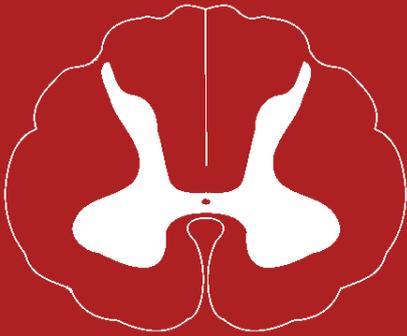


Efectos de la neurorrehabilitación en la neuroplasticidad de pacientes con esquizofrenia: revisión documental.



Effects of neurorehabilitation in neuroplasticity of patients diagnosed with schizophrenia.

Leidy Johanna Martínez | Stephanie Urrego Correa

RESUMEN

La esquizofrenia es la enfermedad de origen neuropsicológico que en la actualidad tiene una mayor prevalencia e impacto socioeconómico en el mundo. Por su alta incidencia, su curso clínico progresivo y sus requerimientos asistenciales constituyen un problema que desde el área de fisioterapia en neurorrehabilitación es de gran importancia. Es por ello que surge la necesidad de realizar estudios que determinen los efectos de la neurorrehabilitación en la plasticidad cerebral de este tipo de pacientes. Objetivo: Identificar los efectos de la neurorrehabilitación en procesos de plasticidad cerebral en pacientes diagnosticados de esquizofrenia.

Método: La investigación incluyó cuarenta y nueve artículos que fueron seleccionados de las bases de datos de (Pubmed, Ebsco, Pedro y Scielo). Se tuvo en cuenta que no superaran los 8 años de antigüedad de publicación, y que todos tuviesen como objetivo principal de estudio observar los cambios neuroplásticos en pacientes con esquizofrenia y el estudio del nivel de calidad de vida de estos pacientes.

Resultados: Existen varias estrategias que demuestran procesos de plasticidad, sin embargo la terapia cognitiva $P < 0,01$, terapia computarizada $p < 0,05$, y el ejercicio físico $p < 0,01$ con un nivel de significancia entre $p < 0,01$ y $p < 0,05$ son las que mayor impacto tienen a nivel cerebral.

Conclusión: La neuroplasticidad favorecida por la neurorrehabilitación podría permitir al paciente diagnosticado de esquizofrenia recuperar algunas funciones perdidas, que de una u otra forma generan una barrera a la hora de desenvolverse en la sociedad o desempeñar su rol ya sea social, familiar o laboral.

Palabras clave: neurorrehabilitación, neuroplasticidad, esquizofrenia.

Recibido: 11 enero 2018
Aceptado: 29 marzo 2019
Publicado: 1 mayo 2019

ABSTRACT

Schizophrenia is the disease of neuropsychological origin that currently has a higher prevalence and socioeconomic impact in the world. Due to its high incidence, its progressive clinical course and its care requirements constitute a problem that from the area of physiotherapy in neurorehabilitation is of great importance. That is why the need arises to perform studies that determine the effects of neurorehabilitation on the cerebral plasticity of this type of patients. Objective: To identify the effects of neurorehabilitation in cerebral plasticity processes in patients diagnosed with schizophrenia. Method: The research included forty-nine articles that were selected from the databases of (Pubmed, Ebsco, Pedro and Scielo). It was taken into account that they did not exceed 8 years of publication, and that all had as main study objective to observe the neuroplastic changes in patients with schizophrenia and the study of the level of quality of life of these patients. Results: There are several strategies that demonstrate plasticity processes, however cognitive therapy $P < 0.01$, computerized therapy $p < 0.05$, and physical exercise $p < 0.01$ with a level of significance between $p < 0.01$ and $p < 0.05$ are the ones that have the greatest impact at the brain level. Conclusion: The neuroplasticity favored by neurorehabilitation could allow patients diagnosed with schizophrenia to recover some lost functions, which in one way or another generate a barrier when working in society or perform their role whether social, family or work.

Keywords: neurorehabilitation, neuroplasticity, schizofrenia.

INTRODUCCIÓN

La problemática inicial que nos llevó a generar la pregunta de investigación "¿Cuáles son los efectos de la neurorrehabilitación en la neuroplasticidad de pacientes con esquizofrenia?" fue la demanda en el área de la neurorrehabilitación de pacientes con esquizofrenia que ha ido aumentando a lo largo de los años.

La neurorrehabilitación en Fisioterapia busca brindar a los pacientes con alteración neurológica una mejor calidad de vida, funda-

mentando su quehacer en la neuroplasticidad a nivel del sistema nervioso, entendiendo este proceso como la capacidad del tejido neuronal de organizar y reorganizar, asimilar y modificar mecanismos implicados en la comunicación intracelular; adaptando los procesos patológicos y de la normalidad según las demandas del entorno (Bayona y e tal, 2011). Además, en la esquizofrenia que es uno de los trastornos más graves dentro de la patología psiquiátrica es de vital importancia reintegrar a estos sujetos de la mejor manera posible a un ambiente biopsicosocial adecuado.

Encontramos que dentro de la esquizofrenia existen diferentes estrategias de neurorrehabilitación, cuyo fin es mejorar la calidad de vida. Brindar una intervención temprana permitirá generar un refuerzo frecuente y abordar las barreras que limitan la participación y la adherencia de los pacientes a los tratamientos. Con estas estrategias influimos en las alteraciones dentro de la atención, el pensamiento, el lenguaje y la memoria. Dicho lo anterior, la pregunta de investigación planteada es: ¿Cuáles son los efectos de la neurorrehabilitación en la neuroplasticidad de pacientes con esquizofrenia?

La esquizofrenia es un trastorno psiquiátrico de origen multicausal, el cual afecta al individuo directamente en la relación social pues involucra una alteración global que afecta la forma de conectarse con el contexto desde la percepción, el contenido del pensamiento, la afectividad y el comportamiento generando un aspecto negativo en la calidad de vida, la salud mental y física. A partir de ello, es significativo resaltar la importancia de la neuroplasticidad en los trastornos mentales, pues el sistema nervioso evoluciona por medio de la reorganización y adaptación de éste a estímulos recibidos en condiciones normales y patológicas permitiendo minimizar los efectos de las alteraciones estructurales y funcionales independientemente de la causa, además de esto permite incorporar nuevas experiencias que harán que el individuo mejore su funcionalidad en cuestión de calidad de vida, facilite el afrontamiento a las situaciones que se presenten día a día.

METODOLOGÍA

El objetivo principal de este estudio fue identificar los efectos de la neurorrehabilitación en procesos de plasticidad cerebral en pacientes

diagnosticados con esquizofrenia. Se diseñó una matriz documental, la cual permitió ordenar e identificar las características principales de los artículos consultados y delimitar estrategias de intervención desde el área de neurorrehabilitación que permita abordar a este tipo de población.

Criterios de inclusión: artículos científico, publicados en los últimos 8 años que vinculasen evaluaciones en pacientes con diagnóstico definido. Los artículos debían evidenciar los efectos de la neuroplasticidad en los procesos de rehabilitación de la esquizofrenia: Posterior a la lectura de resúmenes, títulos y artículos, se seleccionaron 49 artículos, los cuales fueron incluidos en la matriz, con el fin de organizar la información recopilada de los artículos seleccionados. Los criterios de inclusión son el tipo de población seleccionada, se trata de pacientes con esquizofrenia diagnosticada, hospitalizados e institucionalizados, hombres y mujeres sin discriminación por raza, estrato socioeconómico. Los estudios seleccionados fueron 16 estudios descriptivos, 11 ensayos clínicos controlados aleatorizados, 10 revisiones sistemáticas, 9 ensayos clínicos aleatorizados, 5 meta análisis.

RESULTADOS

Los 46 artículos corresponden al periodo 2009-2017 y a publicaciones realizadas en Estados Unidos (15 artículos), Reino Unido (7 artículos), España (6 artículos), Alemania (4 artículos) e Italia (3 artículos). Pacientes dentro del rango de edad que abarca desde los 40 a los 90 años. 16 fueron estudios descriptivos, 11 fueron ensayos clínicos controlados aleatorizados, 10 fueron revisiones sistemáticas, 9 fueron ensayos clínicos aleatorizados, 5 fueron meta análisis. Se encontró que se usaron estrategias de abordaje tales como terapia cognitiva, terapia computarizada y ejercicio físico entre otras. Para mejorar y aumentar los procesos de neuroplasticidad en pacientes con esquizofrenia se pueden utilizar diferentes intervenciones como lo son terapia cognitiva $P < 0.01$, terapia computarizada $p < 0.05$, ejercicio físico $p < 0.01$ con un nivel de significancia entre $p < 0.01$ y $p < 0.05$ (Sacks et al., 2013). (Kimhy et al., 2015); En conclusión, es importante dar a conocer como desde la fisioterapia, el ejercicio físico servirá como una herramienta útil al momento de intervenir a los pacientes con esquizofrenia. Dada la revisión y análisis de la información, se evidencia la

existencia de gran variedad de protocolos de intervención en el campo de la neurorehabilitación, encontrando que estos tienen gran aceptabilidad y son de gran utilidad a la hora de observar cambios significativos en la condición de salud de pacientes diagnosticados con esquizofrenia, determinando un aumento en la calidad de vida, la tolerancia al ejercicio y la plasticidad cerebral. En la terapia cognitiva se utilizaron tres tests específicos: la prueba U de Mann Whitney para la evaluación inicial y final, Wisconsin Card Sorting Test para evaluar el funcionamiento ejecutivo y WCST (test trastorno de la personalidad). Se realizó entrenamiento de la función ejecutiva en dos sesiones. La primera parte consistió en enseñar al paciente sobre las funciones ejecutivas y estrategias que pueden utilizarse para compensar el déficit en esta área. En la segunda parte se ofrece una selección de proyectos para que el paciente realice un plan y lo ejecute usando las estrategias enseñadas en la primera parte. Se encontró que el rendimiento mejoró varias medidas de WCST después de la rehabilitación de la función ejecutiva, se cometió menos número de errores no perseverantes (Z Puntuación = 2.61, $p < 0.01$) y pudieron completar más cantidad de categorías (Puntuación $Z = 2.35$). Hubo disminución en el número de errores porcentuales (Puntuación $Z = 1.98$, $p < 0.01$), errores perseverantes (Puntuación $Z = 1.98$) y aumento de la conceptualización respuestas de nivel (valor $U = 3.50$, Puntuación $Z = 1.88$) que enfatizan la mejora en la planificación. Es relevante dicha intervención puesto que demuestra que existe mejoría al realizar la terapia cognitiva en cuanto a las capacidades cerebrales, lo que permite a la persona con esquizofrenia mantener un aprendizaje motor óptimo y constante.

Por otra parte desde la terapia computarizada, fueron evaluados con medidas recomendadas por MATRICS de neurocognición y cognición social, más una medida de la memoria fuente autorreferencial antes y después de la capacitación computarizada; se realizaron 50 horas de ejercicios computarizados que colocan demandas implícitas y crecientes en la percepción auditiva, más 12 horas de entrenamiento computarizado en identificación de emociones, percepción social y tareas de teoría de la mente, con esta intervención se demostraron mejoras significativas en múltiples medidas de neurocognición,

además se mostraron avances significativos en las medidas de la cognición social, incluidas las emociones perceptivas de MSCEIT, emociones gerenciales de MSCEIT, y la memoria fuente autorreferencial, más una disminución significativa en los síntomas positivos. $p > 0.05$. La terapia computarizada es una intervención fundamental pues genera ganancias neurocognitivas básicas y de igual forma en las funciones cruciales, permitiéndole a la persona con esquizofrenia mejorar su calidad de vida y contribuir a mantener un adecuado rol en la sociedad sin traer consecuencias o problemas en su contexto. Respecto al ejercicio físico en personas con esquizofrenia, se realizaron una serie de pruebas: prueba de esfuerzo cardiopulmonar; telemetría continua mediante software, batería cognitiva de consenso de MATRICS, escalas para la evaluación de síntomas positivos y negativos (SAPS / SANS). Los pacientes se sometieron a un programa de entrenamiento de 12 semanas, 3 sesiones / semana, 1 hora de ejercicio físico informado por el Colegio Americano de Medicina Deportiva y lineamientos federales, que recomiendan 150 min de ejercicio físico de intensidad moderada por semana. El ejercicio físico de intensidad moderada implica actividades que gastan 3.0-5.9 veces la energía gastada en reposo y se definen como actividades en las que el participante puede hablar mientras participa en la actividad. Las sesiones entrenamiento aeróbico (AE) fueron dirigidas por un entrenador. Se inicia con un período de calentamiento dirigido por un instructor de 10 minutos, seguido por un entrenamiento aeróbico de 45 minutos usando el equipo y terminó con un enfriamiento de 5 min. El equipo AE incluía dos sistemas de videojuegos de juego activo (Xbox 360 Kinect, Microsoft) con software de ejercicio para todo el cuerpo (Your Shape Fitness Evolved 2012, Ubisoft), dos máquinas para correr; una bicicleta estacionaria y una máquina elíptica. El formador estuvo presente durante las sesiones de AE para obtener orientación y apoyo, junto con un asistente de investigación que recopiló datos de comportamiento relacionados con AE. Con el ejercicio físico, además de trabajar capacidades condicionales y coordinativas se ha determinado que es eficaz para mejorar la neurocognición general. Esto se debe a que se produce una regulación al alza de BDNF. Los estudios demuestran que es una intervención segura, no estigmatizante y sin efecto secundario.

DISCUSIÓN

En esta investigación se seleccionaron 49 artículos en los cuales se evidenció principalmente los efectos de la neurorehabilitación en pacientes diagnosticados con esquizofrenia, con el propósito de determinar los efectos de ésta sobre la neuroplasticidad: Se encontró que la terapia cognitiva, la terapia computarizada y el ejercicio físico son las principales intervenciones significativas que mejoran en cierta medida los síntomas de esta patología, con un nivel de significancia entre $p < 0.01$ y $p < 0.05$. (Kimhy et al., 2015; Sacks et al., 2013). Los resultados nos permiten tener una base sólida de intervenciones futuras en salud mental.

Las investigaciones demuestran que la neuroplasticidad está basada en producción, diferencia y conservación de neuronas nuevas donde algunas de éstas no son funcionales y se considera que son procesos plásticos, regulados a través de la experiencia. Además de esto indican la importancia de la neurogénesis, puesto que persiste en el adulto en determinadas regiones cerebrales como el hipocampo, la zona periventricular y la mucosa olfatoria siendo estructuras importantes dado su compromiso en la esquizofrenia (Vieba y Escudero, 2014). Fisher y cols decidieron investigar la memoria verbal encontrando como resultado que la memoria de trabajo verbal y el aprendizaje verbal mostraron una mejora confiable y significativa en el rendimiento psicofísico auditivo; esta mejora se correlacionó significativamente con las ganancias en la memoria de trabajo verbal y la cognición global mediante el entrenamiento intensivo en los procesos auditivos tempranos y el aprendizaje auditivo-verbal resulta en ganancias sustanciales en los procesos cognitivos verbales relevantes para el funcionamiento psicosocial en la esquizofrenia. Más tarde, estos mismos autores (Fisher, Holland, Subramaniam, & Vinogradov, 2010) tras usar un enfoque innovador de entrenamiento cognitivo basado en neuroplasticidad suficiente para impulsar mejoras en el aprendizaje verbal, memoria y control cognitivo que duraban 6 meses después de la intervención, pero una mayor "dosis" y más entrenamiento de "amplio espectro" pueden ser necesario para impulsar ganancias perdurables en la velocidad de procesamiento y la cognición global. La mejora cognitiva inducida por la capacitación se relaciona con un mejor funcionamiento a los 6 meses. Estos datos sugieren que dosis más altas y "más amplias" de entrenamiento cognitivo

pueden conferir la mayor cantidad de beneficios para los pacientes con esquizofrenia. Por otro lado (Ramsay, Nienow, Marggraf, & MacDonald, 2017) en su investigación demostraron que los pacientes con esquizofrenia han mostrado mejoras cognitivas después de la recuperación cognitiva, pero los cambios neuroplásticos que respaldan estos procesos no se comprenden completamente, aun así después de realizar su investigación se dieron cuenta del aumento de la activación prefrontal lateral izquierda durante una tarea de memoria de trabajo en pacientes con esquizofrenia, lo que sugiere que puede ser un objetivo neuronal importante para este tipo de intervenciones.

CONCLUSIONES

Existen varias publicaciones sobre la neuroplasticidad en esquizofrenia, aunque cabe resaltar que se encontraron solo artículos que trataban de la esquizofrenia de una forma general, sin tener en cuenta las diferencias en las presentaciones clínicas. La mayoría de las publicaciones son realizadas por países europeos.

La neuroplasticidad es esencial para el concepto de neurorehabilitación, ya que por medio de ésta se puede llegar a generar nuevas conexiones neuronales, permitiéndole al ser humano recuperar algunas funciones perdidas. En el caso de la esquizofrenia estas funciones alteradas generan una barrera a la hora de desenvolverse en la sociedad o desempeñar el rol ya sea social, familiar o laboral. Es importante poner en marcha programas de ejercicio terapéutico y programas de neurorehabilitación y estudiar los efectos que causan en las personas con esquizofrenia.

REFERENCIAS

- Andrade e Silva, B., Cassilhas, R. C., Attux, C., Cordeiro, Q., Gadelha, A. L., Telles, B. A., ... Mello, M.T. de. (2015). A 20-week program of resistance or concurrent exercise improves symptoms of schizophrenia: results of a blind, randomized controlled trial. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 37(4), 271-279. <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2014-1595>
- Bayona, E., Prieto, J., Sarmiento, F. (2011). Neuroplasticidad, Neuromodulación y Neurorehabilitación: Tres conceptos distintos y un solo fin verdadero. *Salud Uninorte*, 27(4), 95-107.
- Broderick, J., Knowles, A., Chadwick, J., & Vancampfort, D. (2015). Yoga Versus Standard Care for Schizophrenia. En *The Cochrane Collaboration* (Ed.), *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010554.pub2>
- Burton, C. Z., & Twamley, E. W. (2015). Neurocognitive insight, treatment utilization, and cognitive training outcomes in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 161(2-3), 399-402. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2014.12.002>
- Campos, C., Rocha, N. B., Lattari, E., Nardi, A. E., & Machado, S. (2017). Exercise Induced Neuroplasticity to Enhance Therapeutic Outcomes of Cognitive Remediation in Schizophrenia: Analyzing the Role of Brain derived Neurotrophic Factor. *CNS & Neurological Disorders - Drug Targets*, 16(6). <https://doi.org/10.2174/1871527315666161223142918>
- Dauwan, M., Begemann, M. J. H., Heringa, S. M., & Sommer, I. E. (2016). Exercise Improves Clinical Symptoms, Quality of Life, Global Functioning, and Depression in Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Schizophrenia Bulletin*, 42(3), 588-599. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbv164>
- Eichner, C., & Berna, F. (2016). Acceptance and Efficacy of Metacognitive Training (MCT) on Positive Symptoms and Delusions in Patients With Schizophrenia: A Meta-analysis Taking Into Account Important Moderators. *Schizophrenia Bulletin*, 42(4), 952-962. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbv225>
- Engh, J. A., Andersen, E., Holmen, T. L., Martinsen, E. W., Mordal, J., Morken, G., & Egeland, J. (2015). Effects of high-intensity aerobic exercise on psychotic symptoms and neurocognition in outpatients with schizophrenia: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*, 16(1). <https://doi.org/10.1186/s13063-015-1094-2>
- Farreny, A., Aguado, J., Ochoa, S., Huertaramos, E., Marsà, F., López-Carrilero, R., ... Usall, J. (2012). REPLYFLEC cognitive remediation group training in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 142(1-3), 137-144. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2012.08.035>
- Firth, J., Cotter, J., Elliott, R., French, P., & Yung, A. R. (2015). A systematic review and meta-analysis of exercise interventions in schizophrenia patients. *Psychological Medicine*, 45(07), 1343-1361. <https://doi.org/10.1017/S0033291714003110>
- Firth, J., Stubbs, B., Rosenbaum, S., Vancampfort, D., Malchow, B., Schuch, F., ... Yung, A. R. (2016). Aerobic Exercise Improves Cognitive Functioning in People With Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Schizophrenia Bulletin*, 42(3), 588-599. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbv164>
- Fisher, M., Holland, C., Merzenich, M. M., & Vinogradov, S. (2009). Using Neuroplasticity-Based Auditory Training to Improve Verbal Memory in Schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 166(7), 805-811. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2009.08050757>
- Fisher, M., Holland, C., Subramaniam, K., & Vinogradov, S. (2010). Neuroplasticity-Based Cognitive Training in Schizophrenia: An Interim Report on the Effects 6 Months Later. *Schizophrenia Bulletin*, 36(4), 869-879. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbn170>
- Gomar, J. J., Valls, E., Radua, J., Mareca, C., Tristany, J., del Olmo, F., ... the Cognitive Rehabilitation Study Group. (2015). A Multisite, Randomized Controlled Clinical Trial of Computerized Cognitive Remediation Therapy for Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 41(6), 1387-1396. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbv059>
- Gomez, A. (2014). RESULTADOS DE UN TRATAMIENTO GRUPAL EN PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE ESQUIZOFRENIA PARANOIDE SOBRE LA CALIDAD DE VIDA Y EL ESTADO SINTOMÁTICO.
- Grant, N., Lawrence, M., Preti, A., Wykes, T., & Cella, M. (2017). Social cognition interventions for people with schizophrenia: a systematic review focussing on methodological quality and intervention modality. *Clinical Psychology Review*, 56, 55-64. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2017.06.001>
- Guo, Z.-H., Li, Z.-J., Ma, Y., Sun, J., Guo, J.-H., Li, W.-X., ... Kingdon, D. (2017). Brief cognitive-behavioural therapy for patients in the community with schizophrenia: randomised controlled trial in Beijing, China. *The British Journal of Psychiatry*, 210(3), 223-229. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.116.183285>
- Hasan, A., Strube, W., Palm, U., & Wobrock, T. (2016). Repetitive Noninvasive Brain Stimulation to Modulate Cognitive Functions in Schizophrenia: A Systematic Review of Primary and Secondary Outcomes. *Schizophrenia Bulletin*, 42(suppl 1), S95-S109. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbv158>
- Kantrowitz, J. T., Epstein, M. L., Beggel, O., Rohrig, S., Lehrfeld, J. M., Revheim, N., ... Javitt, D. C. (2016). Neurophysiological mechanisms of cortical plasticity impairments in schizophrenia and modulation by the NMDA receptor agonist D-serine. *Brain*, 139(12), 3281-3295. <https://doi.org/10.1093/brain/aww262>
- Kimhy, D., Vakhrusheva, J., Bartels, M. N., Armstrong, H. F., Ballon, J. S., Khan, S., ... Sloan, R. P. (2015). The Impact of Aerobic

- Exercise on Brain-Derived Neurotrophic Factor and Neurocognition in Individuals With Schizophrenia: A Single-Blind, Randomized Clinical Trial. *Schizophrenia Bulletin*, 41(4), 859-868. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbv022>
21. Kurtz, M. M., Bronfeld, M., & Rose, J. (2012). Cognitive and social cognitive predictors of change in objective versus subjective quality-of-life in rehabilitation for schizophrenia. *Psychiatry Research*, 200(2-3), 102-107. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2012.06.025>
 22. Laia, M., Amador, J., & Villegas, F. (2016). Intervenciones en cognición social para personas con esquizofrenia: evidencias y recomendaciones para la práctica clínica.
 23. Lincoln, T. M., Ziegler, M., Mehl, S., Kesting, M.-L., Lüllmann, E., Westermann, S., & Rief, W. (2012). Moving from efficacy to effectiveness in cognitive behavioral therapy for psychosis: A randomized clinical practice trial. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 80(4), 674-686. <https://doi.org/10.1037/a0028665>
 24. Loubat O, M., Gárate M, R., & Cuturrufo A, N. (2016). La rehabilitación cognitiva para pacientes con esquizofrenia de larga data: un desafío para los equipos de salud. *Revista Chilena de Neuro-Psiquiatría*, 54(4), 299-308. <https://doi.org/10.4067/S0717-92272016000400005>
 25. Morales, D, M., D. (2016). El valor de los apoyos para el bienestar subjetivo.
 26. Morin, L., & Franck, N. (2017). Rehabilitation Interventions to Promote Recovery from Schizophrenia: A Systematic Review. *Frontiers in Psychiatry*, 8. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2017.00100>
 27. Murthy, N.V., Mahncke, H., Wexler, B. E., Maruff, P., Inamdar, A., Zucchetto, M., ... Alexander, R. (2012). Computerized cognitive remediation training for schizophrenia: An open label, multi-site, multinational methodology study. *Schizophrenia Research*, 139(1-3), 87-91. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2012.01.042>
 28. Nahum, M., Fisher, M., Loewy, R., Poelke, G., Ventura, J., Nuechterlein, K. H., ... Vinogradov, S. (2014). A novel, online social cognitive training program for young adults with schizophrenia: A pilot study. *Schizophrenia Research: Cognition*, 1(1), e11-e19. <https://doi.org/10.1016/j.scog.2014.01.003>
 29. Oertel-Knöchel, V., Mehler, P., Thiel, C., Steinbrecher, K., Malchow, B., Tesky, V., ... Hänsel, F. (2014). Effects of aerobic exercise on cognitive performance and individual psychopathology in depressive and schizophrenia patients. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 264(7), 589-604. <https://doi.org/10.1007/s00406-014-0485-9>
 30. Orfanos, S., Banks, C., & Priebe, S. (2015). Are Group Psychotherapeutic Treatments Effective for Patients with Schizophrenia? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 84(4), 241-249. <https://doi.org/10.1159/000377705>
 31. Pajonk, F.-G., Wobrock, T., Gruber, O., Scherk, H., Berner, D., Kaizl, I., ... Falkai, P. (2010). Hippocampal Plasticity in Response to Exercise in Schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 67(2), 133. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2009.193>
 32. Pearsall, R., Smith, D. J., Pelosi, A., & Geddes, J. (2014). Exercise therapy in adults with serious mental illness: a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry*, 14(1). <https://doi.org/10.1186/1471-244X-14-117>
 33. Peña, J., Sánchez, P., Elizagárate, E., Ibarretxe-Bilbao, N., Ezcurra, J., Caballero, L., ... Ojeda, N. (2015). Recuperación Clínica Pero No Cognitiva En Esquizofrenia A Traves De La Experiencia Del Cine De Ficción. *Schizophrenia Research: Cognition*, 2(4), 214-219. <https://doi.org/10.1016/j.scog.2015.06.001>
 34. Popov, T. G., Carolus, A., Schubring, D., Popova, P., Miller, G. A., & Rockstroh, B. S. (2015). Targeted training modifies oscillatory brain activity in schizophrenia patients. *NeuroImage: Clinical*, 7, 807-814. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2015.03.010>
 35. Ramsay, I. S., Nienow, T. M., Marggraf, M. P., & MacDonald, A. W. (2017). Neuroplastic changes in patients with schizophrenia undergoing cognitive remediation: triple-blind trial. *The British Journal of Psychiatry*, 210(3), 216-222. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.115.171496>
 36. Rodríguez, L., & Blanco, G. (2015). Eficacia de la rehabilitación cognitiva de la atención, funciones ejecutivas y memoria operativa en los trastornos psicóticos. *Revisión sistemática*.
 37. Sacks, S., Fisher, M., Garrett, C., Alexander, P., Holland, C., Rose, D., ... Vinogradov, S. (2013). Combining Computerized Social Cognitive Training with Neuroplasticity-Based Auditory Training in Schizophrenia. *Clinical Schizophrenia & Related Psychoses*, 7(2), 78-86A. <https://doi.org/10.3371/CSRP.SAFI.012513>
 38. Scheewe, T.W., Backx, F. J. G., Takken, T., Jörg, F., van Strater, A. C. P., Kroes, A. G., ... Cahn, W. (2013). Exercise therapy improves mental and physical health in schizophrenia: a randomised controlled trial. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 127(6), 464-473. <https://doi.org/10.1111/acps.12029>
 39. Schulz, M., Gray, R., Spiekermann, A., Abderhalden, C., Behrens, J., & Driessen, M. (2013). Adherence therapy following an acute episode of schizophrenia: A multi-centre randomised controlled trial. *Schizophrenia Research*, 146(1-3), 59-63. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.01.028>
 40. Svatkova, A., Mandl, R. C. W., Scheewe, T.W., Cahn, W., Kahn, R. S., & Hulshoff Pol, H. E. (2015). Physical Exercise Keeps the Brain Connected: Biking Increases White Matter Integrity in Patients With Schizophrenia and Healthy Controls. *Schizophrenia Bulletin*, 41(4), 869-878. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbv033>
 41. Tseng, P.-T., Chen, Y.-W., Lin, P.-Y., Tu, K.-Y., Wang, H.-Y., Cheng, Y.-S., ... Wu, C.-K. (2016). Significant treatment effect of adjunct music therapy to standard treatment on the positive, negative, and mood symptoms of schizophrenic patients: a meta-analysis. *BMC Psychiatry*, 16(1). <https://doi.org/10.1186/s12888-016-0718-8>
 42. Vancampfort, D., Probst, M., Helvik Skjaerven, L., Catalan-Matamoros, D., Lundvik-Gyllensten, A., Gomez-Conesa, A., ... De Hert, M. (2012). Systematic Review of the Benefits of Physical Therapy Within a Multidisciplinary Care Approach for People With Schizophrenia. *Physical Therapy*, 92(1), 11-23. <https://doi.org/10.2522/ptj.20110218>
 43. Vita, A., De Peri, L., Barlati, S., Cacciani, P., Cisima, M., Deste, G., ... Sacchetti, E. (2011). Psychopathologic, neuropsychological and functional outcome measures during cognitive rehabilitation in schizophrenia: A prospective controlled study in a real-world setting. *European Psychiatry*, 26(5), 276-283. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2010.03.008>
 44. Vita, A., De Peri, L., Barlati, S., Cacciani, P., Deste, G., Poli, R., ... Sacchetti, E. (2011). Effectiveness of different modalities of cognitive remediation on symptomatological, neuropsychological, and functional outcome domains in schizophrenia: A prospective study in a real-world setting. *Schizophrenia Research*, 133(1-3), 223-231. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2011.08.010>
 45. Vita, A., Deste, G., De Peri, L., Barlati, S., Poli, R., Cesana, B. M., & Sacchetti, E. (2013). Predictors of cognitive and functional improvement and normalization after cognitive remediation in patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 150(1), 51-57. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.08.011>