



MÁSTER  
UNIVERSITARIO EN  
INVESTIGACIÓN  
EN MEDICINA  
CLÍNICA



FACULTAD DE MEDICINA  
UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

## TRABAJO FIN DE MÁSTER

EFICACIA DE LA ESTIMULACIÓN TRANSCRANEAL POR  
CORRIENTE DIRECTA (ETCD) A NIVEL COGNITIVO EN  
PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE ESQUIZOFRENIA

**Alumno: Pedro David López Roldán**

**Tutor: Lorena García Fernández**

## **RESUMEN**

Los síntomas cognitivos son los principales determinantes de la funcionalidad de los pacientes con diagnóstico de Esquizofrenia, siendo llamativa la ausencia de terapias biológicas eficaces en el tratamiento de los mismos. En los últimos años se han aplicado novedosas técnicas como la Estimulación Transcraneal por Corriente Directa (ETCD) con el objetivo de mejorar estos déficits, encontrando resultados positivos en varios dominios de la cognición de estos pacientes. En nuestro estudio pretendemos poner en marcha una intervención de fácil aplicación, asequible y exenta de efectos secundarios graves, consistente en aplicar 10 sesiones de ETCD en la región craneal próxima a la corteza prefrontal dorsolateral izquierda (cuya disfunción está asociada a los déficits anteriormente expuestos). El objetivo principal es conseguir una mejoría en la sintomatología cognitiva de los pacientes con diagnóstico de Esquizofrenia (medida mediante escalas neuropsicológicas estandarizadas) a largo plazo (evaluando tras la última intervención y 6 meses después). Otros objetivos serán estudiar la tolerabilidad de la técnica y los cambios a nivel psicopatológico y funcional mediante escalas estandarizadas. Para ello, se realizará un estudio piloto aleatorizado, doble ciego (paciente y evaluador), controlado con placebo (ETCD simulada) en personas con diagnóstico de esquizofrenia de ambos sexos y edad superior a 18 años en fase de estabilización de la enfermedad (entendida como tal la ausencia de cambios en el tratamiento antipsicótico en los 3 meses anteriores a su selección). Los pacientes se seleccionarán de las áreas asistenciales del hospital universitario de San Juan de Alicante.

## **PALABRAS CLAVE**

Psicosis, Esquizofrenia, Cognición, Funcionalidad, ETCD, Neuromodulación

## **ABSTRACT**

Cognitive symptoms are the main determinants of the functionality of patients diagnosed with Schizophrenia, being striking the absence of effective biological therapies in the treatment of them. In recent years, innovative techniques such as transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) have been applied in order to improve these deficits, finding positive results in several cognitive domains of these patients. In our study, we intend to launch an intervention that is easy to apply, affordable and free of serious side effects, consisting of 10 sessions of tDCS in the cranial region near the left dorsolateral prefrontal cortex (whose dysfunction is associated with the deficits previously discussed) . The main objective is to achieve an improvement in the cognitive symptomatology of patients diagnosed with Schizophrenia (measured by standardized neuropsychological scales) in the long term (evaluating after the last intervention and 6 months later). Other objectives will be to study the tolerability of the technique and the psychopathological and functional changes through standardized scales. To this end, a randomized, double-blind (patient and assessor), placebo-controlled (simulated tDCS) pilot study will be conducted in people diagnosed with schizophrenia of both sexes and older than 18 years in the stabilization phase of the disease (understood as the absence of changes in antipsychotic treatment in the 3 months prior to its selection). Patients will be selected from the care areas of the University Hospital of San Juan de Alicante.

## **KEYWORDS**

Psychosis, Schizophrenia, Cognition, Functionality, tDCS, Neuromodulation

# ÍNDICE

<b>1. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>5</b>
<b>2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....</b>	<b>7</b>
<b>2.1. HIPÓTESIS.....</b>	<b>7</b>
<b>2.2. OBJETIVO PRINCIPAL.....</b>	<b>7</b>
<b>2.3. OBJETIVOS SECUNDARIOS.....</b>	<b>7</b>
<b>3. METODOLOGÍA.....</b>	<b>8</b>
<b>3.1. DISEÑO.....</b>	<b>8</b>
<b>3.2. ÁMBITO DE ESTUDIO.....</b>	<b>8</b>
<b>3.3. SUJETOS DEL ESTUDIO: CRITERIOS DE INCLUSIÓN/EXCLUSIÓN.....</b>	<b>8</b>
<b>3.4. CÁLCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL.....</b>	<b>9</b>
<b>3.5. PLAN DE TRABAJO Y ETAPAS.....</b>	<b>9</b>
<b>3.5.1. DIAGRAMA RESUMEN.....</b>	<b>11</b>
<b>3.5.2. EQUIPO DE ESTIMULACIÓN.....</b>	<b>11</b>
<b>3.5.3. EFECTOS ADVERSOS DE LA TÉCNICA.....</b>	<b>13</b>
<b>3.5.4. INSTRUMENTOS DE EVALUACIÓN Y VARIABLES.....</b>	<b>15</b>
<b>3.5.5. RECOGIDA DE DATOS Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....</b>	<b>16</b>
<b>3.6. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....</b>	<b>16</b>
<b>3.7. DISTRIBUCIÓN DE TAREAS.....</b>	<b>17</b>
<b>4. LIMITACIONES.....</b>	<b>18</b>
<b>5. ASPECTOS ÉTICOS Y PROTECCIÓN DE LOS SUJETOS PARTICIPANTES.....</b>	<b>18</b>
<b>6. MARCO ESTRATÉGICO. APLICABILIDAD Y PLAN DE DIFUSIÓN.....</b>	<b>19</b>
<b>7. MEDIOS DISPONIBLES.....</b>	<b>20</b>
<b>8. PRESUPUESTO.....</b>	<b>20</b>
<b>9. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>21</b>
<b>10. DOCUMENTOS ANEXOS.....</b>	<b>25</b>
<b>10.1. Anexo 1. Hoja de información para el paciente.....</b>	<b>26</b>
<b>10.2. Anexo 2. Consentimiento informado.....</b>	<b>29</b>
<b>10.3. Anexo 3. Informe del Comité Ético de Investigación con Medicamentos del Hospital General Universitario de Elche. Febrero de 2019.....</b>	<b>31</b>
<b>10.4. Anexo 4. Informe del Comité Ético de Investigación con Medicamentos del Hospital General Universitario de Elche. Junio de 2019.....</b>	<b>33</b>

# 1. INTRODUCCIÓN

La esquizofrenia y las patologías englobadas en el grupo de las psicosis son enfermedades complejas de etiología multifactorial que se han relacionado con factores predisponentes (genéticos, complicaciones obstétricas y perinatales, entre otros) y con factores precipitantes (uso de sustancias y estresores vitales) y que afectan a áreas cerebrales determinantes para el funcionamiento en la vida social, familiar y personal como las emociones, la percepción, el pensamiento y la conducta. Surgen mayoritariamente durante la adolescencia y afectan a 1 de cada 100 adultos jóvenes.<sup>[1]</sup>

Los síntomas de la enfermedad se pueden clasificar en tres grupos: los síntomas positivos (delirios, alucinaciones, agitación y conducta desorganizada), los negativos (aplanamiento afectivo, déficit de motivación y alogia) y los cognitivos (atención, memoria y funciones ejecutivas).<sup>[1]</sup> Estos últimos se han considerado clásicamente los síntomas nucleares de la enfermedad, tienen lugar de manera previa al inicio del trastorno, son estables e independientes de la fase, no responden a psicofármacos<sup>[2,3]</sup> y han sido observados en los familiares de primer grado de estos pacientes<sup>[4]</sup> lo que los convierte en posibles endofenotipos válidos para la clínica y la investigación.<sup>[5]</sup> Además, son los principales determinantes del pronóstico de los pacientes en cuanto a su adaptación social, laboral, relacional y en su calidad de vida.<sup>[6]</sup>

Al hablar de disfunción cognitiva asociada a la esquizofrenia tradicionalmente se ha hecho referencia a los déficits en la neurocognición, entendida como los procesos cerebrales que relacionan y evalúan la información y que incluye los dominios que clásicamente se han denominado “cognitivos”, como las funciones ejecutivas, la atención, la memoria y el lenguaje.<sup>[7]</sup> Los pacientes con esquizofrenia presentan déficits que afectan a múltiples áreas o dominios de la cognición.<sup>[8-10]</sup> Así, se ha señalado que el rendimiento cognitivo global de los pacientes con esquizofrenia se situaría entre 1 y 2 desviaciones estándar por debajo del de los sujetos sanos.<sup>[3,8]</sup>

La hipofunción de la corteza prefrontal dorsolateral (CPF DL), asociada en condiciones normales al control de las funciones ejecutivas y la memoria de trabajo, sería el principal determinante de la sintomatología anteriormente descrita en estos pacientes.<sup>[11,12]</sup> Por este motivo, esta región cerebral es una diana terapéutica potencial para conseguir mejorías de la cognición en los pacientes con diagnóstico de esquizofrenia, y como consecuencia, mejoras en su funcionamiento psicosocial y en su calidad de vida.

Los estudios de neuroimagen funcional y de biomarcadores han permitido a la comunidad científica un mejor entendimiento de las áreas corticales y subcorticales implicadas en la sintomatología

cognitiva de la esquizofrenia, observándose una menor activación de la corteza prefrontal, corteza cingular anterior, giro lingual y tálamo izquierdo.<sup>[13-15]</sup> Se han investigado un amplio rango de terapias farmacológicas (incluyendo aquellas cuya diana son los receptores glutamatérgicos y colinérgicos) que no han mostrado eficacia en este campo.<sup>[16-18]</sup> Esto ha hecho que se incrementen los esfuerzos para encontrar terapias alterativas a las farmacológicas con el objetivo de mejorar la cognición.<sup>[19]</sup>

Entre las terapias no farmacológicas se encuentran las técnicas de rehabilitación neurocognitiva y las técnicas de estimulación transcraneal. Estas últimas pretenden estimular determinadas áreas de la corteza cerebral de forma más específica y focalizada que la Terapia Electro-Convulsiva (TEC).

Entre estas técnicas se sitúan la Estimulación Magnética Transcraneal (EMT; en inglés, Transcranial Magnetic Stimulation/TMS) y la Estimulación Transcraneal por Corriente Directa (ETCD; en inglés, transcranial Direct Current Stimulation/tDCS). Las técnicas de EMT han mostrado eficacia en ensayos clínicos aleatorizados a la hora de mejorar tanto la sintomatología alucinatoria como la cognitiva de la esquizofrenia<sup>[20,21]</sup> pero el alto coste de los equipos y la mala tolerancia hacia la misma por parte de los pacientes la convierten en una técnica difícilmente aplicable en la práctica clínica diaria.

Las técnicas de ETCD, por el contrario, son técnicas de neuromodulación no invasiva que han mostrado eficacia en la mejora de los síntomas en varios dominios de la cognición de los pacientes con diagnóstico de esquizofrenia.<sup>[22-25]</sup> Investigaciones llevadas a cabo en modelos animales indican que la estimulación mediante corriente directa tiene la capacidad de inducir cambios en la plasticidad y excitabilidad neuronal de forma mantenida, provocando un aumento de la excitabilidad en la zona de estimulación anodal y una reducción en la zona catodal. Estos cambios estarían en relación con la estimulación de los canales de calcio voltaje-dependientes y de los receptores de N-methyl-D-aspartate (NMDA) con el consiguiente incremento en la liberación de Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF).<sup>[26-30]</sup>

La estimulación a través del ánodo produce un cambio en la excitabilidad que despolariza las neuronas mientras que la estimulación a través del cátodo produce efectos contrarios. Estos cambios de excitabilidad neuronal a nivel de la corteza prefrontal dorsolateral se pueden traducir en mejoras cognitivas.<sup>[31,32]</sup>

Las técnicas de ETCD cuentan con la ventaja de ser portátiles, fáciles de aplicar y presentar menores costes que las de EMT, convirtiéndose en una técnica eficiente para el tratamiento de estos pacientes e ideal para llevar a cabo su aplicación en la práctica clínica diaria. Sus efectos adversos son escasos y carecen de gravedad, entre los que destacamos la presencia de cefalea, quemazón y sensación

desagradable de hormigueo en la zona de estimulación.<sup>[33]</sup> No se ha demostrado que estos efectos tengan mayor incidencia cuando se aplican un mayor número de estimulaciones.<sup>[34]</sup> La aplicación de esta técnica sobre la región craneal más cercana a la corteza prefrontal dorsolateral izquierda provoca mejoras en la memoria de trabajo, especialmente en la memoria verbal, incluso en sujetos sanos.<sup>[35]</sup>

En el presente estudio pretendemos aplicar 10 sesiones de ETCD en la región craneal próxima a la corteza prefrontal dorsolateral izquierda en pacientes con diagnóstico de esquizofrenia y evaluar si se producen mejoras a nivel cognitivo y funcional tras la última intervención y en el seguimiento a largo plazo (a los 6 meses tras la última intervención).

## **2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**

### **2.1. HIPÓTESIS**

En pacientes con diagnóstico de esquizofrenia la aplicación de 10 sesiones de ETCD provocará una mejora en la sintomatología cognitiva.

### **2.2. OBJETIVO PRINCIPAL**

Cuantificar la mejora cognitiva obtenida tras la aplicación de ETCD en personas con diagnóstico de esquizofrenia tras la intervención y 6 meses después.

### **2.3. OBJETIVOS SECUNDARIOS**

- Describir el patrón de rendimiento cognitivo de la población de estudio.
- Cuantificar los cambios a nivel clínico obtenidos tras la aplicación de ETCD en personas con diagnóstico de esquizofrenia tras la intervención y 6 meses después.
- Cuantificar la mejora en el funcionamiento psicosocial obtenida tras la aplicación de ETCD en personas con diagnóstico de esquizofrenia tras la intervención y 6 meses después.
- Evaluar la tolerabilidad de la técnica y la posibilidad de incorporarlo a la práctica clínica habitual.
- Identificar factores predictores de respuesta cognitiva a la ETCD.

## **3. METODOLOGÍA**

### **3.1. DISEÑO**

Estudio piloto o de prueba de concepto aleatorizado, doble ciego (paciente y evaluador) y controlado con placebo (ETCD simulada o sham tDCS) en personas de ambos géneros con diagnóstico de esquizofrenia.

### **3.2. ÁMBITO DE ESTUDIO**

Los candidatos pertenecientes al área de influencia del Hospital Universitario de San Juan de Alicante que abarca una población total de 350.000 habitantes serán invitados a participar en el estudio que se llevará a cabo en el Hospital de San Juan.

### **3.3. SUJETOS DEL ESTUDIO: CRITERIOS DE INCLUSIÓN/EXCLUSIÓN**

Se seleccionará a todas las personas que cumplan los criterios de inclusión y no presenten ningún criterio de exclusión durante el periodo comprendido entre marzo de 2019 y agosto de 2020, periodo que puede acortarse si se alcanza el reclutamiento esperado de forma precoz. El método de muestreo será no probabilístico. Los pacientes serán reclutados por los investigadores que formen parte del estudio.

#### Criterios de inclusión

- Personas de ambos sexos mayores de 18 años.
- Personas diagnosticadas de esquizofrenia según el manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales DSM-5.<sup>[1]</sup>
- Personas que se encuentren en fase de estabilización de la enfermedad, entendiéndose como tal la ausencia de cambios en el tratamiento antipsicótico durante los 3 meses previos a su inclusión.
- Personas que hayan firmado el consentimiento informado del estudio proporcionado por los investigadores tras haber sido correctamente informados (Anexos 1 y 2).

### Criterios de exclusión

- Personas de ambos sexos mayores de 50 años, con el objetivo de evitar que exista deterioro cognitivo de una etiología diferente al trastorno psicótico.
- Personas con un nivel de alfabetización o déficit neurosensorial que dificulte la lectura o la ejecución de los instrumentos seleccionados.
- Personas con una disfunción intelectual previamente diagnosticada estimada por un coeficiente intelectual (CI) < 70 en la Escala Wechsler para adultos (WAIS-IV).<sup>[40]</sup>
- Personas con historia previa de patología somática o daño cerebral orgánico incluyendo epilepsia, tumores y traumatismos craneoencefálicos con deterioro cognitivo significativo.
- Contraindicaciones específicas para ETCD: metales o dispositivos intracraneales.

### **3.4. CÁLCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL**

Asumiendo una prevalencia de esquizofrenia del 1%, una población de 5.004.844 habitantes (INE 2014) en La Comunidad Valenciana y un intervalo de confianza del 95%, procedemos al cálculo del tamaño muestral mediante el programa estadístico G\*Power 3.1.

En el supuesto de una potencia estadística ( $1 - \beta$ ) del 95% y aceptando un error tipo I de  $\alpha < 0,05$  (bilateral), para detectar un tamaño del efecto de moderado en el resultado obtenido en la variable principal (rendimiento cognitivo), la muestra estimada se eleva a 52 sujetos. Para cubrir eventuales abandonos, esta muestra inicial se ha incrementado en un 15%, determinándose un total de 60 participantes previstos (30 por grupo).

Por tanto, en el estudio participarán 60 pacientes con diagnóstico de esquizofrenia (criterios DSM-5).<sup>[1]</sup>

En el hospital de San Juan de Alicante ingresan anualmente una media de 307 personas diagnosticadas de un trastorno psicótico.

### **3.5. PLAN DE TRABAJO Y ETAPAS**

- ***Primera fase: SELECCIÓN DE PACIENTES***

Los pacientes serán seleccionados en las Unidades de Salud Mental y de Hospitalización Breve correspondientes al área del Hospital de San Juan y derivados a la unidad de hospitalización para la intervención. Aquellos que cumplan los criterios de inclusión serán informados verbalmente del plan y objetivos del estudio, proporcionándoles en caso de aceptar copia de la hoja de información y el consentimiento informado.

Se realizará un registro de las personas que declinen participar en el proyecto en el que se describirán los motivos.

Se recalcará la importancia de llevar a cabo un adecuado seguimiento, debido a que el largo número de sesiones implica una motivación por parte de los sujetos del estudio.

Antes de pasar a la segunda fase, se llevará a cabo una valoración psicopatológica (PANSS), cognitiva (MCCB) y funcional basal (SOFAS). Las escalas mencionadas se describen posteriormente en el apartado de variables.<sup>[7,38,39,41]</sup>

Las variables sociodemográficas y clínicas de estos pacientes serán obtenidas de la base de datos que se usa rutinariamente en las consultas de salud mental. Si alguna no estuviese recogida se recogerá en la visita inicial.

- ***Segunda fase: ALEATORIZACIÓN Y ENMASCARAMIENTO***

Los pacientes serán asignados aleatoriamente, en una proporción 1:1, al grupo experimental (ETCD activa) o al grupo control (ETCD simulada).

La asignación aleatoria se realizará por parte del personal encargado de administrar la ETCD, utilizando para ello una plataforma online generadora de asignaciones aleatorias (<https://www.random.org/>). Los resultados de la aleatorización serán custodiados por este personal, enmascarándose tanto para los pacientes como para los evaluadores del estudio, hasta la finalización de este.

- ***Tercera fase: INTERVENCIÓN Y EVALUACIÓN***

Dos semanas después de la evaluación inicial comenzará la aplicación del tratamiento que se llevará a cabo en 10 sesiones aplicadas durante 2 semanas consecutivas, según el protocolo propuesto por Orlov.<sup>[11]</sup>

El no cumplimiento de dos o más sesiones de las 10 previstas se considerará fracaso en el análisis por intención de tratamiento.

Se repetirá la valoración psicopatológica, cognitiva y funcional tras la 10ª sesión y 6 meses después.

### 3.5.1. DIAGRAMA RESUMEN

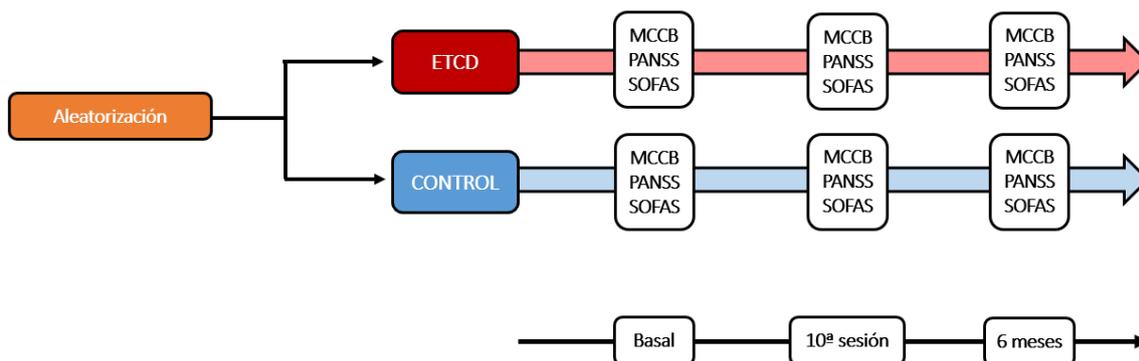


Figura 1. Diagrama resumen de las etapas del proyecto de investigación.

### 3.5.2. EQUIPO DE ESTIMULACIÓN

Siguiendo el sistema internacional de localización electroencefalográfica de los electrodos (sistema 10-20), el ánodo (de 35 mm<sup>2</sup> de superficie) se aplicará en la corteza prefrontal dorsolateral izquierda (localización F3) mientras que el cátodo (de 35 cm<sup>2</sup> de superficie) se aplicará en la corteza prefrontal dorsolateral derecha (localización F4).<sup>[25]</sup> Los electrodos serán introducidos en esponjas, que serán bañadas en soluciones salinas previamente a su colocación. Por motivos de higiene, las esponjas se sustituirán tras cada estimulación.

Durante el estudio, se aplicarán dos modos distintos de estimulación según la asignación del paciente:<sup>[25]</sup>

- Modo de estimulación real: 2 mA de ETCD aplicados durante 20 minutos con electrodos de 35 cm<sup>2</sup> envueltos en algodón mojado con solución salina.
- Modo de estimulación placebo: el procedimiento es el mismo que en estimulación real, con la excepción de que se aplicará una rampa ascendente de estimulación los primeros 30 segundos seguida de una corriente de mantenimiento los siguientes 30 segundos. Posteriormente la corriente cesará hasta los últimos 30 segundos de la sesión, donde se volverá a aplicar una corriente de estimulación descendente. La duración total de la estimulación placebo también será de 20 minutos.

Para generar la corriente eléctrica se utilizará un estimulador de electroterapia craneal DC-Stimulator@ (NeuroConn@; Ilmenau, Alemania), que dispone de la Declaración de Conformidad UE como producto sanitario de clase IIA, de acuerdo con la Directiva 93/42/CEE.



Imagen 1. Equipo de estimulación de electroterapia craneal DC-Stimulator.

Para mejorar el enmascaramiento y puesto que el eritema local bajo los electrodos (presente hasta en el 25% de los casos) es el efecto secundario que suele diferenciar a sujetos experimentales y controles, se aplicará el protocolo descrito por Guarienti et al., 2016.<sup>[36]</sup> De este modo, treinta minutos antes de iniciar la neuroestimulación se limpiará el cuero cabelludo del paciente y se le aplicará Ketoprofeno tópico al 2% en la zona de contacto con los dos electrodos. Diez minutos antes del inicio de la ETCD se procederá a limpiar nuevamente la zona de contacto, una vez se absorba la crema administrada.

En el caso de los sujetos correspondientes al grupo control (ETCD simulada), se realizará todo el procedimiento previo a la ETCD. La simulación consistirá en un inicio de la estimulación en rampa ascendente (30 segundos) con mantenimiento de la misma durante 30 segundos más, cesando posteriormente la corriente, concluyendo los últimos 30 segundos de la sesión con una rampa descendente de estimulación. Este sistema de simulación ha sido previamente validado por Brunoni et al., 2014<sup>[37]</sup> con la misma intensidad de corriente que utilizaremos (2 mA), observando que muestra una eficacia similar, para enmascarar la intervención al paciente, que el placebo utilizado en ensayos clínicos con fármacos.

### Resumen de las características de la estimulación

<b>Tipo de montaje</b>	Bilateral bipolar-balanceado
<b>Posición ánodo</b>	F3 (corteza prefrontal dorsolateral izquierda)
<b>Posición cátodo</b>	F4 (corteza prefrontal dorsolateral derecha)
<b>Intensidad de corriente</b>	2 mA
<b>Duración por sesión</b>	Estimulación de 20 minutos
<b>Número de sesiones</b>	10 sesiones durante 2 semanas
<b>Superficie de electrodo</b>	35 cm <sup>2</sup> (5 x 7 cm)

<b>Densidad de corriente</b>	0.057 mA/cm <sup>2</sup> (2 mA/35 cm <sup>2</sup> )
<b>Carga eléctrica total</b>	685.71 C/m <sup>2</sup> (0.069 C/cm <sup>2</sup> )
<b>Estimulador</b>	DC-Stimulator <sup>@</sup> (NeuroConn <sup>@</sup> )
<b>Método de simulación</b>	Rampa de 30 segundos, seguida de 30 segundos de mantenimiento. Rampa descendente en los últimos 30 segundos.
<b>Otras</b>	Administración de Ketoprofeno tópico al 2%, para disminución de la intensidad del eritema asociado a la estimulación real.

Tabla 1. Resumen de las características de la estimulación.

### 3.5.3. EFECTOS ADVERSOS DE LA TÉCNICA

En relación con la tolerancia y con los parámetros habitualmente utilizados en los protocolos experimentales, los efectos secundarios de la ETCD son leves, benignos y de corta duración. En la revisión de Brunoni et al., 2011<sup>[33]</sup> el 56% de los estudios incluidos mencionaron la aparición de efectos adversos y en el 63% se reportó al menos un evento de estas características.

Es importante destacar que, cuando se evaluaron de forma sistemática, las tasas de efectos adversos no difirieron entre los grupos experimentales y los controles (ETCD simulada). Los efectos adversos observados más frecuentemente fueron: picor (relatado en el 39.3% de los grupos con ETCD activa frente a 32.9% en ETCD simulada), hormigueo (22.2% frente a 18.3%), dolor de cabeza (14.8% frente a 16.2%), sensación de ardor (8.7% vs 10%) y malestar (10.4% frente a 13.4%). Todas las tasas corresponden al número de estudios en los que se presentó, al menos, un caso con cada tipo de efecto adverso. La aparición de un eritema local, bajo los electrodos, es el efecto adverso significativamente más común en sujetos con ETCD activa frente a la simulada. No obstante, este evento es comúnmente ignorado, posiblemente porque no es advertido por el sujeto, precisando de un observador externo. El eritema se produce presumiblemente por un aumento en el flujo sanguíneo de los vasos dérmicos. Aunque este efecto es generalmente benigno, podría comprometer el enmascaramiento del estudio en los ensayos aleatorios y, por lo tanto, debe ser minimizado siguiendo los procedimientos estandarizados propuestos para la aplicación de ETCD. En nuestro caso, se utilizará la administración previa de Ketoprofeno tópico al 2%, según el protocolo descrito por Guarienti et al., 2016.<sup>[36]</sup> En una reciente revisión sistemática y meta-análisis<sup>[34]</sup> de 152 estudios aleatorizados se buscó encontrar si la aplicación de más sesiones de ETCD provocaría un incremento en el número de eventos adversos.

Los autores no encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a dicha asociación con respecto a los dos grupos de estimulación (activa y placebo). Sí se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la aparición de eritema (OR = 2.14, IC 95% 1.28-3.27, p valor = 0.004) y hormigueos (OR = 1.63, IC 95% 1.10-2.42, p valor = 0.014) en la zona de estimulación en ambos grupos de estimulación tras la aplicación de la misma.

#### 3.5.3.1. Definición de Efecto Adverso

Se considerará como Efecto Adverso (EA) todo episodio médico indeseable en un sujeto en el que se realice el protocolo de intervención (fases de intervención) y en el mes que le sigue, con independencia de si tiene o no relación causal con este tratamiento.

#### 3.5.3.2. Intensidad de los Efectos Adversos y relación con el protocolo de intervención

La intensidad de cada efecto adverso deberá registrarse como una de las opciones de la escala siguiente:

- Ausente: no se presenta efecto adverso.
- Leve: sin limitación de las actividades habituales.
- Moderada: cierta limitación de las actividades habituales.
- Grave: incapacidad para realizar las actividades habituales.

Todo efecto adverso que requiera atención urgente y/o ingreso hospitalario, se registrará detalladamente en la historia clínica del paciente.

Junto a la intensidad del efecto adverso, deberá reflejarse igualmente la relación de éste con el protocolo de intervención:

- No relacionado: acontecimientos adversos que, tras consideración detenida, se deben claramente a causas externas (enfermedad, entorno, etc.) o que, tras consideración médica detenida en el momento de evaluarlos, se juzguen no relacionados con la intervención realizada en el estudio.
- Relacionado: los que, tras consideración médica detenida en el momento de evaluarlos, no puede descartarse con certeza una conexión con la intervención realizada en el estudio ni considerarse con un alto grado de certeza que están relacionados con éste.

### 3.5.4. INSTRUMENTOS DE EVALUACIÓN Y VARIABLES

Se realizará una evaluación de cribado para comprobar que los participantes cumplen los criterios de inclusión/exclusión. El diagnóstico se realizará mediante el cumplimiento estricto de los criterios DSM-5.<sup>[1]</sup>

Se utilizará el Cuaderno de Recogida de Datos desarrollado ad hoc para este estudio que incluye los datos sociodemográficos y clínicos. Además, se recogerán las siguientes variables:

#### 3.5.4.1. Instrumentos de evaluación psicopatológica

- Positive And Negative Síndrome Scale (PANSS): evalúa el síndrome positivo y negativo de la esquizofrenia, y la psicopatología general desde un punto de vista dimensional (gravedad del cuadro) y categorial (esquizofrenia positiva, negativa o mixta). Cada ítem se puntúa según una escala tipo Likert de 7 grados de intensidad.<sup>[38,41]</sup>

#### 3.5.4.2. Instrumentos de evaluación funcional

- Escala de funcionamiento social y ocupacional (SOFAS): mide con ejercicios prácticos la capacidad funcional del sujeto en tareas que se evalúan en el medio clínico, pero se asemejan mucho a actividades en la vida real.<sup>[39]</sup>

#### 3.5.4.3. Instrumentos para evaluar la neurocognición

- MATRICS Consensus Cognitive Battery (MCCB): escala internacional estandarizada para evaluar la cognición en las personas diagnosticadas de esquizofrenia y otros trastornos relacionados. Consta de 10 pruebas administradas individualmente que evalúan el rendimiento de los siguientes dominios cognitivos: velocidad de procesamiento, atención/vigilancia, memoria de trabajo, aprendizaje verbal, aprendizaje visual, razonamiento y resolución de problemas, fluidez verbal y cognición social.<sup>[7,42]</sup>

Se considerará que ha habido mejoría en la sintomatología cognitiva (pacientes respondedores a la terapia) cuando se produzca una mejoría del 20% o más en la escala MCCB desde la primera evaluación (evaluación basal) hasta la evaluación previa a la 10ª sesión de ETCD. El porcentaje de mejora de cada variable cognitiva será calculado como “(puntuación tras la 10ª sesión - puntuación de la evaluación basal) x 100”.<sup>[22]</sup>

### 3.5.6. RECOGIDA DE DATOS Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para obtener el consentimiento de los sujetos, se informará previamente sobre la finalidad a la que serán destinados los datos y el tipo de actividad desarrollada. Se les solicitará su colaboración de manera escrita, asegurando que los datos serán totalmente anónimos.

Los datos experimentales se almacenarán en formato electrónico en un repositorio privado. Sólo los responsables del proyecto tendrán acceso a los mismos. Tan sólo se podrán utilizar con fines científicos. El análisis de datos se realizará mediante el paquete estadístico SPSS de IBM.

El análisis de variables cuantitativas entre el grupo control y el experimental, se realizará utilizando pruebas paramétricas (t de Student para muestras independientes) o no paramétricas (U de Mann-Whitney), según corresponda. Para el análisis intergrupo e intragrupo de las variables de eficacia que se evalúan en distintos momentos del seguimiento, se aplicará un ANOVA para medidas repetidas con test de comparaciones múltiples (test de Bonferroni), si los datos presentan una distribución normal; o, en su caso, ANOVA no-paramétrica para medidas repetidas (test de Friedman) seguido de test de comparaciones múltiples (test de Dunn) para cada grupo, cuando no se diera una distribución normal. En este último caso, las comparaciones intergrupos se realizarán mediante la prueba U de Mann-Whitney. En el análisis de variables cualitativas se aplicará la prueba de  $\chi^2$ . Igualmente, se realizarán regresiones logísticas binarias para analizar la incidencia de distintas variables cualitativas (tratamiento farmacológico, consumo de sustancias) y cuantitativas (pruebas psicométricas) en el pronóstico.

### 3.6. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

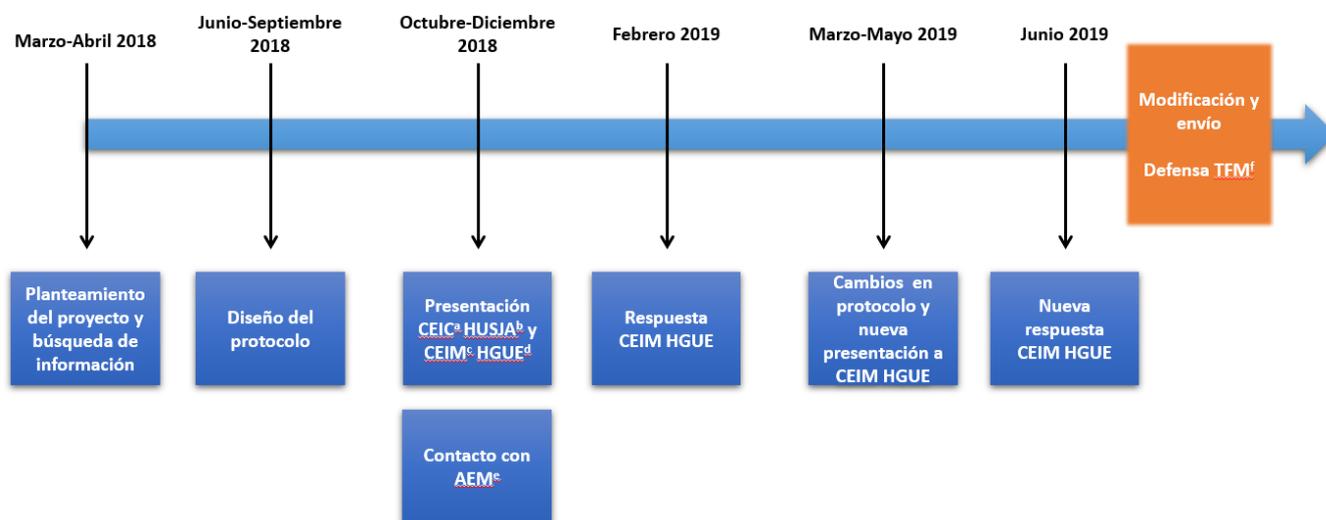


Figura 2. Cronograma de actividades hasta junio de 2019.

<sup>a</sup>CEIC: Comité Ético de Investigación Clínica.

<sup>b</sup>HUSJA: Hospital Universitario de San Juan de Alicante.

<sup>c</sup>CEIM: Comité Ético de Investigación con Medicamentos.

<sup>e</sup>HGUE: Hospital General Universitario de Elche.

<sup>e</sup>AEM: Agencia Española del Medicamento.

<sup>f</sup>TFM: Trabajo Fin de Máster.

### 3.7. DISTRIBUCIÓN DE TAREAS

MIEMBROS DEL EQUIPO	ACTIVIDADES
<b>Pedro David López Roldán</b> <i>MIR Psiquiatría, Servicio de Psiquiatría</i> <i>Hospital Universitario de San Juan</i>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Diseño del proyecto de investigación.</li><li>• Aplicación de la técnica de estimulación.</li><li>• Gestión estadística.</li><li>• Elaboración y discusión de resultados.</li></ul>
<b>Julia Diéguez Mompel</b> <i>MIR Psiquiatría, Servicio de Psiquiatría</i> <i>Hospital Universitario de San Juan</i>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Aplicación de la técnica de estimulación.</li></ul>
<b>Irene Calero Sierra</b> <i>MIR Psiquiatría, Servicio de Psiquiatría</i> <i>Hospital Universitario de San Juan</i>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Aplicación de la técnica de estimulación.</li></ul>
<b>Bartolomé Pérez Gálvez</b> <i>Psiquiatra. Unidad de Alcoholología</i> <i>Hospital Universitario de San Juan</i>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Soporte técnico en neuroestimulación.</li><li>• Elaboración y discusión de resultados.</li></ul>
<b>Jorge Pérez Martín</b> <i>Psiquiatra</i> <i>Hospital Universitario de San Juan</i>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Selección de candidatos.</li><li>• Evaluación.</li></ul>
<b>Pablo Pelayo Reventún</b> <i>Psiquiatra</i> <i>Hospital General Universitario de Alicante</i>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Selección de candidatos.</li><li>• Elaboración y discusión de resultados.</li></ul>
<b>Lorena García Fernández</b> <i>Psiquiatra. Servicio de Psiquiatría</i> <i>Hospital Universitario de San Juan</i>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Reclutamiento de pacientes.</li><li>• Evaluación.</li><li>• Elaboración y discusión de resultados.</li></ul>

Tabla 2. Distribución de tareas entre los distintos miembros del equipo de investigación.

## **4. LIMITACIONES DEL ESTUDIO**

- Posibilidad de error aleatorio. Se pretende reducir éste mediante el empleo de una muestra suficiente.
- En condiciones reales, la concomitancia con el consumo de tóxicos podría interferir en los resultados.
- Las estimulaciones se llevarán a cabo en ambiente hospitalario por los investigadores. Es posible que los gastos de transporte y el tiempo requerido para llevar a cabo las 10 sesiones de estimulación produzcan pérdidas en la continuidad de los pacientes.
- Posibilidad de pérdida de ocultación de la secuencia de aleatorización debido a la presencia de eritema post-estimulación. Se pretende reducir el mismo mediante la aplicación de corticoide tópico pre-estimulación tanto en sujetos con y sin estimulación activa.

## **5. ASPECTOS ÉTICOS. PROTECCIÓN DE LOS SUJETOS PARTICIPANTES**

El estudio fue evaluado con fecha 02/08/2018 por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Hospital Universitario de San Juan, que al no estar acreditado como Comité Ético de Investigación con Medicamentos (CEIM) recomendó evaluación por un CEIM externo. El CEIM de Elche ha evaluado el presente protocolo de investigación en febrero y junio de 2019, emitiendo dos propuestas de modificación (Anexos 3 y 4).

Se ha consultado a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) que no ha considerado el proyecto un EC según el RD1090/2015 y no exige, por lo tanto, autorización de la AEMPS.

Para la confidencialidad de los datos, el estudio se llevará a cabo de acuerdo con la Declaración de Helsinki (2013), las normas de Buena Práctica Clínica y la legislación vigente en España relativa a este tipo de estudios. La información clínica será anonimizada, mediante la asignación de un código numérico independiente a cada sujeto. La recogida de dichos datos se realizará de acuerdo con lo establecido por la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal.

## **6. MARCO ESTRATÉGICO. APLICABILIDAD Y PLAN DE DIFUSIÓN**

Este estudio pretende evaluar las mejoras cognitivas en aquellos pacientes con diagnóstico de Esquizofrenia a los que se les aplique la técnica de ETCD.

Las personas con Esquizofrenia constituyen el grupo de trastorno mental grave más voluminoso del Servicio de Psiquiatría del área, que además consume numerosos recursos socio-asistenciales y genera importantes costes, sobre todo secundarios al deterioro cognitivo que limita gravemente el funcionamiento relacional, familiar, ocupacional y laboral, por lo que la mejora en la cognición es una importante diana de intervención.

Las intervenciones de rehabilitación cognitiva, aunque eficaces son costosas, prolongadas en el tiempo y requieren personal específicamente cualificado con el que apenas contamos en los servicios públicos de salud. La aplicación de esta técnica, ETCD, que ha demostrado preliminarmente en ensayos clínicos aleatorizados la mejora de dicha sintomatología puede convertirse en un método eficiente para mejorar la sintomatología cognitiva de estos pacientes en el ámbito del sistema público de salud.

Por ello y por el escaso número de estudios que han evaluado su eficacia en personas con Esquizofrenia, consideramos que este estudio es pertinente, novedoso y aplicable a nuestra población. Esta técnica de neuromodulación, podría suponer una mejora en las capacidades cognitivas de los pacientes con diagnóstico de esquizofrenia, lo que la convertiría en un método suplementario aplicable junto con las técnicas de rehabilitación neuropsicológica con las que se pretenden conseguir un mejor funcionamiento a nivel social y una mejor calidad de vida para estos pacientes. El objetivo final es conseguir una adecuada adaptación social, permitiéndoles mantener el nivel de funcionamiento previo al inicio de la enfermedad.

Los resultados serán comunicados en congresos nacionales y/o internacionales. Así mismo, se espera obtener al menos un artículo científico que sea publicado en revistas médicas del primer o segundo cuartil y open-access.

## 7. MEDIOS DISPONIBLES

El equipo de investigación cuenta con el material necesario para el inicio del estudio (estimulador de electroterapia craneal DC-Stimulator@, que dispone de la Declaración de Conformidad UE como producto sanitario de clase IIA, de acuerdo con la Directiva 93/42/CEE) así como de medios físicos idóneos (consultas externas del Servicio de Psiquiatría del Hospital de San Juan de Alicante) para llevar a cabo la aplicación de la técnica. Se cuenta con médicos especialistas en evaluación neurocognitiva y con experiencia en el campo de la investigación clínica y de la estadística.

## 8. PRESUPUESTO

	Precio	Unid.	Base	IVA (21%)	Total
<b>Consumibles y accesorios Neuroconn DC-Stimulator</b>					
DC-S Elasticated Head Strap Set	35	10	350,00	73,50	423,50
DC-S Rubber Electrodes, 35cm <sup>2</sup> (ca. 5x7cm)	70	10	700,00	147,00	847,00
DC-S Electrode Sponges for 35cm <sup>2</sup> electrodes (pack 10)	84	16	1.344,00	282,24	1.626,24
Ten20 electrode paste (228g), pack of 3	45	5	225,00	47,25	272,25
	<b>Subtotal</b>				<b>3.168,99</b>
<b>Gastos desplazamiento pacientes</b>	5	400	2.000,00	Incluido	2.000,00
	<b>Subtotal</b>				<b>2.000,00</b>
<b>Colaboración personal estadístico</b>	1	2.500	2.500,00	Incluido	2.500,00
	<b>Subtotal</b>				<b>2.500,00</b>
<b>Presupuesto total</b>					<b>7.689,99</b>

Tabla 3. Memoria económica del proyecto de investigación.

## 9. BIBLIOGRAFÍA

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5. Washington, D.C: American Psychiatric Association; 2013.
2. Goff DC, Hill M, Barch D. The treatment of cognitive impairment in schizophrenia. *Pharmacol Biochem Behav* [Internet]. 2011;99(2):245–53. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21115035><http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC3114283>
3. Kahn RS, Keefe RSE. Schizophrenia is a cognitive illness: Time for a change in focus. *JAMA Psychiatry*. 2013;70(10):1107–12.
4. Cella M, Hamid S, Butt K, Wykes T. Cognition and social cognition in non-psychotic siblings of patients with schizophrenia. *Cogn Neuropsychiatry*. 2015;20(3):232–42.
5. Gottesman II, Gould TD. The Endophenotype Concept in Psychiatry: Etymology and Strategic Intentions. *Am J Psychiatry*. 2003;40(3):636–45.
6. Schultze-Lutter F, Michel C, Schmidt SJ, Schimmelmann BG, Maric NP, Van Der Gaag M, et al. Original article EPA guidance on the early detection of clinical high risk states of psychoses. *Eur Psychiatry*. 2015;30:405–16.
7. Keith H, Nuechterlein PD, Michael F, Green PD, Robert S, Kern PD, Lyle E, Baade PD, Deanna M, Barch PD, Jonathan D, Cohen, M.D. PD, et al. The MATRICS consensus cognitive battery, part 1: Test selection, reliability, and validity. *Am J Psychiatry*. 2008;165(2):203–13.
8. Kern RS, Gold JM, Dickinson D, Green MF, Nuechterlein KH, Baade LE, et al. The MCCB impairment profile for schizophrenia outpatients : Results from the MATRICS psychometric and standardization study. *Schizophr Res* [Internet]. 2011;126(1–3):124–31. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2010.11.008>
9. Mesholam-Gately RI, Giuliano AJ, Goff KP, Faraone S V., Seidman LJ. Neurocognition in First-Episode Schizophrenia: A Meta-Analytic Review. *Neuropsychology*. 2009;23(3):315–36.

10. Heinrichs RW, Zakzanis KK. Neurocognitive deficit in schizophrenia: A quantitative review of the evidence. *Neuropsychology*. 1998;12(3):426–45.
11. Orlov ND, O’Daly O, Tracy DK, Daniju Y, Hodsoll J, Valdearenas L, et al. Stimulating thought: A functional MRI study of transcranial direct current stimulation in schizophrenia. *Brain*. 2017;140(9):2490–7.
12. Potkin SG, Turner JA, Brown GG, McCarthy G, Greve DN, Glover GH, et al. Working memory and DLPFC inefficiency in schizophrenia: The FBIRN study. *Schizophr Bull*. 2009;35(1):19–31.
13. Minzenberg MJ, Laird AR, Thelen S, Carter CS, Glahn DC. Meta-analysis of 41 functional neuroimaging studies of executive function in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 2009;66(8):811–22.
14. Hoptman MJ, Zuo XN, D’Angelo D, Mauro CJ, Butler PD, Milham MP, et al. Decreased interhemispheric coordination in schizophrenia: A resting state fMRI study. *Schizophr Res [Internet]*. 2012;141(1):1–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2012.07.027>
15. Baker JT, Holmes AJ, Masters GA, Yeo BTT, Krienen F, Buckner RL, et al. Disruption of cortical association networks in schizophrenia and psychotic bipolar disorder. *JAMA Psychiatry*. 2014;71(2):109–18.
16. Rowe AR, Mercer L, Casetti V, Sendt KV, Giaroli G, Shergill SS, et al. Dementia praecox redux: A systematic review of the nicotinic receptor as a target for cognitive symptoms of schizophrenia. *J Psychopharmacol*. 2015;29(2):197–211.
17. Fusar-Poli P, Papanastasiou E, Stahl D, Rocchetti M, Carpenter W, Shergill S, et al. Treatments of Negative Symptoms in Schizophrenia: Meta-Analysis of 168 Randomized Placebo-Controlled Trials. *Schizophr Bull*. 2015;41(4):892–9.
18. Michalopoulou PG, Lewis SÔW, Wykes T, Jaeger J, Kapur S. Treating impaired cognition in schizophrenia: The case for combining cognitive-enhancing drugs with cognitive remediation. *Eur Neuropsychopharmacol [Internet]*. 2013;23(8):790–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.euroneuro.2013.03.012>

19. Osoegawa C, Gomes JS, Grigolon RB, Brietzke E, Gadelha A, Lacerda ALT, et al. Non-invasive brain stimulation for negative symptoms in schizophrenia: An updated systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res.* 2018;1–11.
20. Wobrock T, Guse B, Cordes J, Wölwer W, Winterer G, Gaebel W, et al. Left prefrontal high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of schizophrenia with predominant negative symptoms: A sham-controlled, randomized multicenter trial. *Biol Psychiatry [Internet]*. 2015;77(11):979–88. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2014.10.009>
21. Hovington CL, McGirr A, Lepage M, Berlim MT. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for treating major depression and schizophrenia: A systematic review of recent meta-analyses. *Ann Med.* 2013;45(4):308–21.
22. Smith RC, Boules S, Mattiuz S, Youssef M, Tobe RH, Sershen H, et al. Effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) on cognition, symptoms, and smoking in schizophrenia: A randomized controlled study. *Schizophr Res [Internet]*. 2015;168(1–2):260–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2015.06.011>
23. Orlov ND, Tracy DK, Joyce D, Patel S, Rodzinka-Pasko J, Dolan H, et al. Stimulating cognition in schizophrenia: A controlled pilot study of the effects of prefrontal transcranial direct current stimulation upon memory and learning. *Brain Stimul [Internet]*. 2017;10(3):560–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.brs.2016.12.013>
24. Rassovsky Y, Dunn W, Wynn JK, Wu AD, Iacoboni M, Helleman G, et al. Single transcranial direct current stimulation in schizophrenia: Randomized, cross-over study of neurocognition, social cognition, ERPs, and side effects. *PLoS One.* 2018;13(5):1–13.
25. Gomes JS, Trevizol AP, Ducos D V., Gadelha A, Ortiz BB, Fonseca AO, et al. Effects of transcranial direct current stimulation on working memory and negative symptoms in schizophrenia: a phase II randomized sham-controlled trial. *Schizophr Res Cogn [Internet]*. 2018;12(February):20–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.scog.2018.02.003>
26. Das S, Holland P, Frens MA, Donchin O. Impact of transcranial direct current stimulation (tDCS) on neuronal functions. *Front Neurosci.* 2016;10(NOV):1–7.

27. Hasan A, Misewitsch K, Nitsche MA, Gruber O, Padberg F, Falkai P, et al. Impaired motor cortex responses in non-psychotic first-degree relatives of schizophrenia patients: A cathodal tDCS pilot study. *Brain Stimul* [Internet]. 2013;6(5):821–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.brs.2013.03.001>
28. Fritsch B, Reis J, Martinowich K, Schambra HM, Ji Y, Cohen LG, et al. Direct current stimulation promotes BDNF-dependent synaptic plasticity: Potential implications for motor learning. *Neuron* [Internet]. 2010;66(2):198–204. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuron.2010.03.035>
29. Nitsche MA, Fricke K, Henschke U, Schlitterlau A, Liebetanz D, Lang N, et al. Pharmacological modulation of cortical excitability shifts induced by transcranial direct current stimulation in humans. *J Physiol*. 2003;553(1):293–301.
30. Liebetanz D, Nitsche MA, Tergau F, Paulus W. Pharmacological approach to the mechanisms of transcranial DC-stimulation-induced after-effects of human motor cortex excitability. *Brain* [Internet]. 2002;125(Pt 10):2238–47. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12244081>
31. Dedoncker J, Brunoni AR, Baeken C, Vanderhasselt MA. A Systematic Review and Meta-Analysis of the Effects of Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) Over the Dorsolateral Prefrontal Cortex in Healthy and Neuropsychiatric Samples: Influence of Stimulation Parameters. *Brain Stimul* [Internet]. 2016;9(4):501–17. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.brs.2016.04.006>
32. Cambiaghi M, Velikova S, Gonzalez-Rosa JJ, Cursi M, Comi G, Leocani L. Brain transcranial direct current stimulation modulates motor excitability in mice. *Eur J Neurosci*. 2010;31(4):704–9.
33. Brunoni AR, Amadera J, Berbel B, Volz MS, Rizzerio BG, Fregni F. A systematic review on reporting and assessment of adverse effects associated with transcranial direct current stimulation. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2011;14(8):1133–45.
34. Nikolov S, Huggins C, Martin D, Alonzo A, Loo CK. Safety of repeated sessions of transcranial direct current stimulation: A systematic review. *Brain Stimul* [Internet]. 2018;11(2):278–88. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.brs.2017.10.020>

35. Jeon SY, Han SJ. Improvement of the working memory and naming by transcranial direct current stimulation. *Ann Rehabil Med*. 2012;36(5):585–95.
36. Aparício, L. V. M., Guarienti, F., Razza, L. B., Carvalho, A. F., Fregni, F., & Brunoni, A. R. (2016). A Systematic Review on the Acceptability and Tolerability of Transcranial Direct Current Stimulation Treatment in Neuropsychiatry Trials. *Brain Stimulation*, 9(5), 671–681. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2016.05.004>
37. Brunoni AR, Vanderhasselt MA. Working memory improvement with non-invasive brain stimulation of the dorsolateral prefrontal cortex: A systematic review and meta-analysis. *Brain Cogn*. 2014;86(1):1–9.
38. Peralta V, Cuesta MJ. Validación de la Escala de los Síndromes Positivo y Negativo (PANSS) en una muestra de esquizofrénicos españoles. *Actas Luso-Esp Neurol Psiquiatr*. 1994;22(4):171-7.
39. Burns T, Patrick D. Social functioning as an outcome measure in schizophrenia studies. *Acta Psychiatr Scand*. 2007;116(6):403–18.
40. Wechsler, D. WAIS-IV. Escala de inteligencia de Wechsler para adultos-IV. Manual técnico y de interpretación. Madrid: NCS Pearson, Inc. Edición original, 2008.
41. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* [Internet]. 1987;13(2):261–76. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3616518>
42. Rodríguez-Jimenez R, Dompablo M, Bagnéy A, Santabárbara J, Aparicio AI, Torio I, et al. The MCCB impairment profile in a Spanish sample of patients with schizophrenia: Effects of diagnosis, age, and gender on cognitive functioning. *Schizophr Res* [Internet]. 2015;169(1–3):116–20. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2015.09.013>

## 10. DOCUMENTOS ANEXOS

## **Anexo 1. Hoja de información para el paciente.**

### **HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE**

---

**TÍTULO DEL ESTUDIO: “EFICACIA DE LA ESTIMULACIÓN TRANSCRANEAL POR CORRIENTE DIRECTA (ETCD) A NIVEL COGNITIVO EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE ESQUIZOFRENIA”**

**PROMOTORES:**

- Dra. Lorena García Fernández. Servicio de Psiquiatría (Hospital Universitario de San Juan de Alicante). Departamento de Medicina Clínica (Universidad Miguel Hernández).

Teléfono de contacto: 96 516 96 55/ 637 371 012.

**CENTRO:** Servicio de Psiquiatría del Hospital Universitario de San Juan (Alicante).

---

Le invitamos a participar en un estudio clínico titulado **“EFICACIA DE LA ESTIMULACIÓN TRANSCRANEAL POR CORRIENTE DIRECTA (ETCD) A NIVEL COGNITIVO EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE ESQUIZOFRENIA”**, que se lleva a cabo en el Servicio de Psiquiatría del Hospital Universitario de San Juan de Alicante.

Antes de que decida participar en este estudio, es importante que comprenda por qué se realiza y las características del mismo. Tendrá la oportunidad de hablar con los investigadores para consultar y aclarar todas sus dudas y, si decide no participar en el estudio, esto no afectará de ninguna manera a la calidad de sus cuidados médicos futuros. Sin embargo, si decide participar, le rogamos que cumpla dentro de lo posible las instrucciones recibidas.

Esta investigación ha sido aprobada por el Comité Ético de Investigación Médica (CEIM) del Hospital Universitario de Elche (Alicante), en sesión celebrada el día xxx de xxxx de 2019.

**OBJETIVOS DEL ESTUDIO**

La cognición hace referencia a los procesos cerebrales que se encargan de recoger información del mundo, de interpretarla y de dar una respuesta adecuada al contexto social. La investigación ha demostrado que la cognición está alterada en personas con esquizofrenia y que dicha alteración tiene una relación directa con la manera de relacionarse socialmente y el funcionamiento global de la persona en el día a día.

Nuestro grupo parte de la hipótesis de que mejorar los procesos cognitivos cerebrales son el primer paso para funcionar de forma eficiente a nivel familiar, social y ocupacional. Por ello llevamos años evaluando la cognición y poniendo en marcha estrategias para mejorarla.

Queremos realizar un estudio que incluya 60 personas con diagnóstico de esquizofrenia o de otros trastornos psicóticos. Queremos medir cómo funciona su capacidad de atender, de concentrarse, de planificar y programar tareas, de recordar imágenes y palabras y de funcionar con éxito a nivel social.

En todos ellos realizaremos una evaluación que permita describir aspectos sociodemográficos y clínicos, haciendo especial hincapié en lo cognitivo. Después queremos aplicar, en la mitad de ellos, una intervención de neuromodulación para después volver a medir las mismas funciones cerebrales y comprobar si se ha generado una mejoría.

El procedimiento consiste en responder a las preguntas que hagamos en una entrevista psiquiátrica, realizar

un test con pruebas de atención, memoria y ejecución y acudir durante 10 días distribuidos en 2 semanas consecutivas al Hospital de San Juan de Alicante, lugar en el que se le aplicará el tratamiento.

El tratamiento en sí consiste en recibir un estímulo eléctrico a baja intensidad que mejore la comunicación neuronal. Este estímulo lo genera un aparato especialmente diseñado para ello y se transmite a través de un electrodo apoyado sobre el cuero cabelludo. En cada una de las 10 sesiones la duración de la estimulación será de 20 minutos, siendo la sensación de hormigueo en la zona de estimulación el principal efecto secundario. En los estudios clínicos realizados previamente no se han registrado efectos adversos graves de la técnica. Debe saber que, dado que el estudio pretende comparar la aplicación de la estimulación con la no aplicación de ésta, usted podrá pertenecer al grupo en el que la estimulación es verdadera o bien al grupo en el que la estimulación es simulada. Esto lo realizamos con el objetivo de poder comparar la eficacia de la técnica en ambos grupos.

Los datos que se obtengan serán utilizados únicamente con fines científicos y en ningún caso se harán públicos sus datos personales, siempre garantizando la plena confidencialidad.

Pretendemos igualmente relacionar aspectos clínicos, neurocognitivos, de cognición social y funcionamiento psicosocial en personas con un trastorno psicótico y analizar la posible relación con otros factores con el propósito de ampliar el conocimiento de las psicosis.

Los participantes en el estudio pueden ser personas que reciban tratamiento específico en alguna unidad adscrita al Servicio de Psiquiatría del Hospital Universitario de San Juan de Alicante. En todo caso, los investigadores solicitarán su participación voluntaria en el estudio.

Con carácter previo a su inclusión en el estudio y a que se le realice cualquier prueba del mismo, usted podrá aclarar cualquier duda y le pediremos que firme un consentimiento informado. En caso de que lo desee, podrá abandonar el estudio en cualquier momento y esto no le repercutirá en sus cuidados sanitarios posteriores.

## **BENEFICIOS QUE SE ESPERA ALCANZAR**

No se prevé ningún beneficio inmediato para su salud, sí una mejora cognitiva a corto y medio plazo. No obstante, los resultados de sus pruebas, así como los del resto de los participantes, supondrán una importante y valiosa fuente de información que conllevará un mejor conocimiento de la enfermedad y su tratamiento, con la consiguiente mejora del cuidado, tanto suyo, como del resto de la comunidad de pacientes con la misma enfermedad.

## **VOLUNTARIEDAD**

La decisión de participar en el estudio y permitir el análisis de sus datos es totalmente voluntaria, pudiendo negarse e incluso revocar su consentimiento en cualquier momento, sin tener que dar ninguna explicación.

Si decide libre y voluntariamente permitir la evaluación de sus datos, tendrá derecho a decidir ser o no informado de los resultados de la investigación.

## **RIESGOS**

La participación en el estudio no conlleva la realización de ningún procedimiento que pudiera suponer un riesgo adicional para su salud.

## **PROTECCIÓN DE DATOS PERSONALES Y CONFIDENCIALIDAD**

La información sobre sus datos personales y de salud será incorporada y tratada en una base de datos informatizada cumpliendo con las garantías que establece la Ley de Protección de Datos de Carácter Personal y la legislación sanitaria.

En caso de cesión a otros centros de investigación de la información contenida en las bases de datos y relativa a su estado de salud (por ejemplo, para el análisis estadístico de los resultados), se realizará mediante un procedimiento de codificación que impida que sus datos personales puedan ser identificados.

Usted tiene la posibilidad de ejercitar los derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición al tratamiento de datos de carácter personal, en los términos previstos en la normativa aplicable.

Si decidiera revocar el consentimiento que ahora presta, sus datos no serán utilizados en ninguna investigación después de la fecha en que haya retirado su consentimiento, si bien los datos obtenidos hasta ese momento seguirán formando parte de la investigación.

#### **INFORMACIÓN ADICIONAL**

No dude en solicitar información adicional para aclarar cualquier duda, tanto al inicio del estudio como en cualquier momento a lo largo del mismo.



## Anexo 2. Consentimiento informado.

### CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN EL ESTUDIO “EFICACIA DE LA ESTIMULACIÓN TRANSCRANEAL POR CORRIENTE DIRECTA (ETCD) A NIVEL COGNITIVO EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE ESQUIZOFRENIA”

---

D./Dña. \_\_\_\_\_, mayor de edad, con domicilio en \_\_\_\_\_ y provisto de DNI nº \_\_\_\_\_

#### DECLARA:

- Que he leído la hoja de información que se me ha entregado, relativa al estudio cuyo título aparece en el encabezado.
- Que he sido suficientemente informado/a del estudio por parte del Dr. Pedro David López Roldán, investigador principal del mismo.
- Que he comprendido las explicaciones que se me han facilitado en un lenguaje claro y sencillo y el facultativo que me ha atendido me ha permitido realizar todas las observaciones y me ha aclarado todas las dudas que le he planteado.
- Que comprendo que mi participación es voluntaria.
- Que comprendo que puedo retirarme del estudio:
  - cuando quiera,
  - sin tener que ofrecer explicaciones,
  - y sin que esto repercuta en mis cuidados médicos futuros.
- Que presto libremente mi conformidad para participar en el estudio, entendiéndolo que mi participación es voluntaria, y que puedo revocar mi consentimiento en cualquier momento, sin tener que dar explicaciones y sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.
- Que otorgo mi consentimiento para que el Servicio de Psiquiatría del Hospital Universitario de San Juan utilice mis datos para investigaciones médicas, manteniendo siempre mi anonimato y la confidencialidad de los mismos.

En \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20\_\_\_\_

Firma del paciente

Firma del investigador

Fdo. \_\_\_\_\_

Fdo. \_\_\_\_\_

REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO PARA PARTICIPAR EN EL ESTUDIO “EFICACIA DE LA ESTIMULACIÓN TRANSCRANEAL POR CORRIENTE DIRECTA (ETCD) A NIVEL COGNITIVO EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE ESQUIZOFRENIA”

---

D./D<sup>a</sup> \_\_\_\_\_, mayor de edad, con domicilio en \_\_\_\_\_ y provisto de DNI nº \_\_\_\_\_, revoco el consentimiento prestado en fecha \_\_\_\_\_, que doy con esta fecha por finalizado, sin tener que dar explicaciones y sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

En \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20\_\_\_\_

Firma del paciente

Firma del investigador

Fdo. \_\_\_\_\_

Fdo. \_\_\_\_\_



## Anexo 3. Informe del Comité Ético de Investigación con Medicamentos del Hospital General Universitario de Elche. Febrero de 2019.



### INFORME DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS

Dña. Leticia Soriano Irigaray, Secretaria del Comité de Ética de la Investigación con medicamentos del Hospital General Universitario de Elche.

#### CERTIFICA

Que este Comité ha revisado la siguiente propuesta de estudio:

**TÍTULO:** Eficacia de la estimulación transcraneal por corriente directa (ETCD) a nivel cognitivo en pacientes con diagnóstico de esquizofrenia.

**Promotor e investigador principal:** Dra. Lorena García Fernández

**Versión/fecha del protocolo:** 1.0 de 15 de Enero de 2018

**Versión/fecha HIP/CI:** 1.0 de 15 de Enero de 2018

Que este Comité, tras la lectura y revisión realizada en su reunión del 30 de enero de 2019, acta 1\_2019, de la propuesta del promotor relativa al estudio especificado, y teniendo en consideración las siguientes cuestiones:

1. Cuestiones relacionadas con la idoneidad del investigador y de sus colaboradores
2. Cuestiones relacionadas con la idoneidad de las instalaciones.
3. Cuestiones relacionadas con las cantidades y, en su caso, previsiones de remuneración o compensación para los investigadores y sujetos del ensayo y los aspectos relevantes de cualquier acuerdo entre el promotor y el centro, que han de constar en el contrato previsto en la legislación vigente.
4. Consideraciones generales del ensayo.

acuerda emitir ***Informe con las siguientes aclaraciones:***

- ✓ *El Cuaderno de registro de datos no puede recoger variables que identifiquen al paciente tales como teléfono, fecha de nacimiento, nombre, número de historia clínica, estado civil, nacionalidad, etc.*
- ✓ *No se deben recoger variables salvo las detalladas en el proyecto. Se recomienda eliminar del CRD aquellas variables que no estén recogidas en el protocolo.*
- ✓ *Se recomienda recoger variables a los 6 meses, ya que se entiende que los pacientes estarán estables, pero no se puede garantizar.*
- ✓ *Explicar detalladamente en qué se basa el tamaño muestral establecido.*
- ✓ *Al aplicar una escala de dolor, no procede indicar en la Hoja de información al paciente que es un "proceso indoloro".*
- ✓ *En la Hoja de información al paciente se le debe indicar al mismo que puede formar parte del grupo de estudio con placebo.*

CEIm Hospital General Universitario de Elche  
Camino de la Almazara, nº 11 · 03203 ELCHE · Tel. 966 61 61 74 · Fax. 966 61 61 45  
[Celc\\_elx@gva.es](mailto:Celc_elx@gva.es)

- ✓ *Es de aplicació contractar una póliza de seguro.*
- ✓ *Revisar el paràgraf on s'explica com se va a realitzar la "simulació amb placebo". En una part del protocol s'indica que només se va a aplicar durant 30 segons ("la corrent permanecerà activa únicament els primers 30 segons de la sessió), mentre que dos paràgrafs més avall s'explica que la ECTD simulada consistirà en un inici de la estimulació en rampa ascendent, 30 segons, seguit d'un breu període d'estimulació de 30 segons i que posteriorment s'aturarà, concluint els últims 30 segons de la sessió amb una rampa descendent"*
- ✓ *No pot figurar un servei com a promotor d'un estudi, per manca de CIF. El CEIm entén que la Promotora és la investigadora principal, per la qual cosa s'ha de subsanar la documentació indicant correctament el promotor.*

Que en la reunió es compliren els requisits establerts en la legislació vigent per a que la decisió del citat CEIm siga vàlida.

Que este CEIm, tant en la seua composició com en seua PNT compleix amb les normes de BPC (CPMP/ICH135/95)

Lo que firmo en Elche a 05 de febrer de 2019


Fdo.: Dña. Leticia Soriano Irigaray  
Secretaria CEIm HGU de Elche

## Anexo 4. Informe del Comité Ético de Investigación con Medicamentos del Hospital General Universitario de Elche. Junio de 2019.



### INFORME DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS

**Código de protocolo del promotor:** -

**Título:** "Eficacia de la Estimulación Transcraneal por Corriente Directa (ETCD) a nivel cognitivo en Pacientes con Diagnóstico de Esquizofrenia"

**Promotor:** Servicio de Psiquiatría Hospital Universitario de San Juan.

**Investigadora Principal:** Dra. Lorena García Fernández

El Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos del **Hospital General Universitario de Elche** en su reunión del 30 de Mayo de 2019 (Acta 5\_2019), tras la evaluación realizada de la propuesta del promotor relativa al estudio especificado, y teniendo en consideración las siguientes cuestiones:

1. Que se han evaluado las compensaciones económicas previstas (cuando las haya) y su posible interferencia con el respeto a los postulados éticos.
2. Que se cumplen los preceptos éticos formulados en la Orden SAS 3470/2009, la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica mundial sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos y en sus posteriores revisiones, Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales y Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo de 27 de Abril de 2016 de Protección de Datos (RGPD), y Consejo de 27 de abril de 2016, la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica, así como aquellos exigidos por la normativa aplicable en función de las características del estudio.
3. Que el estudio está justificado y tiene calidad metodológica adecuada.

Los miembros del CEIm, acuerdan aceptar la exención de tasas del CEIm y *emitir Informe de Aclaraciones:*

- ✓ En el Cuaderno de Recogida de Datos siguen apareciendo datos de carácter personal que pueden identificar al paciente, como es el caso del número de teléfono. Se recomienda revisar el CRD y eliminar cualquier dato que pudiera identificar al paciente.
- ✓ El comité quiere saber si al contactar con otros centros se les especifico que la ETCD se iba a utilizar para la estimulación transcraneal en pacientes con esquizofrenia.
- ✓ Remitir la cartera de servicios del centro donde se usa esta técnica para la indicación que se pretende estudiar en este estudio.

Lo que firmo en Elche a 06 de junio de 2019

Fdo.: Dña. Leticia Soriano Irigaray  
Secretaría CEIm HGU de Elche