

Uso de sustancias psicoactivas como tratamiento de la psicosis

Elena Serrano-Jiménez, M. Gloria de Lucas-Moreno

Introducción. Los trastornos psicóticos se consideran problemas crónicos de salud mental. Aunque se ha demostrado que estos trastornos pueden presentarse con sintomatologías muy heterogéneas, el tratamiento farmacológico se basa en el uso de antipsicóticos típicos y atípicos, cuyo mecanismo de acción principal es el bloqueo dopaminérgico, limitando su efecto a la mejora de los síntomas positivos, sin mejorar el resto de la sintomatología y presentando una gran cantidad de efectos adversos graves. Por este motivo se están estudiando nuevas dianas terapéuticas distintas al sistema dopaminérgico. El objetivo principal de esta revisión es comprobar si estas sustancias psicoactivas utilizadas en la práctica clínica podrían aportar beneficios adicionales como tratamiento complementario para personas con trastornos psicóticos.

Desarrollo. Para esta revisión sistemática se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos PsycINFO, Medline, Psycodoc, PubMed y Google Scholar. Se incluyeron 28 artículos en la revisión. Entre los principales resultados encontramos que el cannabidiol es más efectivo para mejorar los síntomas positivos y la psicopatología; el modafinilo, para los síntomas cognitivos, el funcionamiento motor y emocional y la calidad de vida; y la ketamina, para los síntomas negativos. Además, todas las sustancias presentaron un buen perfil de tolerabilidad y seguridad, especialmente en comparación con los antipsicóticos.

Conclusión. Con los resultados obtenidos, se abre la posibilidad de tener una guía de actuación para los clínicos/profesionales de la salud sobre el uso del cannabidiol, el modafinilo y la ketamina como tratamiento adyuvante para pacientes con cuadros psicóticos.

Palabras clave. Cannabidiol (CBD). Esquizofrenia. Ketamina. Modafinilo. Sustancia psicoactiva. Trastorno psicótico.

Introducción

Actualmente se define la esquizofrenia como un trastorno mental grave cuya característica principal es una pérdida de contacto con la realidad, generalmente provocada por alucinaciones y delirios, y que se acompaña de otras alteraciones cognitivas, emocionales y conductuales [1]. El National Institute of Mental Health estima que la esquizofrenia y los trastornos psicóticos presentan una prevalencia entre el 0,33 y el 0,75% de la población [2,3].

Debido a que la esquizofrenia puede presentarse con sintomatologías muy heterogéneas, sería recomendable plantear planes de actuación más individualizados y detallados sobre cómo actuar en esta población [4]. Sin embargo, el tratamiento farmacológico de la esquizofrenia se basa en el uso de antipsicóticos típicos y atípicos, cuyo mecanismo de acción principalmente es el bloqueo dopaminérgico. Ambas clases de antipsicóticos muestran una eficacia aceptable para los síntomas psicóticos positivos, pero no parecen mejorar los síntomas negati-

vos y cognitivos, y además presentan un perfil de efectos adversos problemático [5-7].

Por eso, en los últimos años se están estudiando nuevas dianas terapéuticas distintas al sistema dopaminérgico, como el sistema glutamatérgico, el colinérgico, el serotoninérgico, el opioide y el endocannabinoide [8-10]. Estas nuevas dianas terapéuticas se basan en hipótesis alternativas para la etiología de la esquizofrenia [11-16].

Hay varios estudios que muestran la existencia de una relación entre el sistema endocannabinoide y la esquizofrenia, ya que varios estudios vinculan el abuso de cannabis con un mayor riesgo de desarrollar esquizofrenia [17-19]. Estos estudios proporcionan una base para el desarrollo de farmacoterapias para tratar la esquizofrenia dirigiéndose al sistema endocannabinoide [20]. En esta línea, se ha visto que un derivado de la planta de cannabis, conocido como cannabidiol, se ha presentado como prometedor antipsicótico [21]. El cannabidiol es un importante componente no psicotrópico del cannabis que tiene múltiples propiedades farmacológicas

CT Madrid. Fundación FAER (E. Serrano-Jiménez). Departamento de Psicobiología y Metodología en Ciencias del Comportamiento (M.G. de Lucas-Moreno). Facultad de Psicología (E. Serrano-Jiménez). Universidad Complutense de Madrid. Madrid. Instituto de Investigación Sanitaria Galicia Sur. Vigo, España (E. Serrano-Jiménez).

Correspondencia:

Dra. Elena Serrano Jiménez. CT Madrid. Fundación FAER. C. del Dr. Esquerdo, 154. E-28007 Madrid.

E-mail:

elenasej99@gmail.com

Aceptado tras revisión externa:

12.05.23.

Conflicto de intereses:

Para el presente trabajo no existe ningún conflicto de interés.

Cómo citar este artículo:

Serrano-Jiménez E, de Lucas-Moreno MG. Uso de sustancias psicoactivas como tratamiento de la psicosis. Rev Neurol 2023; 76: 361-70. doi: 10.33588/rn.7611.2023077.

© 2023 Revista de Neurología

ansiolíticas, antipsicóticas, antieméticas y antiinflamatorias [22]. Aunque el modo de acción del cannabidiol no se comprende completamente, hay indicios de que actúa como un agonista inverso de los receptores cannabinoides CB1/CB2 [23], y que inhibe la absorción y el metabolismo de la anandamida, lo que aumenta los niveles de cannabinoides endógenos [24,25]. Debido a esto, el cannabidiol parece tener la capacidad de contrarrestar los síntomas psicóticos y el deterioro cognitivo asociados con el consumo de cannabis, así como con la administración aguda de tetrahidrocannabinol. Además, puede reducir el riesgo de desarrollar psicosis relacionada con el consumo de cannabis [26].

También se ha estudiado la eficacia del modafinilo, un estimulante que parece funcionar a través de un mecanismo fisiológico diferente al de los estimulantes tradicionales. Aunque no está muy claro cuál es su mecanismo de acción específico, estudios clínicos demuestran que el modafinilo es un agonista de los receptores α -adrenérgicos [27], los cuales aumentan la actividad del glutamato e inhiben la del ácido gamma aminobutírico [28,29]. El modafinilo ha mostrado beneficios para pacientes con esquizofrenia al mejorar la fatiga y la sedación inducidas por antipsicóticos y mejorar ciertos aspectos cognitivos, como la memoria a corto plazo, la atención, la memoria de trabajo, la flexibilidad cognitiva y el control inhibitorio [30-33]. Otros estudios han demostrado que el modafinilo mejora la fatiga y la sedación en los trastornos neurológicos, la sedación inducida por antipsicóticos y la depresión mayor [34-37].

Por otro lado, se ha visto que la ketamina, un fármaco anestésico [38], tiene un gran potencial como antidepresivo [39,40]. La ketamina tiene una farmacología compleja, su principal mecanismo de acción es como antagonista no competitivo del receptor *N*-metil-D-aspartato, antagonista no competitivo colinérgico y agonista monoaminérgico, opioide y gabérgico [41]. En la mayoría de los estudios que utilizan ketamina o esketamina se ha excluido a pacientes con antecedentes de psicosis [42], debido a que teóricamente la ketamina podría exacerbar los síntomas de esta población [43-45]. No obstante, varios estudios han demostrado que la ketamina no sólo mejora el estado de ánimo, sino que también reduce los síntomas psicóticos. Actualmente se recomienda una mayor investigación de la ketamina en pacientes que presenten episodios depresivos junto con síntomas psicóticos [46].

Por lo tanto, existen evidencias que muestran que estas sustancias psicoactivas aportan beneficios para el tratamiento de los síntomas psicóticos.

Sin embargo, su uso está muy limitado por el hecho de que sustancias psicoactivas similares producen psicosis, aunque para las tres sustancias descritas anteriormente se ha demostrado que su mecanismo de acción es distinto y que no producen estos síntomas psicóticos. Las tres sustancias expuestas en este trabajo (cannabidiol, modafinilo y ketamina) son dispensadas legalmente como fármacos por médicos y con el presente estudio se pretenden mostrar evidencias de la efectividad del uso de estas sustancias en pacientes con esquizofrenia y trastornos psicóticos para poder incluirlas como tratamientos adyuvantes.

El objetivo principal de esta revisión es comprobar si determinadas sustancias psicoactivas prescritas por personal médico podrían aportar beneficios adicionales como tratamiento complementario para personas con esquizofrenia y otros trastornos psicóticos. El segundo objetivo que nos proponemos es poder establecer los beneficios que aportan las diversas sustancias psicoactivas en función del tipo de paciente al que nos planteemos prescribirle su uso.

Desarrollo

Para esta revisión se analizaron una serie de estudios clínicos que siguieran un modelo de medidas pretest-postest y cuyo objetivo era estudiar la eficacia del cannabidiol, el modafinilo y la ketamina en una muestra con síntomas psicóticos como tratamiento único o complementario a un tratamiento con antipsicóticos. Se aceptaron sólo los artículos publicados entre los años 2005 y 2022, y cuya muestra tuviera síntomas psicóticos o un diagnóstico de trastorno psicótico siguiendo los criterios del *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, cuarta edición* (DSM-IV) o de la Clasificación Internacional de Enfermedades, décima revisión. Además, se buscó que los estudios fuesen lo más homogéneos posible en cuando a características demográficas de los participantes y que éstos no tuviesen otras enfermedades comórbidas ni historia de problemas de abuso de sustancias que pudiesen interferir en el tratamiento. Se excluyeron todos los estudios teóricos, de revisión y preclínicos.

Para la búsqueda de los artículos que se incluirían en la revisión, los descriptores utilizados fueron *'schizophrenia OR psychosis OR psychoses OR psychotic disorder OR schizophrenic disorder OR high risk psychosis AND drug treatment OR antipsychotic OR CBD OR cannabidiol OR ketamine OR S-ketamine OR modafinil OR amphetamine'*. En la

figura se presenta el diagrama de flujo de este proceso de análisis y selección de estudios.

Para llevar a cabo el análisis de los 28 estudios incluidos finalmente en esta revisión [47-74], se extrajeron y codificaron los datos necesarios en la tabla I para proceder a la comparación de la eficacia de las distintas sustancias.

Tras el análisis de los estudios, se realizó una tabla de resultados (Tabla II), donde se recogen los tamaños del efecto de las diferencias estadísticamente significativas que se encontraron entre el grupo control y el grupo experimental en cada una de las sustancias.

Cannabidiol y síntomas positivos

Respecto al cannabidiol, se ha encontrado que es tan efectivo para mejorar los síntomas positivos de pacientes con trastornos psicóticos como el antipsicótico amisulprida [58] y para reducir significativamente los síntomas positivos desde el inicio hasta el final del tratamiento [60].

Cannabidiol y síntomas cognitivos

En cuanto a los síntomas cognitivos, el grupo placebo obtuvo mejoras en inteligencia y razonamiento y resolución de problemas [51]. Sin embargo, esto podría deberse a la cantidad de cannabidiol administrada, ya que con dosis de 300 mg sucedía la mejora cognitiva, pero, si la dosis era de 600 mg, ocurría un empeoramiento cognitivo [55]. Por otro lado, es importante destacar que en una muestra donde se administraron 1.000 mg de cannabidiol se encontraron mejoras significativas en la velocidad motora y una mejora no significativamente mayor en las funciones ejecutivas [60].

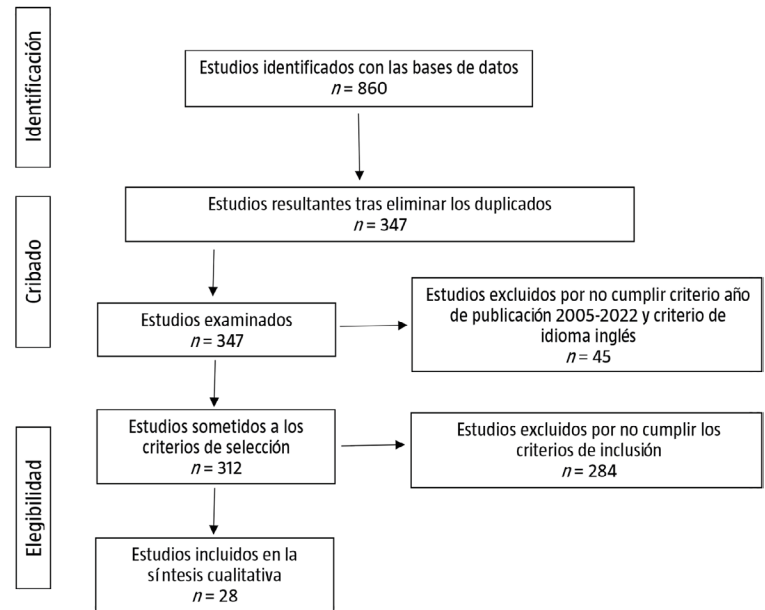
Cannabidiol y psicopatología

Se ha visto que el cannabidiol podría ayudar potencialmente a atenuar parcialmente las autoafirmaciones negativas producidas por el estrés agudo [47]. También mejora, de manera similar al antipsicótico amisulprida, la psicopatología de los pacientes [58] y la sintomatología general [63,64], y la calificación en la *improvement score on the Clinical Global Impressions Scale* es como 'mejorados' [60].

Cannabidiol y funcionalidad

En cuanto al funcionamiento, se encontró una mayor mejora en el nivel de funcionamiento, aunque la diferencia no alcanzó la significación estadística [60].

Figura. Diagrama de flujo.



Cannabidiol, efectos secundarios y tolerabilidad

El cannabidiol presentó significativamente menos síntomas extrapiramidales, menor aumento de peso y menor aumento de prolactina en comparación con el antipsicótico amisulprida, lo que indica que el cannabidiol presenta una marcada tolerabilidad y seguridad [58].

Cannabidiol y cambios neurobiológicos

Los cambios neurobiológicos que explican los efectos beneficios del cannabidiol sobre los síntomas psicóticos están relacionados con la normalización parcial de la disfunción en el lóbulo temporal medial, el cuerpo estriado y el mesencéfalo [50], la modulación de la activación de la corteza temporal medial y el cuerpo estriado [52], el aumento significativo de los niveles de glutamato en el hipocampo [63], el aumento significativo de la activación de la circunvolución frontal media izquierda [64] y la atenuación de la activación en la ínsula izquierda/caustro [71].

Modafinilo y síntomas positivos

En cuanto al modafinilo, se encontró un posible beneficio de este fármaco para la sintomatología positiva y una estabilización de ésta [54].

Tabla I. Características de los estudios revisados.

	<i>n</i>	Edad	Diagnóstico	Tratamiento Farmacológico	Diseño	Medidas	Tarea	Tratamiento	Duración	Resultados
Appiah-Kusi et al (2020)	33	23,7	CHR	No	ECA	Respuesta endocrina al estrés, STAI, SSDPS-N	TSST	Placebo o 600 mg de CBD	Una semana	Atenuación de las respuestas alteradas al estrés
Arbabi et al (2012)	46	33,8	Esquizofrenia (DSM-IV)	Antipsicóticos atípicos y típicos	ECA	PANSS, ESRS		Placebo o 200 mg de modafinilo	Ocho semanas	Mejora de los síntomas negativos y puntuación total de la PANSS
Bartova et al (2018)	1	30	Esquizofrenia (DSM-5)	No	Caso	MADRS, PANSS		S-ketamina intravenosa 0,33 mg/kg	Tres semanas	Efectos antidepresivos y antisuicidas
Boggs et al (2018)	36	47,4	Esquizofrenia (DSM-IV)	Antipsicóticos atípicos y típicos	ECA	MCCB, PANSS, BAS, SAS, AIMS		Placebo o 600 mg de CBD	Seis semanas	Bien tolerado, pero sin mejoras en cognición o sintomatología
Bhattacharyya et al (2018)	33	23,8	CHR	No	ECA	CAARMS, STAI-S, RMf	VPA	Placebo o 600 mg de CBD	Única dosis	Normalización de la disfunción en el lóbulo temporal medial, el cuerpo estriado y el mesencéfalo
Davies et al (2020)	33	23,4	CHR	No	ECA	CAARMS, STAI-S, RMf	Procesamiento de cara de miedo	Placebo o 600 mg de CBD	Única dosis	Modulación de la activación de la corteza temporal medial y el cuerpo estriado
Farrow et al (2006)	18	38	Esquizofrenia (DSM-IV)	Antipsicóticos atípicos y típicos	ECA	SANS, SAPS MMSE	Actividad motora	Placebo o 100 mg de modafinilo	Única dosis	Aumento de la actividad motora
Freudenreich et al (2009)	35	45,2	Esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo (DSM-IV)	Antipsicóticos atípicos	ECA	ESS, FSS, PANSS, SANS, COGBAT		Placebo o 300 mg de modafinilo	Ocho semanas	Estabilización de la fatiga y síntomas positivos y mejora de los negativos
Hallak et al (2010)	28		Esquizofrenia (DSM-IV)	Antipsicóticos	No ECA	BPRS, PANSS, conductancia de la piel	SCWT	Placebo o 300/600 mg de CBD	Única dosis	Sin efectos beneficiosos en la realización del SCWT
Hunter et al (2006)	12	37	Esquizofrenia (DSM-IV)		ECA	fMRI	Examen de afasia multilingüe, SAINT	Placebo o 100 mg de modafinilo		Mejora del control cognitivo
Lees et al (2017)	40	25,63	Psicosis (DSM-IV)	Antipsicótico típicos	ECA	MCCB, CANTAB		Placebo o 200 mg de modafinilo	Única dosis	Mejora del aprendizaje, el procesamiento visual y la cognición social
Leweke et al (2021)	39	30,2	Psicosis (DSM-IV)	No	ECA	BPRS, PANSS,		800 mg de amisulprida o 800 mg de CBD	Cuatro semanas	Efectos antipsicóticos con mayor tolerabilidad y seguridad que antipsicóticos
Lohr et al (2013)	24	48,2	Esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo (DSM-IV)	Antipsicóticos atípicos	ECA	SAS, ESS, PANSS. CGI, batería neurocognitiva		Placebo o 200 mg de modafinilo	Ocho semanas	Mejora significativa de los síntomas extrapiramidales y no significativa de la velocidad de procesamiento y los síntomas negativos
McGuire et al (2018)	88	40,9	Esquizofrenia (DSM-IV)	Antipsicóticos	ECA	PANSS, SANS, CGI-I, CGI-S, GAF, BACS		Placebo o 1.000 mg de CBD	Seis semanas	Mejora de los síntomas positivos, impresión médica, rendimiento cognitivo y funcionamiento
Michalopoulos et al (2015)	48	36,3	Esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo (DSM-IV)	Antipsicóticos atípicos y típicos	ECA	MCCB, UPSA-B, PANSS	Programa de entrenamiento cognitivo	Placebo o 200 mg de modafinilo	Dos semanas	No se encuentran diferencias significativas entre grupos
Nunes et al (2018)	6		Esquizofrenia (DSM-5)	No	Serie de casos	BNSS, BPRS, CDS		S-ketamina intravenosa 0,5-1 mg/kg	Cuatro semanas	Mejora de los síntomas negativos

Tabla I. Características de los estudios revisados (cont.).

	<i>n</i>	Edad	Diagnóstico	Tratamiento Farmacológico	Diseño	Medidas	Tarea	Tratamiento	Duración	Resultados
O'Neill, Annibale et al (2021)	15	27,7	Psicosis (DSM-IV)	Antipsicóticos atípicos	ECA	PANSS, H-MRS		Placebo o 600 mg de CBD	Única dosis	Aumento de los niveles de glutamato en el hipocampo
O'Neill, Wilson et al (2021)	15	27,7	Psicosis (DSM-IV)	Antipsicóticos atípicos	ECA	PANSS, STAI-S, fMRI	VPA	Placebo o 600 mg de CBD	Única dosis	Normalización de la activación prefrontal y mediotemporal
Pierre et al (2007)	20	49,8	Esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo (DSM-IV)	Antipsicóticos atípicos	ECA	SANS, BPRS, CGI, medidas neurocognitivas		Placebo o 200 mg de modafinilo	Ocho semanas	Mejoras globales de la impresión clínica
Scoriels et al (2011)	40	24,5	Primer episodio de psicosis	No	ECA	CANTAB	ERT, BFRT, RPLT, AGN, VAS	Placebo o 200 mg de modafinilo	Única dosis	Mejora del reconocimiento de emociones
Scoriels et al (2012)	40	25,2	Primer episodio de psicosis	No	ECA	CANTAB	SWM, DGS, SST, categoría fluencia	Placebo o 200 mg de modafinilo	Única dosis	Mejora del rendimiento cognitivo de la memoria de trabajo
Sevy et al (2005)	24	37,4	Esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo (DSM-IV)	Antipsicóticos atípicos y típicos	ECA	CGI, FSS, PANSS, funcionamiento cognitivo		Placebo o 200 mg de modafinilo	Ocho semanas	Mejoras similares al placebo
Spence et al (2005)	19	37,7	Esquizofrenia (DSM-IV)	Antipsicóticos atípicos y típicos	ECA	Rmf	2-back	Placebo o 100 mg de modafinilo	Única dosis	Mayor activación de la corteza cingulada anterior
Turner et al (2006)	20	43	Esquizofrenia (DSM-IV)	Antipsicóticos atípicos	ECA	CANTAB	IDED, EDS, NTOL, SWM, SSP, STOP, PRM, span dígitos, DMTS	Placebo o 200 mg de modafinilo	Única dosis	Mejora cognitiva en atención, memoria y funciones ejecutivas
Wilson et al (2019)	33	23	CHR	No	ECA	CAARMS, Rmf	MIDT	Placebo o 600 mg de CBD	Única dosis	Atenuación de la activación de la ínsula izquierda/claustró
Ye et al (2019)	12	35,2	CTRS	Antipsicóticos		CDSS, PANSS, ReHo		Ketamina intravenosa 0,5 mg/kg	Cuatro semanas	Alivio de los síntomas depresivos
Zaminnegar et al (2019)	1	15	Trastorno esquizoafectivo	Clorpromacina	Caso	MADRS, CDRS, SSI		Ketamina intravenosa 0,5 mg/kg	Tres semanas	Disminución de los síntomas depresivos y de la ideación suicida
Zhuo et al (2020)	12	35,2	CTRS	Antipsicóticos	No ECA	CDSS, PANSS, TESS, fMRI, ReHo		Ketamina intravenosa 0,5 mg/kg	Cuatro semanas	Mejora de la actividad de la DMN y OFC, y reducción de la gravedad de los síntomas depresivos

AGN: CANTAB Affective Go-No Go Task; AIMS: Abnormal Involuntary Movements Scale; BACS: composite score on the Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia; BAS: Barnes Akathisia Scale; BFRT: Benton Facial Recognition Test; BNSS: Brief Negative Symptom Scale; BPRS: Brief Psychiatric Rating Scale; CAARMS: Comprehensive Assessment of At-Risk Mental States interview; CANTAB: Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery; CBD: cannabidiol; CDRS: Children's Depression Rating Scale; CDS: Calgary Depression Scale; CDSS: Calgary Depression Scale for Schizophrenia; CGI-I: improvement score on the Clinical Global Impressions Scale; CHR: alto riesgo de psicosis; COGBAT: Composite Score of Neurocognitive Battery; CTRS: Chronic Treatment Resistant Schizophrenia; DGS: Digit span test; DMN: Default Mode Network; DMTS: Delayed Matching To Sample Test; DSM: Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales; ECA: ensayo controlado aleatorizado; EDS: extradimensional shift stage of the IDED task; ERT: Emotion Recognition Task; ESS: Epworth Sleepiness Scale; ESRS: Extrapyramidal Symptoms Rating Scale; FSS: Fatigue Severity Scale; GAF: Global Assessment of Functioning; HVL: Hopkins Verbal Learning Test; IDED: Intra-Dimension Extra-Dimension Set Shifting; IST: Information Sampling Task; MADRS: Montgomery-Asberg Depression Rating Scale; MCCB: MATRICS Consensus Cognitive Battery; MIDT: Monetary Incentive Delay Task; MMSE: Minimal State Examination; NTOL: 'One-Touch' Tower of London Spatial planning task; OFC: orbito-frontal cortex; PAL: Paired Associates Learning; PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale; PRM: Pattern Recognition Memory Test; QoL: Quality of Life Interview; Rmf: resonancia magnética funcional; RPLT: Reward and Punishment Learning Test; RVIP: Rapid Visual Information Processing; SAINT: Sheffield Activity IN Time; SAS: Simpson Angus Scale; SANS: Scale for the Assessment of Negative Symptoms; SAPS: Scale for the Assessment of Positive Symptoms; SCWT: Stroop Color Word Test; SSDPS-N: Self-Statements during Public Speaking - Negative Scale; SSI: Scale for Suicidal Ideation; SSP: Spatial Span Test; SST: Stop Signal Task; STAI: State Trait Anxiety Inventory; STOP: Stop-Signal Reaction Time (SSRT) Task; SWM: Spatial Working Memory; TESS: Treatment Emergent Symptom Scale; TSST: Trier Social Stress Test; UPSA-B: University of California San Diego Performance-Based Skills Assessment, brief version; VAS: The Mood Visual Analogue Scale; VPA: Verbal Paired Associate Learning Task.

Modafinilo y síntomas negativos

Para los síntomas negativos, se encontró que el modafinilo producía mayores mejoras [48,54,59]. Otros autores, sin embargo, no encontraron diferencias entre ambos grupos [65,68].

Modafinilo y síntomas cognitivos

Respecto a los síntomas cognitivos, se ha encontrado que el modafinilo mejora el control cognitivo en quienes realizan relativamente mal tareas ejecutivas [56]. Además, se encontró que el modafinilo mejoró significativamente el aprendizaje y el procesamiento visual, aunque produjo un rendimiento más lento en la planificación [57]. También se encuentran mejoras en la prueba de Stroop y una pequeña mejora en la velocidad de procesamiento, pero no fue estadísticamente significativo [59]. Un estudio sugiere que las intervenciones combinadas de entrenamiento cognitivo con el modafinilo son factibles en la esquizofrenia y podrían usarse para aumentar los efectos de los programas de entrenamiento cognitivo [61]. Un estudio encontró que el modafinilo mejoraba estadísticamente la memoria de trabajo espacial, el uso de estrategias, el rango de memoria de dígitos inversos, los errores de discriminación y las latencias de respuesta [67]. Otro estudio proporciona evidencia de un efecto de mejora cognitiva en el cambio de conjuntos atencionales (flexibilidad cognitiva), la memoria verbal y la atención, y un menor número general de errores en la realización de las pruebas, la memoria verbal, la memoria visual y la planificación espacial [70].

Modafinilo y psicopatología

Se encontraron mayores mejoras de la psicopatología en el grupo de modafinilo [48] o el mismo grado de mejora en ambos grupos [59].

Modafinilo y funcionalidad

El tratamiento con modafinilo se asoció con una mayor tasa y grado de mejora global [65], un aumento de la actividad motora y el comportamiento volitivo [53], una mejora y estabilización general en la fatiga [54,68], y una mejora del reconocimiento de emociones, especialmente tristeza [66]. Dadas las asociaciones conocidas entre la cognición y los resultados funcionales en la esquizofrenia, es posible que el modafinilo pueda tener un efecto beneficioso significativo en el resultado funcional, la calidad de vida y el bienestar [67].

Modafinilo, y efectos secundarios y tolerabilidad

La terapia con modafinilo fue bien tolerada por los pacientes y no se observaron efectos adversos [48, 54,61,65,70], y llegó incluso a mejorar los síntomas parkinsonianos [59].

Modafinilo y cambios neurobiológicos

Algunos cambios neurobiológicos que explican estas mejoras son una mayor activación de la corteza prefrontal dorsolateral izquierda y derecha [56], y una mayor activación de la corteza cingulada anterior [69].

Ketamina y síntomas positivos

La ketamina parece producir una reducción moderada de los síntomas positivos [62,73,74] y no induce la activación de síntomas psicóticos ni disociativos [49,74].

Ketamina y síntomas negativos

Para los síntomas negativos, la ketamina produce efectos antidepresivos y antisuicidas rápidos sin eventos adversos graves [49,62,72].

Ketamina y psicopatología

Se ha encontrado que la ketamina mejora significativamente los síntomas depresivos y la ideación suicida [73], y que reduce significativamente los síntomas psicopatológicos generales [74].

Ketamina, y efectos secundarios y tolerabilidad

Ninguno de los pacientes exhibió o informó de efectos secundarios adversos que requirieran intervención médica [49,72,74], y los únicos efectos adversos que se experimentaron fueron, en algunos casos, síntomas de desrealización y náuseas [73], y sedaciones transitorias, náuseas y vómitos [62], en otros.

Ketamina y cambios neurobiológicos

Algunos cambios neurobiológicos que explican estas mejoras son el aumento de la actividad funcional en la red de modo predeterminado y la corteza orbitofrontal [72], y el aumento en los valores de ReHo en la corteza prefrontal medial, la corteza cingulada anterior y posterior, la precuña, el giro angular y la corteza orbitofrontal [74].

Tabla II. Resumen de los principales resultados.

	Síntomas positivos	Síntomas negativos	Síntomas cognitivos	Psicopatología
Cannabidiol	PANSS-P: d = 2,66 ^a PANSS-P: d = 0,81 ^b	PANSS-N: d = 2,83 ^a	SCWT-E: d = 2,3 ^c BACS: d = 6,01 ^b BACS-MS: d = 4,81 ^b BACS EF: d = 2,57 ^b	SSDPS: d = 0,62 ^d BPRS: d = 3,39 ^a PANSS-GP: d = 0,66 ^e PANSS-T: d = 0,59 ^e PANSS-T: d = 0,59 59 ^f
Modafinilo	PANSS-P: d = 0,35 ^g	PANSS-N: d = 2,63 ^h PANSS-N: d = 3,87 ⁱ SANS: d = 0,2 ^g	CANTAB-PAL: d = 0,69 ^j CANTAB-OTS: d = 0,61 ⁱ SCWT: d = 0,7 ⁱ MCCB-CS: d = 0,29 ^k Digit Span-B: d = 0,24 ^l SWN-S: d = 0,23 ^l SWN-E: d = 0,3 ^l SST-E: d = 0,3 ^l IST-L: d = 0,23 ^l IDED-E: d = 0,55 ^m Digit Span-F: d = 0,39 ^m Digit Span-B: d = 0,27 ^m NTOL-L: d = 0,71 ^m	PANSS-T: d = 4,93 ^h PANSS-T: d = 2,43 ⁱ
Ketamina	BPRS: d = 0,75 ⁿ	BNSS: d = 1,37 ⁿ CDSS: d = 0,69 ^o CDSS: d = 3,39 ^p		PANSS-GP: d = 0,83 ^o PANSS-GP: d = 0,83 ^p

BACS: composite score on the Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia; BACS-EF: BACS Executive Function; BACS-MS: BACS Motor Speed; BNSS: Brief Negative Symptom Scale; BPRS: Brief Psychiatric Rating Scale; CANTAB: Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery; CANTAB-PAL: CANTAB Paired Associate Learning; CANTAB-OTS: CANTAB One Touch Stockings; CCB-CS: MATRICS Consensus Cognitive Battery Composite Score; CDSS: Calgary Depression Scale for Schizophrenia; Digit Span-B: backwards Digit Span; Digit Span-F: forward Digit Span; IDED-E: Intra-Dimension Extra-Dimension set shifting Error; IST-L: Information Sampling Task Latency; MPANSS: Positive and Negative Syndrome Scale; NTOL-L: 'One-Touch' Tower of London Spatial planning task Latency; PANSS-N: Negative Scale PANSS; PANSS-P: Positive Scale PANSS; PANSS-PG: PANSS General Psychopathology Scale; PANSS-T: PANSS Total Scale; SANS: Scale for the Assessment of Negative Symptoms; SCWT: Stroop Color Word Test Error; SSDPS: Self-Statements during Public Speaking; SST-E: Stop Signal Task Error; SWN: Spatial Working Memory; SWN-E: SWN Error; SWN-S: SWN Strategy Use. ^aLeweke et al (2021); ^bMcGuire et al (2018); ^cHallak et al (2010); ^dAppiah-Kusi et al (2020); ^eO'Neill, Annibale et al (2021); ^fO'Neill, Wilson et al (2021); ^gFreudenreich et al (2009); ^hArbabi et al (2012); ⁱLohr et al (2013); ^jLees et al (2017); ^kMichalopoulou et al (2015); ^lScoriels et al (2012); ^mTurner et al (2006); ⁿNunes et al (2018); ^oYe et al (2019); ^pZhuo et al (2020).

Conclusiones

En general, se encontraron mayores mejoras en las personas que tomaron cannabidiol, modafinilo o ketamina como tratamiento adyuvante comparado con los que tomaron un placebo u otro tipo de fármaco distinto. Además, parece que el cannabidiol es más apropiado en casos donde predominan los síntomas positivos, la ketamina en los negativos y el modafinilo en los cognitivos.

Por otro lado, el cannabidiol parece producir las mayores mejoras en el estrés y en la escala de psicopatología general de la *Positive and Negative Syndrome Scale*; mientras que el modafinilo parece producir las mayores mejoras en los aspectos funcionales, el bienestar y la calidad de vida.

Un aspecto importante que hay que destacar es que en los estudios revisados se ha visto que las tres

sustancias estudiadas presentan un buen perfil de seguridad y tolerabilidad.

En cuanto al diagnóstico, se ha visto que el cannabidiol se ha mostrado efectivo en personas con alto riesgo de psicosis y en la mayoría de los trastornos psicóticos, es decir, esquizofrenia, trastorno psicótico breve y trastorno esquizofreniforme; el modafinilo, en pacientes con diagnóstico de esquizofrenia y trastorno esquizoafectivo; y la ketamina, en pacientes con trastorno esquizoafectivo o con una esquizofrenia con marcados síntomas negativos.

En cuanto a las limitaciones, es importante mencionar que, en general, los estudios revisados tenían un tamaño muestral pequeño, lo que podría significar que algunos de los resultados de los estudios tengan una baja calidad estadística y sean menos confiables. Debido a que los estudios realizados sobre la eficacia de estas sustancias como tratamientos adyu-

vantes en pacientes con trastornos psicóticos eran limitados, los resultados obtenidos con esta revisión deben tomarse con cautela. Por eso, no podemos generalizar los resultados encontrados a toda la población de trastornos psicóticos y debemos emplear estos resultados dentro de la historia clínica individual de cada paciente. Una mayor investigación sobre el uso de sustancias psicoactivas como tratamiento para los trastornos psicóticos posibilitaría la realización de revisiones más completas, que, a su vez, podrían favorecer las propuestas de guías de tratamiento más efectivas y con una mayor validez científica.

Con los resultados obtenidos, la posibilidad de tener una guía de actuación para los profesionales sobre el uso del cannabidiol, el modafinilo y la ketamina como tratamiento adyuvante para determinados pacientes es más factible. Sin embargo, esto no dejaría de ser una propuesta acerca de qué sustancia podría ser más efectiva según el paciente que queremos tratar. En cualquier caso, finalmente es el propio profesional el que debe decidir qué sustancia utilizar con cada paciente en caso de que sea pertinente usar alguna de ellas. Esto podría ser de utilidad para ampliar el conocimiento que los profesionales tienen de los posibles fármacos que se pueden emplear para trabajar con esta población. Los trastornos psicóticos son complejos de tratar, debido a la heterogeneidad sintomática de sus pacientes, y presenta una mayor dificultad a los profesionales establecer unas pautas de intervención pertinentes con cada paciente. El presente trabajo pretende aportar ciertas pautas de intervención con las tres sustancias estudiadas con el objetivo de ampliar el rango de alternativas farmacológicas para los profesionales que trabajan con pacientes con trastornos psicóticos. De esta forma, se podría facilitar al profesional la elección de la sustancia más indicada, logrando así crear intervenciones más individualizadas y adaptadas al paciente.

Bibliografía

- Sadock BJ, Sadock VJ. Clasificación de los trastornos en el DSM-IV-TR. En Kaplan VA, Sadock BJ, eds. Manual de bolsillo de psiquiatría clínica. Barcelona: Wolters Kluwer; 2011. p. 160-75.
- Moreno-Küstner B, Martín C, Pastor L. Prevalence of psychotic disorders and its association with methodological issues. A systematic review and meta-analyses. *PLoS One* 2018; 13: e0195687.
- Saha S, Chant D, Welham J, McGrath J. A systematic review of the prevalence of schizophrenia. *PLoS Med* 2005; 2: e141.
- Boeing L, Murray V, Pelosi A, McCabe R, Blackwood D, Wrate R. Adolescent-onset psychosis: prevalence, needs and service provision. *Br J Psychiatry* 2007; 190: 18-26.
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Psychosis and schizophrenia in adults: treatment and management London: NICE clinical guideline; 2014.
- Pringsheim T, Kelly M, Urness D, Teehan M, Ismail Z, Gardner D. Physical health and drug safety in individuals with schizophrenia. *Can J Psychiatry* 2017; 62: 673-83.
- Remington G, Addington D, Honer W, Ismail Z, Raedler T, Teehan M. Guidelines for the pharmacotherapy of schizophrenia in adults. *Can J Psychiatry* 2017; 62: 604-16.
- Dunlop J, Brandon NJ. Schizophrenia drug discovery and development in an evolving era: are new drug targets fulfilling expectations? *J Psychopharmacol* 2015; 29: 230-8.
- Maric NP, Jovicic MJ, Mihaljevic M, Miljevic C. Improving current treatments for schizophrenia. *Drug Dev Res* 2016; 77: 357-67.
- Yang A, Tsai S-J. New targets for schizophrenia treatment beyond the dopamine hypothesis. *Int J Mol Sci* 2017; 18: 1689.
- Howes OD, Montgomery AJ, Asselin M-C, Murray RM, Valli I, Tabraham P, et al. Elevated striatal dopamine function linked to prodromal signs of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2009; 66: 13-20.
- Kahn RS, Sommer IE. The neurobiology and treatment of first-episode schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2015; 20: 84-97.
- Kapur S, Mizrahi R, Li M. From dopamine to salience to psychosis--linking biology, pharmacology and phenomenology of psychosis. *Schizophr Res* 2005; 79: 59-68.
- Klein MO, Battagello DS, Cardoso AR, Hauser DN, Bittencourt JC, Correa RG. Dopamine: Functions, signaling, and association with neurological diseases. *Cell Mol Neurobiol* 2019; 39: 31-59.
- Schwartz TL, Sachdeva S, Stahl SM. Genetic data supporting the NMDA glutamate receptor hypothesis for schizophrenia. *Curr Pharm Des* 2012; 18: 1580-92.
- Stevens JR. Neuropathology of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1982; 39: 1131-9.
- Gururajan A, Manning EE, Klug M, van den Buuse M. Drugs of abuse and increased risk of psychosis development. *Aust N Z J Psychiatry* 2012; 46: 1120-35.
- Malone DT, Hill MN, Rubino T. Adolescent cannabis use and psychosis: epidemiology and neurodevelopmental models: Adolescent cannabis use and psychosis. *Br J Pharmacol* 2010; 160: 511-22.
- Zamberletti E, Rubino T, Parolaro D. The endocannabinoid system and schizophrenia: integration of evidence. *Curr Pharm Des* 2012; 18: 4980-90.
- Pacher P, Bátkai S, Kunos G. The endocannabinoid system as an emerging target of pharmacotherapy. *Pharmacol Rev* 2006; 58: 389-462.
- Gururajan A, Malone DT. Does cannabidiol have a role in the treatment of schizophrenia? *Schizophr Res* 2016; 176: 281-90.
- Bergamaschi MM, Queiroz RHC, Zuardi AW, Crippa JAS. Safety and side effects of cannabidiol, a Cannabis sativa constituent. *Curr Drug Saf* 2011; 6: 237-49.
- Pertwee RG. The diverse CB1 and CB2 receptor pharmacology of three plant cannabinoids: delta9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and delta9-tetrahydrocannabivarin: Δ9-THC, CBD and Δ9-THCV. *Br J Pharmacol* 2008; 153: 199-215.
- Bisogno T, Hanus L, De Petrocellis L, Tchilibon S, Ponde DE, Brandi I, et al. Molecular targets for cannabidiol and its synthetic analogues: effect on vanilloid VR1 receptors and on the cellular uptake and enzymatic hydrolysis of anandamide: Cannabidiol, VR1 receptors and anandamide inactivation. *Br J Pharmacol* 2001; 134: 845-52.
- De Petrocellis L, Ligresti A, Moriello AS, Allarà M, Bisogno T, Petrosino S, et al. Effects of cannabinoids and cannabinoid-enriched Cannabis extracts on TRP channels and endocannabinoid metabolic enzymes: novel pharmacology of minor plant cannabinoids. *Br J Pharmacol* 2011; 163: 1479-94.
- Iseger TA, Bossong MG. A systematic review of the antipsychotic properties of cannabidiol in humans. *Schizophr Res* 2015; 162: 153-61.
- Saletu B, Frey R, Krupka M, Anderer P, Grünberger J, Barbanoj MJ. Differential effects of the new central adrenergic agonist modafinil and d-amphetamine on sleep

- and early morning behaviour in elderly. *Arzneimittelforschung* 1989; 39: 1268-73.
28. Ferraro L, Tanganelli S, O'Connor WT, Antonelli T, Rambert F, Fuxe K. The vigilance promoting drug modafinil increases dopamine release in the rat nucleus accumbens via the involvement of a local GABAergic mechanism. *Eur J Pharmacol* 1996; 306: 33-9.
 29. Pérez de la Mora M, Aguilar-García A, Ramon-Frías T, Ramírez-Ramírez R, Méndez-Franco J, Rambert F, et al. Effects of the vigilance promoting drug modafinil on the synthesis of GABA and glutamate in slices of rat hypothalamus. *Neurosci Lett* 1999; 259: 181-5.
 30. Minzenberg M, Watrous J, Yoon JH, del Prado JN, Ursu S, Ragland JD, Carter CS. Modafinil effects on prefrontal cortex during cognitive control in schizophrenia: a pharmaco-fMRI study. *Schizophrenia Bulletin* 2009; 35: 183.
 31. Rosenthal MH, Bryant SL. Benefits of adjunct modafinil in an open-label, pilot study in patients with schizophrenia. *Clin Neuropharmacol* 2004; 27: 38-43.
 32. Saavedra-Velez C, Yusim A, Anbarasan D, Lindenmayer J-P. Modafinil as an adjunctive treatment of sedation, negative symptoms, and cognition in schizophrenia: a critical review: a critical review. *J Clin Psychiatry* 2009; 70: 104-12.
 33. Turner DC, Clark L, Pomarol-Clotet E, McKenna P, Robbins TW, Sahakian BJ. Modafinil improves cognition and attentional set shifting in patients with chronic schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 2004; 29: 1363-73.
 34. Damian MS, Gerlach A, Schmidt F, Lehmann E, Reichmann H. Modafinil for excessive daytime sleepiness in myotonic dystrophy. *Neurology* 2001; 56: 794-6.
 35. Makela EH, Miller K, Cutlip WD 2nd. Three case reports of modafinil use in treating sedation induced by antipsychotic medications. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 485-6.
 36. Menza MA, Kaufman KR, Castellanos A. Modafinil augmentation of antidepressant treatment in depression. *J Clin Psychiatry* 2000; 61: 378-81.
 37. Teitelman E. Off-label uses of modafinil. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 1341.
 38. Domino EF, Chodoff P, Corssen G. Pharmacologic effects of Ci-581, a new dissociative anesthetic, in man. *Clin Pharmacol Ther* 1965; 6: 279-91.
 39. Berman RM, Cappiello A, Anand A, Oren DA, Heninger GR, Charney DS, et al. Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. *Biol Psychiatry* 2000; 47: 351-4.
 40. Zarate CA Jr, Singh JB, Carlson PJ, Brutsche NE, Ameli R, Luckenbaugh DA, et al. A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63: 856-64.
 41. McMillan R, Muthukumaraswamy SD. The neurophysiology of ketamine: an integrative review. *Rev Neurosci* 2020; 31: 457-503.
 42. Peyrovia B, McIntyre RS, Phan L, Lui LMW, Gill H, Majeed A, et al. Registered clinical trials investigating ketamine for psychiatric disorders. *J Psychiatr Res* 2020; 127: 1-12.
 43. Beck K, Hindley G, Borgan F, Ginstet C, McCutcheon R, Brugger S, et al. Association of ketamine with psychiatric symptoms and implications for its therapeutic use and for understanding schizophrenia: A systematic review and meta-analysis: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open* 2020; 3: e204693.
 44. Lahti AC, Weiler MA, Tamara Michaelidis BA, Parwani A, Tamminga CA. Effects of ketamine in normal and schizophrenic volunteers. *Neuropsychopharmacology* 2001; 25: 455-67.
 45. Xu K, Krystal JH, Ning Y, Chen DC, He H, Wang D, et al. Preliminary analysis of positive and negative syndrome scale in ketamine-associated psychosis in comparison with schizophrenia. *J Psychiatr Res* 2015; 61: 64-72.
 46. Le TT, Di Vincenzo JD, Teopiz KM, Lee Y, Cha DS, Lui LMW, et al. Ketamine for psychotic depression: An overview of the glutamatergic system and ketamine's mechanisms associated with antidepressant and psychotomimetic effects. *Psychiatry Res* 2021; 306: 114231.
 47. Appiah-Kusi E, Petros N, Wilson R, Colizzi M, Bossong MG, Valmaggia L, et al. Effects of short-term cannabidiol treatment on response to social stress in subjects at clinical high risk of developing psychosis. *Psychopharmacology (Berl)* 2020; 237: 1121-30.
 48. Arbabi M, Bagheri M, Rezaei F, Ahmadi-Abhari S-A, Tabrizi M, Khalighi-Sigaroudi F, et al. A placebo-controlled study of the modafinil added to risperidone in chronic schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)* 2012; 220: 591-8.
 49. Bartova L, Papageorgiou K, Milenkovic I, Dold M, Weidenauer A, Willeit M, et al. Rapid antidepressant effect of S-ketamine in schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol* 2018; 28: 980-2.
 50. Bhattacharyya S, Wilson R, Appiah-Kusi E, O'Neill A, Brammer M, Perez J, et al. Effect of cannabidiol on medial temporal, midbrain, and striatal dysfunction in people at clinical high risk of psychosis: A randomized clinical trial: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 2018; 75: 1107-17.
 51. Boggs DL, Surti T, Gupta A, Gupta S, Niciu M, Pittman B, et al. The effects of cannabidiol (CBD) on cognition and symptoms in outpatients with chronic schizophrenia a randomized placebo controlled trial. *Psychopharmacology* 2018; 235: 1923-32.
 52. Davies C, Wilson R, Appiah-Kusi E, Blest-Hopley G, Brammer M, Perez J, et al. A single dose of cannabidiol modulates medial temporal and striatal function during fear processing in people at clinical high risk for psychosis. *Transl Psychiatry* 2020; 10: 311.
 53. Farrow TFD, Hunter MD, Haque R, Spence SA. Modafinil and unconstrained motor activity in schizophrenia: double-blind crossover placebo-controlled trial. *Br J Psychiatry* 2006; 189: 461-2.
 54. Freudenreich O, Henderson DC, Macklin EA, Evins AE, Fan X, Cather C, et al. Modafinil for clozapine-treated schizophrenia patients: a double-blind, placebo-controlled pilot trial. *J Clin Psychiatry* 2009; 70: 1674-80.
 55. Hallak JEC, Machado-de-Sousa JP, Crippa JAS, Sanches RF, Trzesniak C, Chaves C, et al. Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia em Medicina Translacional (INCT-TM): abordagens metodológicas. *Rev Bras Psiquiatr* 2010; 32: 56-61.
 56. Hunter MD, Ganesan V, Wilkinson ID, Spence SA. Impact of modafinil on prefrontal executive function in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 2184-6.
 57. Lees J, Michalopoulou PG, Lewis SW, Preston S, Bamford C, Collier T, et al. Modafinil and cognitive enhancement in schizophrenia and healthy volunteers: the effects of test battery in a randomised controlled trial. *Psychol Med* 2017; 47: 2358-68.
 58. Leweke FM, Piomelli D, Pahlisch F, Muhl D, Gerth CW, Hoyer C, et al. Cannabidiol enhances anandamide signaling and alleviates psychotic symptoms of schizophrenia. *Transl Psychiatry* 2012; 2: e94.
 59. Lohr JB, Liu L, Caligiuri MP, Kash TP, May TA, Murphy JD, et al. Modafinil improves antipsychotic-induced parkinsonism but not excessive daytime sleepiness, psychiatric symptoms or cognition in schizophrenia and schizoaffective disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Schizophr Res* 2013; 150: 289-96.
 60. McGuire P, Robson P, Cubala WJ, Vasile D, Morrison PD, Barron R, et al. Cannabidiol (CBD) as an adjunctive therapy in schizophrenia: A multicenter randomized controlled trial. *Am J Psychiatry* 2018; 175: 225-31.
 61. Michalopoulou PG, Lewis SW, Drake RJ, Reichenberg A, Emsley R, Kalpakidou AK, et al. Modafinil combined with cognitive training: pharmacological augmentation of cognitive training in schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol* 2015; 25: 1178-89.
 62. Nunes MV, Adelino MPM, Ajuh E, Quarantini LC, Lacerda ALT. Efficacy of esketamine in the treatment of negative symptoms in schizophrenia – A case series. *Schizophr Res* 2018; 202: 394-6.
 63. O'Neill A, Annibale L, Blest-Hopley G, Wilson R, Giampietro

- V, Bhattacharyya S. Cannabidiol modulation of hippocampal glutamate in early psychosis. *J Psychopharmacol* 2021; 35: 814-22.
64. O'Neill A, Wilson R, Blest-Hopley G, Annibale L, Colizzi M, Brammer M, et al. Normalization of mediotemporal and prefrontal activity, and mediotemporal-striatal connectivity, may underlie antipsychotic effects of cannabidiol in psychosis. *Psychol Med* 2021; 51: 596-606.
 65. Pierre JM, Peloian JH, Wirshing DA, Wirshing WC, Marder SR. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of modafinil for negative symptoms in schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2007; 68: 705-10.
 66. Scoriels L, Barnett JH, Murray GK, Cherukuru S, Fielding M, Cheng F, et al. Effects of modafinil on emotional processing in first episode psychosis. *Biol Psychiatry* 2011; 69: 457-64.
 67. Scoriels L, Barnett JH, Soma PK, Sahakian BJ, Jones PB. Effects of modafinil on cognitive functions in first episode psychosis. *Psychopharmacology* 2012; 220: 249-58.
 68. Sevy S, Rosenthal MH, Alvir J, Meyer S, Visweswaraiiah H, Gunduz-Bruce H, et al. Double-blind, placebo-controlled study of modafinil for fatigue and cognition in schizophrenia patients treated with psychotropic medications. *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 839-43.
 69. Spence SA, Green RD, Wilkinson ID, Hunter MD. Modafinil modulates anterior cingulate function in chronic schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2005; 187: 55-61.
 70. Turner DC, Sahakian BJ. Analysis of the cognitive enhancing effects of modafinil in schizophrenia. *Prog Neurother Neuropsychopharmacol* 2006; 1: 133-47.
 71. Wilson R, Bossong MG, Appiah-Kusi E, Petros N, Brammer M, Perez J, et al. Cannabidiol attenuates insular dysfunction during motivational salience processing in subjects at clinical high risk for psychosis. *Transl Psychiatry* 2019; 9: 203.
 72. Ye J, Lin X, Jiang D, Chen M, Zhang Y, Tian H, et al. Adjunct ketamine treatment effects on treatment-resistant depressive symptoms in chronic treatment-resistant schizophrenia patients are short-term and disassociated from regional homogeneity changes in key brain regions - a pilot study. *Psych. Clin Psychopharmacol* 2019; 29: 907-15.
 73. Zarrinnegar P, Kothari J, Cheng K. Successful use of ketamine for the treatment of psychotic depression in a teenager. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2019; 29: 472-3.
 74. Zhuo C, Lin X, Tian H, Liu S, Bian H, Chen C. Adjunct ketamine treatment of depression in treatment-resistant schizophrenia patients is unsatisfactory in pilot and secondary follow-up studies. *Brain Behav* 2020; 10: e01600.

Use of psychoactive substances as a treatment for psychosis

Introduction. Psychotic disorders are considered chronic mental health issues. Although it has been demonstrated that these disorders can present with a wide range of symptoms, pharmacological treatment is based on the use of typical and atypical antipsychotics, whose main mechanism of action is dopaminergic blockade, limiting their effect to the improvement of positive symptoms, without improving the rest of the symptoms and giving rise to a large number of serious adverse effects. For this reason, new therapeutic targets other than the dopaminergic system are being studied. The main objective of this review is to test whether these psychoactive substances used in clinical practice could provide additional benefits as an adjunctive treatment for people with psychotic disorders.

Development. For this systematic review, a literature search was conducted in the databases PsycINFO, Medline, Psycodoc, PubMed and Google Scholar. Altogether 28 articles were included in the review. One of the main findings is that cannabidiol is more effective for improving positive symptoms and psychopathology; modafinil, for cognitive symptoms, motor and emotional functioning and quality of life; and ketamine, for negative symptoms. In addition, all the substances showed a good tolerability and safety profile, especially in comparison to antipsychotics.

Conclusion. The results obtained open up the possibility of having a guideline for clinicians/health professionals on the use of cannabidiol, modafinil and ketamine as adjunctive treatment for patients with psychotic conditions.

Key words. Cannabidiol (CBD). Ketamine. Modafinil. Psychoactive substance. Psychotic disorder. Schizophrenia.