontraron que los participantes del grupo experimental tuvieron cambios significativos en la prueba de clasificación de tarjetas de Wisconsin ($p = 0.041$); sin embargo, no hubo diferencias en la prueba de Stroop.³⁰

Estudios que involucran probióticos: finalmente, esta categoría incluye investigaciones relacionadas con tratamientos que involucraron probióticos o prebióticos, es decir, microorganismos o sustancias afines con la capa-

putativa de modificar algún aspecto de la fisiología humana.³¹

Se encontró un estudio, por parte de Rudzki y colegas, donde participaron 39 adultos con diagnóstico de trastorno depresivo mayor, quienes recibieron tanto un antidepresivo convencional como un probiótico basado en la estirpe 299v de *Lactobacillus plantarum*, sin encontrar diferencias significativas al momento de ser evaluados en la prueba de Stroop ($p = 0.932$).³²

DISCUSIÓN

Un total de 12 ensayos fueron analizados para esta investigación, de los cuales dos ensayos involucraron participantes con diagnóstico de esquizofrenia, dos con deterioro cognitivo leve, uno con epilepsia, uno con enfermedad de Parkinson, uno con trastorno depresivo mayor refractario a tratamiento, y el resto se llevaron a cabo en sujetos sanos. Lo anterior es importante, puesto que refuerza la noción de que la afectación de la FC es un fenómeno común en una variedad de trastornos psiquiátricos, como fue previamente descrito.¹⁰

La categoría más amplia fue la de intervenciones que involucran algún tipo de suplemento alimenticio o nutracéutico, seguida por aquellas que utilizaron terapias somáticas, atención plena, actividad física y probióticos/prebióticos, respectivamente.

Respecto a la primera categoría, se encuentran resultados poco favorecedores. Impresiona que el mayor impacto yace en el incremento de la concentración sérica de cuerpos cetónicos en sujetos con esta afección. Esto no es de extrañar, ya que estudios previos señalan que estas sustancias podrían tener un efecto positivo sobre la cognición, debido a que éstas pueden favorecer el disparo de vías metabólicas alternativas, pero energéticamente más eficientes para el tejido neuronal.³³ Además, llama la atención que ciertas sustancias producen un efecto contrario, como es el caso del ácido gamma amino-butírico, un transmisor endógeno que por excelencia tiene un efecto depresor y que posiblemente, al ser usado en forma exógena, altera dominios cognitivos que requieren de mayor capacidad atencional.³⁴

Respecto a la segunda categoría, los resultados tienden a ser mixtos, pero favorecen a las intervenciones con estimulación magnética transcraneal. Esto no sorprende, ya que estudios previos también han reafirmado su lugar como tratamiento que puede favorecer desenlaces neuropsiquiátricos deseables en una variedad de trastornos psiquiátricos;²² sin embargo, los efectos de otras intervenciones somáticas parecieran ser indeseables.

Por otro lado, la atención plena parece brindar resultados positivos de manera consistente en personas con la FC alterada, situación que concuerda con la literatura conocida.³⁵

La actividad física como TC también presenta inconsistencias respecto a su impacto en la FC, ya que ciertos dominios cognitivos parecen mejorar más en comparación con otros, por ejemplo, la capacidad atencional y el cambio de tareas mejoró en el estudio de Sañudo, mientras que no hubo diferencia significativa en cuestión de control inhibitorio.³⁰ Esto contrasta con la literatura, ya que la actividad física ha demostrado ser un TC que brinda resultados favorables en una diversidad de trastornos psiquiátricos y psicológicos.^{36,37} Puede ser que este hallazgo se deba a la escasez de estudios al respecto o al número de participantes y a las características metodológicas necesarias para medir este fenómeno.

Finalmente, parece que ciertos probióticos, como aquellos pertenecientes al género *Lactobacillus*, no tienen impacto en el control inhibitorio. Si bien su mecanismo aún permanece en estudio, es sabido que los metabolitos de estas bacterias interactúan estrechamente en el eje intestino-cerebro, por lo que no se descarta que algunas personas se beneficien más de esta intervención.³⁸

Limitaciones

Los datos encontrados en esta revisión sugieren que el potencial como TC sobre la FC se inclina más hacia intervenciones basadas en ácidos grasos de cadena ramificada como los cuerpos cetónicos, la estimulación magnética transcraneal, la atención plena y la actividad física; sin embargo, es importante señalar algunas limitaciones. En primer lugar, esta revisión tiene una naturaleza exploratoria, es decir, es incapaz de agregar un tamaño de efecto respecto a la magnitud de las intervenciones. En segundo lugar, se identificaron pocos ensayos clínicos que aborden esta hipótesis, posiblemente debido a la especificidad del fenómeno de interés, así como por las dificultades metodológicas de desarrollar ensayos clínicos que emplean pruebas neuropsicológicas, ya que éstas a menudo requieren de personal altamente capacitado. En tercer lugar, la mayoría de los estudios midieron el efecto inmediato de la intervención, y no a mediano o largo plazo, cuestión que imposibilita saber la permanencia de los beneficios. Finalmente, aunque suficiente para los fines de este proyecto, se obtuvo una población agregada de participantes relativamente pequeña, lo que puede sesgar la interpretación de los resultados.

Fortalezas

Pese a las limitaciones, se delimita el potencial promisorio de estas intervenciones como TC. La evaluación ConQual resultó en una calificación de confiabilidad moderada para la mayoría de las categorías del análisis temático. La

actividad física y la atención plena son actividades altamente costo-efectivas y que en la mayoría de los casos no requieren de infraestructura o supervisión directa por un profesional de la salud.³⁹ La estimulación magnética transcraneal es comparativamente más cara que éstas, pero cada vez es más accesible a la población general, lo mismo pasa con los probióticos.^{22,40} Para contrarrestar estos retos, se sugiere que en un futuro se elaboren ensayos clínicos aleatorizados y prospectivos de alta calidad que se enfoquen en dichas intervenciones, con un mayor número de participantes y tomando en cuenta las consideraciones ya referidas. De tomar estas pautas, se pueden favorecer investigaciones con validez interna y externa consistente.

CONCLUSIÓN

Los resultados de esta revisión sugieren que intervenciones basadas en ácidos grasos de cadena ramificada como los cuerpos cetónicos, la estimulación magnética transcraneal, la atención plena y la actividad física tienen potencial terapéutico como TC en la FC.

REFERENCIAS

1. Bhugra D, Tasman A, Pathare S, Priebe S, Smith S, Torous J et al. The WPA-lancet psychiatry commission on the future of psychiatry. *Lancet Psychiatry* [Internet]. 2017; 4 (10): 775-818. Available in: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2215036617303334>
2. Avasthi A, Sarkar S, Grover S. Approaches to psychiatric nosology: a viewpoint. *Indian J Psychiatry* [Internet]. 2014; 56 (3): 301-304. Available in: <https://journals.lww.com/10.4103/0019-5545.120560>
3. Westen D. Prototype diagnosis of psychiatric syndromes. *World Psychiatry* [Internet]. 2012; 11 (1): 16-21. Available in: <http://doi.wiley.com/10.1016/j.wpsyc.2012.01.004>
4. Alexander LM, Salum GA, Swanson JM, Milham MP. Measuring strengths and weaknesses in dimensional psychiatry. *J Child Psychol Psychiatry* [Internet]. 2020; 61 (1): 40-50. Available in: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jcpp.13104>
5. Krueger RF, Bezdjian S. Enhancing research and treatment of mental disorders with dimensional concepts: toward DSM-V and ICD-11. *World Psychiatry* [Internet]. 2009; 8 (1): 3-6. Available in: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/j.2051-5545.2009.tb00197.x>
6. Kotov R, Krueger RF, Watson D, Achenbach TM, Althoff RR, Bagby RM et al. The hierarchical taxonomy of psychopathology (HiTOP): a dimensional alternative to traditional nosologies. *J Abnorm Psychol* [Internet]. 2017; 126 (4): 454-477. Available in: <http://doi.apa.org/getdoi.cfm?doi=10.1037/abn0000258>
7. Buttelmann F, Karbach J. Development and plasticity of cognitive flexibility in early and middle childhood. *Front Psychol* [Internet]. 2017; 8: 1040. Available in: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fpsyg.2017.01040/full>
8. Armbruster DJN, Ueltzhoffer K, Basten U, Fiebach CJ. Prefrontal cortical mechanisms underlying individual differences in cognitive flexibility and stability. *J Cogn Neurosci* [Internet]. 2012; 24 (12): 2385-2399. Available in: <https://direct.mit.edu/jocn/article/24/12/2385/27872/Prefrontal-Cortical-Mechanisms-Underlying>

9. Uddin LQ. Cognitive and behavioural flexibility: neural mechanisms and clinical considerations. *Nat Rev Neurosci* [Internet]. 2021; 22 (3): 167-179. Available in: <http://www.nature.com/articles/s41583-021-00428-w>
10. Dajani DR, Uddin LQ. Demystifying cognitive flexibility: implications for clinical and developmental neuroscience. *Trends Neurosci* [Internet]. 2015; 38 (9): 571-578. Available in: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S016622361500154X>
11. de la Peña FR, Bernal-Santamaría N, Villalobos-Montero JN. Priorities in psychiatry for the next decade: challenges for research. *Salud Ment* [Internet]. 2019; 42 (6): 259-260. Available in: http://revistasaludmental.mx/index.php/salud_mental/article/view/SM.0185-3325.2019.033
12. Flores-Medina Y. Tratamientos coadyuvantes no farmacológicos en psiquiatría. En: Rosel Vales M, De la Peña Olvera F, Becerra Palars C, editores. *Tratamientos coadyuvantes para los trastornos psiquiátricos*. New York: Springer Nature; 2020. pp. 7-16.
13. Tricco AC, Lillie E, Zarin W, O'Brien KK, Colquhoun H, Levac D et al. PRISMA extension for scoping reviews (PRISMA-ScR): Checklist and explanation. *Ann Intern Med*. 2018; 169 (7): 467-473.
14. University of Adelaide. Critical appraisal tools [Internet]. Joanna Briggs Institute (JBI). 2022. Available in: <https://jbi.global/critical-appraisal-tools>
15. Jordan Z, Lockwood C, Munn Z, Aromataris E. The updated Joanna Briggs Institute model of evidence-based healthcare. *Int J Evid Based Healthc* [Internet]. 2019; 17 (1): 58-71. Available in: <https://journals.lww.com/01787381-201903000-00008>
16. Walach H. Psychiatry is Broadening the biological paradigm at last - a commentary on Hoffmann et al. "Dietary supplements in psychiatric treatment - a narrative review". *Pharmacopsychiatry* [Internet]. 2019; 52 (6): 282-283. Available in: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/a-0987-0366>
17. Lim LW, Aquili L. GABA supplementation negatively affects cognitive flexibility independent of tyrosine. *J Clin Med* [Internet]. 2021; 10 (9): 1807. Available in: <https://www.mdpi.com/2077-0383/10/9/1807>
18. Fortier M, Castellano CA, St-Pierre V, Myette-Coté E, Langlois F, Roy M et al. A ketogenic drink improves cognition in mild cognitive impairment: results of a 6-month RCT. *Alzheimers Dement* [Internet]. 2021; 17 (3): 543-552. Available in: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/alz.12206>
19. Choudhary D, Bhattacharyya S, Bose S. Efficacy and safety of *Ashwagandha* (*Withania somnifera* (L.) Dunal) root extract in improving memory and cognitive functions. *J Diet Suppl* [Internet]. 2017; 14 (6): 599-612. Available in: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/19390211.2017.1284970>
20. Dean AJ, Bellgrove MA, Hall T, Phan WMJ, Eyles DW, Kvakoff D et al. Effects of Vitamin D supplementation on cognitive and emotional functioning in young adults - a randomised controlled trial. Hashimoto K, editor. *PLoS One* [Internet]. 2011; 6 (11): e25966. Available in: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0025966>
21. Zortea K, Franco VC, Guimaraes P, Belmonte-de-Abreu PS. Resveratrol supplementation did not improve cognition in patients with schizophrenia: results from a randomized clinical trial. *Front Psychiatry* [Internet]. 2016; 7: 159. Available in: <http://journal.frontiersin.org/Article/10.3389/fpsy.2016.00159/abstract>
22. Prahara S, Diwedi S, Mishra B, Sarkar S, Mehta V, Nizamie SH. Repetitive transcranial magnetic stimulation in psychiatry. *Ann Indian Acad Neurol* [Internet]. 2011; 14 (4): 245-251. Available in: <http://www.annalsofian.org/text.asp?2011/14/4/245/91935>
23. Lee SA, Kim MK. Effect of low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on depression and cognition of patients with traumatic brain injury: a randomized controlled trial. *Med Sci Monit* [Internet]. 2018; 24: 8789-8794. Available in: <https://www.medscimonit.com/abstract/index/idArt/911385>
24. Ghacibeh GA, Shenker JI, Shenal B, Uthman BM, Heilman KM. Effect of vagus nerve stimulation on creativity and cognitive flexibility. *Epilepsy Behav* [Internet]. 2006; 8 (4): 720-725. Available in: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1525505006000849>
25. Witt K, Pulkowski U, Herzog J, Lorenz D, Hamel W, Deuschl G et al. Deep Brain stimulation of the subthalamic nucleus improves cognitive flexibility but impairs response inhibition in parkinson disease. *Arch Neurol* [Internet]. 2004; 61 (5): 697-700. Available in: <http://archneur.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archneur.61.5.697>
26. Shapero BC, Greenberg J, Pedrelli P, de Jong M, Desbordes G. Mindfulness-based interventions in psychiatry. *Focus (Madison)* [Internet]. 2018; 16 (1): 32-39. Available in: <https://psychiatryonline.org/doi/10.1176/appi.focus.20170039>
27. Sanabria-Mazo JP, Montero-Marin J, Feliu-Soler A, Gasió V, Navarro-Gil M, Morillo-Sarto H et al. Mindfulness-based program plus amygdala and insula retraining (MAIR) for the treatment of women with fibromyalgia: a pilot randomized controlled trial. *J Clin Med* [Internet]. 2020; 9 (10): 3246. Available in: <https://www.mdpi.com/2077-0383/9/10/3246>
28. Greenberg J, Reiner K, Meiran N. "Mind the trap": mindfulness practice reduces cognitive rigidity. Fontenelle L, editor. *PLoS One* [Internet]. 2012; 7 (5): e36206. Available in: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0036206>
29. Cabral DF, Rice J, Morris TP, Rundek T, Pascual-Leone A, Gomes-Osman J. Exercise for brain health: an investigation into the underlying mechanisms guided by dose. *Neurotherapeutics* [Internet]. 2019 Jul 13;16(3):580-599. Available in: <http://link.springer.com/10.1007/s13311-019-00749-w>
30. Sañudo B, Abdi E, Bernardo-Filho M, Taiar R. Aerobic exercise with superimposed virtual reality improves cognitive flexibility and selective attention in young males. *Appl Sci* [Internet]. 2020; 10 (22): 8029. Available in: <https://www.mdpi.com/2076-3417/10/22/8029>
31. Morkl S, Butler MI, Holl A, Cryan JF, Dinan TG. Probiotics and the microbiota-gut-brain axis: focus on psychiatry. *Curr Nutr Rep* [Internet]. 2020; 9 (3): 171-182. Available in: <https://link.springer.com/10.1007/s13668-020-00313-5>
32. Rudzki L, Ostrowska L, Pawlak D, Matus A, Pawlak K, Waszkiewicz N et al. Probiotic *Lactobacillus plantarum* 299v decreases kynurenine concentration and improves cognitive functions in patients with major depression: A double-blind, randomized, placebo controlled study. *Psychoneuroendocrinology* [Internet]. 2019; 100: 213-222. Available in: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0306453018302695>
33. Myette-Coté E, Soto-Mota A, Cunnane SC. Ketones: potential to achieve brain energy rescue and sustain cognitive health during ageing. *Br J Nutr* [Internet]. 2022; 128 (3): 407-423. Available in: https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S0007114521003883/type/journal_article
34. Schur RR, Draisma LWR, Wijnen JP, Boks MP, Koevoets MGJC, Joels M et al. Brain GABA levels across psychiatric disorders: A systematic literature review and meta-analysis of 1 H-MRS studies. *Hum Brain Mapp* [Internet]. 2016; 37 (9): 3337-3352. Available in: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hbm.23244>
35. Chiesa A, Calati R, Serretti A. Does mindfulness training improve cognitive abilities? A systematic review of neuropsychological findings. *Clin Psychol Rev* [Internet]. 2011; 31 (3): 449-464. Available in: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S027273581000173X>
36. Schuch FB, Stubbs B. The role of exercise in preventing and treating depression. *Curr Sports Med Rep* [Internet]. 2019; 18 (8): 299-304. Available in: <http://journals.lww.com/00149619-201908000-00006>
37. Ludyga S, Puhse U, Gerber M, Kamijo K. How children with neurodevelopmental disorders can benefit from the neurocognitive effects of exercise. *Neurosci Biobehav Rev* [Internet]. 2021; 127: 514-519. Available in: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0149763421002074>

38. Berding K, Vlckova K, Marx W, Schellekens H, Stanton C, Clarke G et al. Diet and the microbiota-gut-brain axis: sowing the seeds of good mental health. *Adv Nutr* [Internet]. 2021; 12 (4): 1239-1285. Available in: <https://academic.oup.com/advances/article/12/4/1239/6164875>
39. Roine E, Roine RP, Rasanen P, Vuori I, Sintonen H, Saarto T. Cost-effectiveness of interventions based on physical exercise in the treatment of various diseases: A systematic literature review. *Int J Technol Assess Health Care* [Internet]. 2009; 25 (4): 427-454. Available in: https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S0266462309990353/type/journal_article
40. Bermúdez-Humarán LG, Salinas E, Ortiz GG, Ramirez-Jirano LJ, Morales JA, Bitzer-Quintero OK. From probiotics to psychobiotics: live beneficial bacteria which act on the brain-gut axis. *Nutrients* [Internet]. 2019; 11 (4): 890. Available in: <https://www.mdpi.com/2072-6643/11/4/890>

www.medigraphic.org.mx