

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

FACULTAD DE MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO EN MEDICINA



Eficacia de la Estimulación transcraneal por corriente directa (ETCD) sobre los diferentes dominios sintomáticos de la esquizofrenia.

AUTOR: GARCÍA JULBE, VÍCTOR.

TUTORA: GARCÍA FERNÁNDEZ, LORENA.

Medicina clínica, Psiquiatría.

Curso académico 2023 – 2024.

Convocatoria de mayo.

Contenido

RESUMEN.....	4
ABSTRACT	6
1. Introducción.....	8
2. Hipótesis y objetivos.....	11
2.1. Hipótesis principal	11
2.2. Hipótesis secundaria.....	11
2.3. Objetivo principal	11
2.4. Objetivos secundarios	11
3. Metodología	12
3.1. Diseño	12
3.2. Ámbito del estudio	12
3.3. Sujetos del estudio	12
Criterios de inclusión	12
Criterios de exclusión.....	13
3.4. Procedimiento	13
Selección de pacientes	13
Aleatorización y enmascaramiento	14
Intervención.....	14
Evaluación.....	14
Análisis estadístico.....	15
Equipo de estimulación	16
4. Resultados.....	18
4.1. Composición de la población de estudio.....	18
4.2. Descripción de la muestra	19
4.3. Dominios sintomáticos a nivel basal.....	19
4.4. Cambios en los diferentes dominios sintomáticos tras la intervención ETCD o Sham ETCD.....	20
4.5. Diferencias en función del género y la duración de la enfermedad.....	21
5. Discusión.....	22
6. Conclusiones.....	25
7. Referencias.....	26
8. Anexo	31
8.1 Anexo 1: Escala Visual Analógica	31

8.2 Anexo 2: Escala para el Síndrome Positivo y Negativo de la Esquizofrenia (PANSS)	32
8.3 Anexo 3: Informe de evaluación de investigación responsable.....	33



RESUMEN

Introducción: La esquizofrenia es un trastorno grave y complejo compuesto por síntomas positivos, negativos, afectivos y cognitivos. Los fármacos antipsicóticos son eficaces en el manejo de la sintomatología positiva. No obstante, no existen medicamentos que logren generar una mejora en los dominios negativos y cognitivos, los cuales suponen un gran deterioro funcional y de la calidad de vida del paciente, por lo que se están examinando diferentes técnicas de estimulación cerebral no invasiva como la estimulación transcraneal por corriente directa, cuyo mecanismo de actuación parece estar implicado en la fisiopatología neuronal de la sintomatología negativa y cognitiva, arrojando resultados prometedores.

Objetivos: El objetivo principal consiste en la evaluación del cambio objetivado tras la aplicación de 10 sesiones de ETCD en el dominio de síntomas negativos y en el de desorganización medidos con los factores Marder de la escala para el Síndrome Positivo y Negativo de la Esquizofrenia (PANSS). Los objetivos secundarios van dirigidos a analizar si existe mejora en el dominio de síntomas positivos, hostilidad y ansiedad sometidos a la misma intervención y a través del mismo proceso de evaluación. También se enfocan en identificar la existencia de factores de buena respuesta clínica la administración de ETCD relacionados con el género y con la cronicidad.

Metodología: Estudio prospectivo, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en personas de ambos géneros con diagnóstico de esquizofrenia. Se han aplicado 10 sesiones de ETCD durante dos semanas consecutivas. La evaluación de los síntomas negativos y cognitivos se ha realizado de manera previa a la intervención (evaluación

basal) e inmediatamente después de la finalización del tratamiento (evaluación final). Se ha utilizado la escala PANSS y los factores de Marder como instrumento de evaluación.

Resultados: Se ha objetivado una respuesta estadísticamente significativa para los síntomas negativos que se han reducido una media (DE) de ETCD 1,27 (1,91) vs Sham 0,22 (1,17), $p < 0,002$, puntos con relación a la evaluación basal. Asimismo, se ha obtenido una respuesta estadísticamente significativa para los síntomas cognitivos, que se han reducido una media (DE) de ETCD 2,35 (1,97) vs Sham 0,27 (0,72), $p < 0,005$, puntos con relación a la evaluación basal. Se ha objetivado una respuesta estadísticamente significativa para los síntomas positivos. No se han objetivado cambios significativos con relación a los dominios de hostilidad y ansiedad.

Conclusiones: La estimulación transcraneal por corriente directa ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de los síntomas negativos, cognitivos y positivos de la esquizofrenia, pero no ha demostrado eficacia en el abordaje de los dominios relacionados con la hostilidad ni la ansiedad/depresión.

Palabras clave: ETCD, síntomas cognitivos, síntomas negativos, esquizofrenia, estadios de la enfermedad.

ABSTRACT

Introduction: Schizophrenia is a severe mental disorder characterized by positive, negative, affective and cognitive symptoms. While antipsychotic medications effectively manage positive symptoms, they often fall short in addressing negative and cognitive symptoms, resulting in significant functional and quality of life deterioration for patients, so different non-invasive brain stimulation techniques are being examined, such as transcranial direct current stimulation, whose mechanism of action seems to be involved in the neuronal physiopathology of the negative and cognitive symptomatology, yielding promising results.

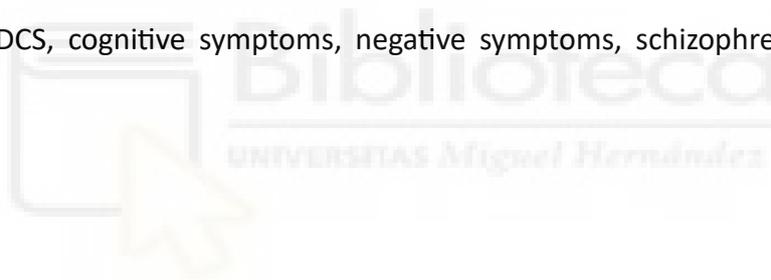
Objectives: Our main objective is to evaluate the change after the application of 10 sessions of tDCS in the domain of negative symptoms and disorganisation measured with the Marder factors of the Positive and Negative Schizophrenia Syndrome Scale (PANSS). Secondary objectives are directed towards examining potential enhancements in the realms of positive symptoms, hostility, and anxiety resulting from the same intervention and assessment procedures. Furthermore, these objectives seek to pinpoint factors associated with a favorable clinical response to tDCS administration, including gender and chronicity.

Methodology: Prospective, randomised, double-blind, placebo-controlled study in people of both genders with a diagnosis of schizophrenia. Ten sessions of tDCS have been applied during two consecutive weeks. Assessment of negative and cognitive symptoms was carried out prior to the intervention (baseline assessment) and immediately after the end of treatment (endline assessment). The PANSS scale and the Marder factors were used.

Results: A statistically significant response was observed for negative symptoms which were reduced by a mean (SD) of tDCS 1.27 (1.91) vs Sham 0.22 (1.17), $p < 0.002$, points compared to the baseline assessment. A statistically significant response was also obtained for cognitive symptoms, which were reduced by a mean (SD) of tDCS 2.35 (1.97) vs Sham 0.27 (0.72), $p < 0.005$, points compared to baseline. A statistically significant response was observed for positive symptoms. No significant changes were observed for hostility and anxiety domains.

Conclusions: Transcranial direct current stimulation has been shown to be effective in the treatment of negative, cognitive and positive symptoms of schizophrenia, but has not shown efficacy in addressing hostility and anxiety/depression domains.

Key words: tDCS, cognitive symptoms, negative symptoms, schizophrenia, stages of illness.



1. Introducción

La esquizofrenia es un trastorno mental grave, perteneciente al grupo de los trastornos psicóticos, incapacitante y complejo, de etiología heterogénea y multifactorial en la cual están involucrados factores predisponentes (genéticos, epigenéticos, del desarrollo...) y factores precipitantes (ambientales, consumo de sustancias, sucesos traumáticos) que afecta a diferentes dominios neuropsiquiátricos responsables del correcto funcionamiento del individuo en el ámbito interpersonal como son el pensamiento, la conducta y las emociones. Tiene una prevalencia del 1% y aparece entre el final de la adolescencia y el inicio de la vida adulta (1).

Los síntomas de la esquizofrenia se clasifican en síntomas positivos, negativos, afectivos y cognitivos (2).

Los síntomas positivos reflejan una distorsión del funcionamiento normal (alucinaciones, delirios y desorganización) (3), los negativos se corresponden con una disminución o ausencia de comportamiento normal relacionado con la motivación, el interés o la expresión de las emociones (anhedonia, apatía emocional, abulia, alogia...) (4), los afectivos hacen referencia a las alteraciones del humor que acompañan al resto de síntomas y los cognitivos incluyen déficits de memoria, función ejecutiva y velocidad de procesado de pensamientos (5).

Los síntomas negativos y cognitivos se han considerado síntomas nucleares de la enfermedad y son los responsables de gran parte de la morbilidad a largo plazo, de la pérdida de funcionalidad y del deterioro de la calidad de vida de los pacientes con esquizofrenia. Se asocian con déficits importantes en la motivación, la comunicación, afecto y funcionamiento social (6).

Los fármacos antipsicóticos son la piedra angular en el tratamiento de los síntomas positivos de la esquizofrenia (7). No obstante, el arsenal terapéutico disponible para el manejo de los síntomas positivos no ha demostrado eficacia en el tratamiento de los síntomas negativos o cognitivos, por lo que actualmente no existe ningún tratamiento farmacológico aprobado para el abordaje específico de éstos, derivando en la necesidad de investigar posibles nuevas líneas terapéuticas (8).

En esa necesidad de adoptar nuevas estrategias de intervención se han abierto horizontes de investigación que giran en torno a las técnicas de estimulación cerebral no invasiva, las cuales incluyen la estimulación magnética transcraneal (EMT) y la estimulación transcraneal por corriente directa (ETCD).

La estimulación cerebral no invasiva se basa en estimulaciones realizadas con campos magnéticos y con electricidad para modificar las capacidades plásticas del cerebro y, de esta forma, favorecer la recuperación o tratar síntomas que interfieren notablemente con la calidad de vida del paciente. Ambas técnicas son capaces de modular la actividad cortical y provocar cambios neuroquímicos y hormonales, ya que producen una estimulación selectiva de determinadas áreas del cerebro, que, en función del protocolo aplicado, producirá aumento o disminución de la excitabilidad neuronal (9).

De forma específica, la administración de la ETCD implica la aplicación de corrientes eléctricas de baja intensidad, a través de electrodos de superficie colocados sobre el cuero cabelludo. Hay un electrodo que se utiliza para estimular; electrodo activo, polo positivo o estimulación anódica (A-ETCD), ya que provoca potenciales postsinápticos excitatorios; hay otro electrodo, denominado polo negativo o estimulación catódica (c-ETCD), cuya acción es la de inducir potenciales postsinápticos inhibitorios.

Esto genera un campo eléctrico en el cerebro que polariza el potencial de reposo de la membrana en las neuronas del área específica que se está estimulando.

La despolarización hace que la neurona tenga más probabilidades de disparar potenciales de acción, aumentando la actividad, mientras que la hiperpolarización hace que la neurona tenga menos probabilidades de disparar potenciales de acción, disminuyendo la actividad.

Estos cambios están en relación con modificaciones del potencial de membrana mediados por calcio y la actividad de los receptores de N-methyl-D-aspartate (NMDA) ambos implicados en la fisiopatología de la esquizofrenia.

Estudios preliminares postulan que la ETCD es una medida no farmacológica segura y bien tolerada eficaz para mejorar los síntomas negativos y cognitivos en los pacientes con esquizofrenia. No obstante, aún existe la necesidad de optimizar la aplicación de la ETCD acotando las regiones de colocación de los electrodos, la corriente a emplear, número de sesiones, etcétera (10-13).

Debido a los resultados prometedores que arroja la ETCD en el tratamiento de los síntomas negativos y cognitivos de la esquizofrenia, el presente estudio pretende evaluar la eficacia en la mejora de la sintomatología negativa y cognitiva tras la aplicación de 10 sesiones de ETCD sobre la región craneal próxima a la corteza prefrontal dorsolateral izquierda en personas con diagnóstico de esquizofrenia.

2. Hipótesis y objetivos

2.1. Hipótesis principal

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

2.2. Hipótesis secundaria

En personas con diagnóstico de esquizofrenia la aplicación de 10 sesiones de ETCD también provocará una mejora en otros dominios sintomáticos.

2.3. Objetivo principal

Evaluar el cambio objetivado tras la aplicación de 10 sesiones de ETCD en el dominio de síntomas negativos y en el dominio de desorganización medidos con los factores Marder (14) de la escala para el Síndrome Positivo y Negativo de la Esquizofrenia (PANSS) (15, 16).

2.4. Objetivos secundarios

1. Evaluar el cambio objetivado tras la aplicación de 10 sesiones de ETCD en el dominio de síntomas positivos, hostilidad y ansiedad medidos con los factores Marder (14) de la escala para el Síndrome Positivo y Negativo de la Esquizofrenia (PANSS) (15, 16).
2. Identificar la existencia de factores de buena respuesta clínica a la administración de 10 sesiones de ETCD relacionados con el género.
3. Identificar la existencia de factores de buena respuesta clínica a la administración de 10 sesiones de ETCD relacionados con la cronicidad.

3. Metodología

3.1. Diseño

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

3.2. Ámbito del estudio

Se han incluido pacientes pertenecientes al área de influencia del Hospital Universitario de San Juan de Alicante que abarca una población total de 350.000 habitantes.

3.3. Sujetos del estudio

Se ha incluido a todas las personas que cumplan los criterios de inclusión y no presenten ningún criterio de exclusión durante el periodo comprendido entre marzo de 2020 y febrero de 2023. El método de muestreo ha sido consecutivo y se ha utilizado una aplicación para generar la secuencia de asignación aleatoria.

Criterios de inclusión

- Personas de ambos sexos mayores de 17 años.
- Personas diagnosticadas de esquizofrenia según el manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales DSM-5 (APA, 2013).
- 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.

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 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).
- 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.
- Puntuación mayor o igual a 8 (dolor severo) en la Escala Visual Analógica (EVA) tras la aplicación de sham ETCD tras la firma del consentimiento informado.

3.4. Procedimiento

Selección de pacientes

Los pacientes han sido derivados a la Unidad de Hospitalización desde las unidades de Salud Mental adscritas al departamento del Hospital de San Juan.

Antes de pasar a la segunda fase, se ha llevado a cabo una prueba de tolerabilidad a la técnica de estimulación ETCD (durante 5 minutos) con un registro cuantitativo del dolor experimentado durante la aplicación de sham ETCD mediante la escala visual analógica

del dolor (EVA) (anexo 1). Aquellos con una puntuación mayor o igual a 8 (dolor severo) en la escala EVA han sido excluidos del estudio (17).

Aleatorización y enmascaramiento

Los pacientes se han asignado aleatoriamente, en una proporción 1:1, al grupo experimental (ETCD activa) o al grupo control (ETCD simulada o sham).

La asignación aleatoria se ha realizado 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 han sido custodiados por este personal, enmascarándose tanto para los pacientes como para los evaluadores del estudio, hasta la finalización del mismo.

Intervención

Se han aplicado 10 sesiones de ETCD durante dos semanas consecutivas respetando fines de semana, según el protocolo propuesto por Orlov (18).

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

Evaluación

La evaluación de los síntomas negativos y cognitivos se ha realizado de manera previa a la intervención (evaluación basal) e inmediatamente después de la finalización del tratamiento (evaluación final).

Para la evaluación psicométrica se ha utilizado la escala PANSS (anexo 2). Se trata de una prueba basada en la Brief Psychiatric Rating Scale, ampliada con la evaluación de síntomas negativos, escogiéndose aquellos que distinguen adecuadamente la diferencia positivo-negativo. Se considera un test útil para valorar severidad de síntomas y

monitorización de respuesta al tratamiento. A veces se usa como indicador pronóstico, en casos en los que predominan síntomas negativos con peor evolución.

Se trata de una escala heteroaplicada, con un tiempo de administración de 30 a 60 minutos. Es una prueba formada por 30 ítems que se puntúan de 1 (ausente) a 7 (extremo). Está compuesta por 4 subescalas.

1. PANSS-P-Positiva (7 ítems).
2. PANSS-N-Negativa (7 ítems).
3. PANSS-PG-Psicopatología General (16 ítems).
4. PANSS-C-Compuesta (restar síntomas positivos de negativos).

Para identificar los diferentes dominios clínicos se han utilizado los factores de Marder (14):

- Positivo: P1, P3, P5, P6, N7, G1, G9, G12.
- Negativo: N1, N2, N3, N4, N6, G7, G16.
- Pensamiento desorganizado: P2, N5, G5, G10, G11, G13, G15.
- Hostilidad: P4, P7, G8, G14.
- Ansiedad/depresión: G2, G3, G4, G6.

Análisis estadístico

Se ha utilizado el paquete estadístico SPSS v 21 para el análisis de la muestra. Se ha calculado la media, desviación estándar y los porcentajes para representar los datos basales. Para contrastar el grado de mejora tras la intervención, se han comparado las medias de las diferencias entre la visita final y la basal en ambos grupos (ETCD vs Sham) usando el estadístico T Student.

El tamaño del efecto obtenido tras la intervención se ha calculado mediante la d de Cohen, a partir de las diferencias de las medias de los grupos y la desviación estándar ponderada.

Equipo de estimulación

Siguiendo el sistema internacional de localización electroencefalográfica de los electrodos (sistema 10-20), el ánodo (de 35 mm² de superficie) se aplicará en la corteza prefrontal dorsolateral izquierda (localización F3, como en la mayoría de los estudios previos realizados hasta la fecha) (19), mientras que el cátodo (de 35 cm² de superficie) se aplicará en la corteza prefrontal dorsolateral derecha (localización F4) (20). 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:

- Modo de estimulación real: 2 mA de ETCD aplicados durante 20 minutos (20) con electrodos de 35 cm² envueltos en algodón mojado con solución salina.
- Modo de estimulación placebo: el procedimiento es el mismo que en la estimulación real, con la excepción de que la corriente permanece activa únicamente los primeros 30 segundos de la sesión. 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 (figura 1).



Figura 1: equipo de estimulación empleado.



4. Resultados

4.1. Composición de la población de estudio

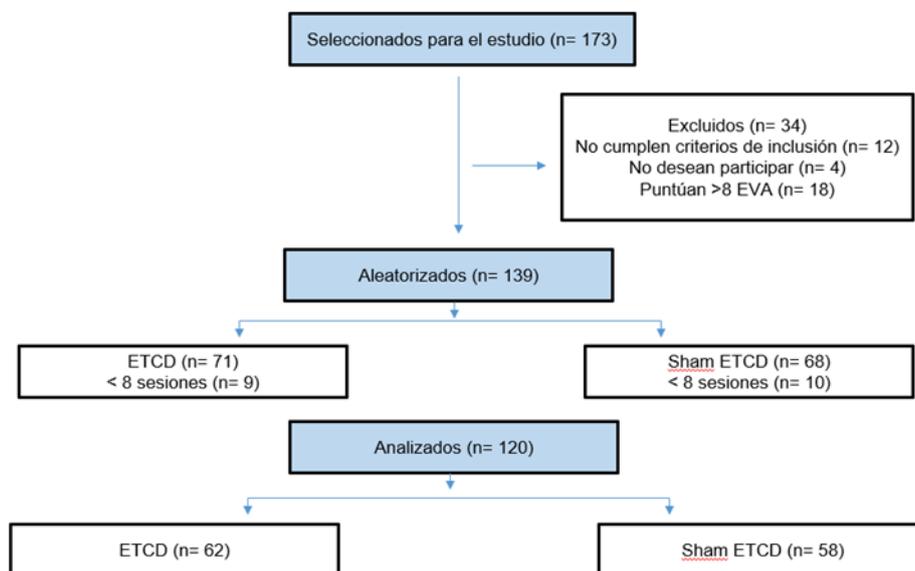


Figura 2: diagrama de flujo con pacientes seleccionados, aleatorizados y analizados.

En la figura 2 se observa la evolución del número de pacientes presentes en el estudio durante el desarrollo de sus diferentes fases.

Previamente al proceso de aleatorización se seleccionan 173 pacientes, de los cuales, 46 no son compatibles con los criterios de inclusión o de exclusión; 4 rechazan participar y 18 obtienen una puntuación superior a 8 en la EVA.

Una vez realizada la aleatorización, comienza el período de intervención, durante el cual, 19 pacientes asisten a un número de sesiones insuficiente, lo que hará que sean excluidos del análisis, derivando así, en los 120 sujetos (62 ETCD y 58 Sham) que han conformado la muestra definitiva para el estudio.

4.2. Descripción de la muestra

	ETCD	Sham	P valor
Participantes, N	62	58	
Edad (años) M (DE)	33,58 (11,387)	32,93 (11,123)	0,753
Género (% mujeres)	40,3%	25,9%	0,093
Duración de la enfermedad (años) M (DE)	11,39 (9,415)	10,28 (9,386)	0,519
Años de estudio (años) M (DE)	13,21 (3,393)	13,41 (3,632)	0,751
Consumo THC (%)	59,7%	58,6%	0,906
Ocupación (%)			
Desempleado + ILT	41,94%	53,45%	0,446
Estudia/Trabaja	58,06%	46,55%	

Tabla 1: datos sociodemográficos para las distintas variables de la muestra distribuidos en grupo ETCD y

Sham.

Según los datos reflejados en la tabla 1, la población del estudio está compuesta por adultos al inicio de la treintena, de los cuales el 33% son mujeres. Cerca del 60% de los sujetos son consumidores regulares de cannabis. La media de años vividos con la enfermedad es de 10,8 años y el promedio de años de estudio de 13,3. Además, la mitad de los participantes del estudio no están involucrados en ninguna actividad académica, laboral u ocupacional.

Como se dispone en la tabla 1, a nivel basal no existen diferencias entre ambos grupos ($p > 0,05$).

4.3. Dominios sintomáticos a nivel basal

	ETCD	Sham	P valor
Participantes, N	62	58	
Factores Marder			
Síntomas positivos	20,39 (5,954)	19,90 (6,635)	0,67
Síntomas negativos	21,00 (6,374)	20,00 (4,507)	0,326
Desorganización del pensamiento	16,82 (4,675)	16,79 (4,096)	0,971
Hostilidad/Irritabilidad	8,16 (2,915)	8,34 (3,070)	0,738
Ansiedad/depresión	10,47 (4,124)	10,28 (4,003)	0,796

Tabla 2: puntuaciones obtenidas a nivel basal (previos a la intervención) en los diferentes dominios de los factores Marder en el grupo ETCD y Sham.

La tabla 2 determina las puntuaciones de ambos grupo en cada una de las dimensiones que describen los factores Marder de la PANSS. La puntuación obtenida para ambos

grupos refleja un conjunto de pacientes estables psicopatológicamente, con predominio de sintomatología negativa y cognitiva.

Una vez más, no existen diferencias entre ambos grupos en las puntuaciones de los distintos dominios sintomáticos de los factores Marder de la escala PANSS a nivel basal ($p>0,05$).

4.4. Cambios en los diferentes dominios sintomáticos tras la intervención ETCD o Sham ETCD

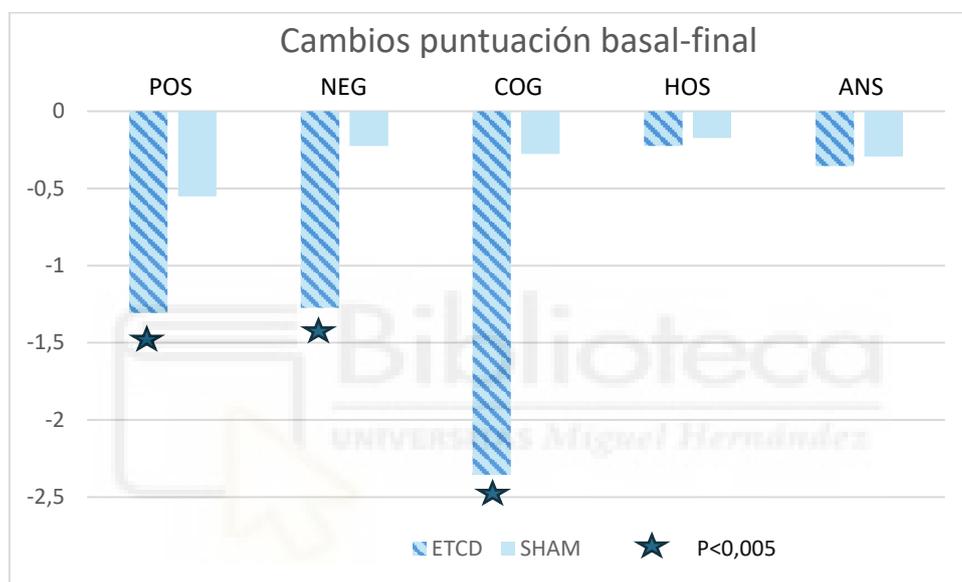


Figura 3: diferencia entre la puntuación en la visita basal y la final para cada una de las dimensiones de los factores Marder: síntomas positivos, síntomas negativos, desorganización cognitiva, hostilidad y ansiedad/depresión.

Se ha objetivado una respuesta estadísticamente significativa para los síntomas negativos que se han reducido una media (DE) de ETCD 1,27 (1,91) vs Sham 0,22 (1,17), $p<0,002$, puntos con relación a la evaluación basal. Se ha objetivado una respuesta estadísticamente significativa para los síntomas cognitivos, que se han reducido una media (DE) de ETCD 2,35 (1,97) vs Sham 0,27 (0,72), $p<0,005$, puntos con relación a la evaluación basal. Asimismo, se ha objetivado una respuesta estadísticamente

significativa para los síntomas positivos, que se han reducido una media (DE) de ETCD 1,30 (1,46) vs Sham 0,55 (1,07), $p < 0,005$, puntos con relación a la evaluación basal.

No se han objetivado cambios significativos con relación a los dominios de hostilidad y ansiedad ni diferencias en la respuesta a la intervención entre ambos grupos ($p > 0,05$).

4.5. Diferencias en función del género y la duración de la enfermedad

Con el objetivo de evaluar la existencia de diferencias de género en respuesta a la intervención, se ha separado la población que ha recibido ETCD en función del sexo (que en el estudio que presentamos ha coincidido con el género) en hombres y mujeres.

Ambos grupos (hombres y mujeres) han presentado una respuesta estadísticamente significativa para los síntomas negativos, cognitivos y positivos que se han registrado con relación a la evaluación basal sin diferencias significativas entre ambos géneros ($p > 0,05$).

Por el contrario, tras separar la población que ha recibido ETCD en dos grupos en función de la duración de la enfermedad: pacientes en fases iniciales (duración inferior o igual a 5 años) y pacientes con enfermedad establecida (duración superior a 5 años) se ha observado una mejor respuesta a la ETCD para el grupo de pacientes en fases más avanzadas de la enfermedad sólo en relación a los síntomas cognitivos (fases tempranas 0,42 (0,81) vs fases avanzadas 1,96 (1,02), $p = 0,04$, que no se ha encontrado en el resto de dominios sintomáticos.

5. Discusión

Este proyecto de investigación persigue el objetivo de evaluar la eficacia de una intervención de neuroestimulación no invasiva, la ETCD, en un grupo de personas con esquizofrenia, haciendo especial hincapié en su eficacia para la mejora de los síntomas negativos y cognitivos, a priori refractarios al tratamiento farmacológico con antipsicóticos (6-8), que se han considerado los principales determinantes del pronóstico funcional y la mejora en la calidad de vida de las personas diagnosticadas de esquizofrenia.

En este estudio, la aplicación de 10 sesiones de ETCD sobre la corteza prefrontal dorsolateral izquierda (F3) se ha acompañado de una mejora de los síntomas negativos y cognitivos además de los síntomas positivos evaluados con los factores Marder de la PANSS en personas con esquizofrenia (14). Sin embargo, la intervención aplicada no ha generado modificación alguna en los dominios de la hostilidad y ansiedad/depresión.

En la escena internacional existen investigadores que han realizado ensayos clínicos relacionados con la evaluación de la eficacia de la ETCD sobre los diferentes dominios sintomáticos de la esquizofrenia. Por ejemplo, en el estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo propuesto por Lisoni J y colaboradores (10), se analizó la respuesta a la ETCD de una muestra de 50 pacientes divididos en dos grupos de 25 cada uno (ETCD vs Sham), de los síntomas negativos y cognitivos de la esquizofrenia, obteniendo resultados favorables que concluyen ratificando la eficacia del tratamiento frente a placebo a través de las puntuaciones obtenidas en la PANSS para el dominio negativo y de escalas que evalúan la neurocognición antes y después de la intervención con un esquema de actuación similar al de este estudio en cuanto a número de sesiones

y duración de las mismas. Otros estudios publicados (18, 20, 21) concluyen también con que la ETCD supone una medida terapéutica eficaz y segura en el manejo de los síntomas negativos y cognitivos de la esquizofrenia.

Independientemente de que los síntomas positivos tengan asociado un tratamiento farmacológico, en este estudio se ha evidenciado una reducción estadísticamente significativa de la media de puntuación del dominio de los síntomas positivos de los factores Marder (14) en ETCD frente a Sham, lo cual puede hacernos pensar en un beneficio adicional en el tratamiento de esta sintomatología. Lo mismo se ha observado en un trabajo publicado por Bose A y su equipo (22), en el cual experimentan con la ETCD buscando resolver las alucinaciones auditivas en un grupo de pacientes con esquizofrenia, refractarias a antipsicóticos. Esto abre otra posible línea de investigación cuya misión estaría formada por evaluar la posible eficacia exclusivamente sobre síntomas positivos que son posibles candidatos para evolucionar favorablemente como se ha visto en la figura 3, a priori no tenida en cuenta por la eficacia testada de la farmacología antipsicótica por norma general en la esquizofrenia.

Los resultados de este estudio también han mostrado una diferencia de respuesta a ETCD según los años convividos con la enfermedad, dividiéndose en pacientes con enfermedad establecida equivalente a una duración de ésta de más de 5 años y e pacientes en fases iniciales, correspondiéndose a una duración igual o inferior a 5 años. En cuanto a esta distinción, se ha objetivado una mejor respuesta a la ETCD en el grupo de pacientes en fases más avanzadas de la enfermedad únicamente en relación con el dominio sintomático cognitivo. La teoría que respalda este fenómeno reside en el hecho de que la esquizofrenia es un trastorno que da una sintomatología cuyo sustrato

fisiopatológico se correlaciona con la transformación de la plasticidad neuronal de determinadas áreas del cerebro, así como la afectación en las diferentes concentraciones presentes de una serie de neurotransmisores en esas regiones cerebrales. Por esta razón, el mecanismo de actuación de la ETCD trata de neuromodular de la forma más acotada posible las extensiones afectadas. Conociendo esto y tras la revisión de la literatura publicada sobre el uso de técnicas no invasivas de estimulación neuronal como es la ETCD, estudiando su funcionamiento sobre las áreas estimuladas a nivel neurofisiológico, se ha materializado la hipótesis de que los pacientes diagnosticados de esquizofrenia crónica pueden ser susceptibles de obtener un mayor beneficio sintomático que aquellos que se hallan en fases tempranas de la enfermedad debido a que con el paso del tiempo viviendo con este trastorno, dichas áreas afectadas poseen un mayor deterioro acumulado y por ello, conforman un terreno más propicio a responder favorablemente a cambios en la remodelación de la plasticidad cerebral que en los pacientes que se localizan en el debut, que no han permanecido el tiempo suficiente con la enfermedad como para acumular las alteraciones neuronales necesarias para ser respondedores óptimos de esta opción terapéutica (23-26).

No se han identificado diferencias en función del sexo.

El estudio presentado cuenta con importantes fortalezas. En primer lugar, el elevado número de pacientes superior al presentado en los estudios realizados hasta la fecha; segundo, la utilización de un instrumento, la PANSS, que se considera el patrón oro en la evaluación de los síntomas en personas con esquizofrenia; tercero, la puesta del foco de la intervención en dos dominios sintomáticos fundamentales en la mejora del funcionamiento y en la calidad de vida y por último, la aplicación, en el sistema público

de salud, de una técnica novedosa, económica, inocua y de fácil aplicación para la mejora de personas con esquizofrenia.

Como limitaciones, cabe reseñar que dicho estudio se ha realizado a lo largo de los últimos cuatro años y en él han colaborado hasta cuatro evaluadores diferentes, todos ciegos al tratamiento aplicado. Por ello, no se ha podido descartar que exista cierta variabilidad en la evaluación sintomática.

Por todo lo expuesto, este trabajo ha contribuido a determinar la respuesta favorable a la ETCD en el ámbito cognitivo y negativo de la esquizofrenia, así como a aportar más evidencia científica sobre la eficacia de la ETCD sobre diversos dominios sintomáticos en pacientes con diagnóstico de esquizofrenia.

6. Conclusiones

La estimulación transcraneal por corriente directa ha demostrado eficacia en la mejora de los síntomas negativos, cognitivos y positivos de la esquizofrenia, sin mostrar mejora del dominio de la hostilidad ni el de ansiedad/depresión. No se han evidenciado factores predictores de mejora con relación al sexo, pero sí se han reflejado factores predictores de mejora del dominio cognitivo con relación a la cronicidad, en pacientes con una duración de la enfermedad superior a 5 años.

7. Referencias

- 1 Sommer, I. E., Bearden, C. E., van Dellen, E., Breetvelt, E. J., Duijff, S. N., Maijer, K., van Amelsvoort, T., de Haan, L., Gur, R. E., Arango, C., Díaz-Caneja, C. M., Vinkers, C. H., & Vorstman, J. A. (2016). Early interventions in risk groups for schizophrenia: what are we waiting for? *NPI schizophrenia*, 2, 16003. <https://doi.org/10.1038/npjschz.2016.3>
- 2 Van Os J, Kapur S. Schizophrenia. *Lancet* 2009; 374:635-45.
- 3 C.R. Bowie, P.D. Harvey. Cognitive deficits and functional outcome in schizophrenia. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.*, 2 (4) (2006), pp. 531-536, 10.2147/nedt.2006.2.4.531.
- 4 J. Bobes, C. Arango, M. Garcia-Garcia, J. Rejas Prevalence of negative symptoms in outpatients with schizophrenia spectrum disorders treated with antipsychotics in routine clinical practice: findings from the CLAMORS study *J Clin Psychiatry.*, 71 (3) (2010), pp. 280-286, [10.4088/JCP.08m04250y](https://doi.org/10.4088/JCP.08m04250y)
- 5 Carbon, M., & Correll, C. U. (2014). Thinking and acting beyond the positive: the role of the cognitive and negative symptoms in schizophrenia. *CNS spectrums*, 19 Suppl 1, 38–53. <https://doi.org/10.1017/S1092852914000601>
- 6 Correll CU, Schooler NR. Negative Symptoms in Schizophrenia: A Review and Clinical Guide for Recognition, Assessment, and Treatment. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2020 Feb 21;16:519-534. doi: 10.2147/NDT.S225643. PMID: 32110026; PMCID: PMC7041437.
- 7 Yang, A. C., & Tsai, S. J. (2017). New Targets for Schizophrenia Treatment beyond the Dopamine Hypothesis. *International journal of molecular sciences*, 18(8), 1689. <https://doi.org/10.3390/ijms18081689>

8 Marder SR, Umbricht D. Negative symptoms in schizophrenia: Newly emerging measurements, pathways, and treatments. *Schizophr Res.* 2023 Aug;258:71-77. doi: 10.1016/j.schres.2023.07.010.

9 Kronick, J., Sabesan, P., Burhan, A. M., & Palaniyappan, L. (2022). Assessment of treatment resistance criteria in non-invasive brain stimulation studies of schizophrenia. *Schizophrenia research*, 243, 349–360.
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2021.06.009>

10 Lisoni J, Baldacci G, Nibbio G, Zucchetti A, Butti Lemmi Gigli E, Savorelli A, Facchi M, Miotto P, Deste G, Barlati S, Vita A. Effects of bilateral, bipolar-nonbalanced, frontal transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) on negative symptoms and neurocognition in a sample of patients living with schizophrenia: Results of a randomized double-blind sham-controlled trial. *J Psychiatr Res.* 2022 Nov;155:430-442. doi: 10.1016/j.jpsychires.2022.09.011.

11 Chang CC, Kao YC, Chao CY, Tzeng NS, Chang HA. Examining bi-anodal transcranial direct current stimulation (tDCS) over bilateral dorsolateral prefrontal cortex coupled with bilateral extracephalic references as a treatment for negative symptoms in non-acute schizophrenia patients: A randomized, double-blind, sham-controlled trial. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2020 Jan 10; 96:109715. doi: 10.1016/j.pnpbp.2019.109715.

12 Min-Fang Kuo, Po-See Chen & Michael A. Nitsche (2017) The application of tDCS for the treatment of psychiatric diseases, *International Review of Psychiatry*, 29:2, 146-167, DOI: 10.1080/09540261.2017.1286299.

13 Hyde, J., Carr, H., Kelley, N. et al. Efficacy of neurostimulation across mental disorders: systematic review and meta-analysis of 208 randomized controlled trials. *Mol Psychiatry* 27, 2709–2719 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41380-022-01524-8>

14 Marder SR, Davis JM, Chouinard G. The effects of risperidone on the five dimensions of schizophrenia derived by factor analysis: combined results of the North American trials. *J Clin Psychiatry*. 1997;58(12):538–546.

15 Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 1987; 13:261-76.

16 Peralta V, Cuesta MJ. Validación de la escala de síntomas positivos y negativos (PANSS) en una muestra de esquizofrénicos españoles. *Actas Luso Españolas de Neurología Psiquiátrica* 1994; 4:44-50.

17 Charvet LE, Kasschau M, Datta A, Knotkova H, Stevens MC, Alonzo A, Loo C, Krull KR, Bikson M. Remotely-supervised transcranial direct current stimulation (tDCS) for clinical trials: guidelines for technology and protocols. *Front Syst Neurosci*. 2015 Mar 17; 9:26. doi: 10.3389/fnsys.2015.00026. PMID: 25852494; PMCID: PMC4362220.

18 Orlov ND, Tracy DK, Joyce D, Patel S, Rodzinka-Pasko J, Dolan H, Hodsoll J, Collier T, Rothwell J, Shergill SS. Stimulating cognition in schizophrenia: A controlled pilot study of the effects of prefrontal transcranial direct current stimulation upon memory and learning. *Brain Stimul*. 2017 May-Jun;10(3):560-566. doi: 10.1016/j.brs.2016.12.013. Epub 2016 Dec 28. PMID: 28057452.

19 Kennedy NI, Lee WH, Frangou S. Efficacy of non-invasive brain stimulation on the symptom dimensions of schizophrenia: A meta-analysis of randomized controlled trials.

Eur Psychiatry. 2018 Mar;49:69-77. doi: 10.1016/j.eurpsy.2017.12.025. Epub 2018 Feb 3. PMID: 29413808.

20 Gomes, J. S., Trevizol, A. P., Ducos, D. V., Gadelha, A., Ortiz, B. B., Fonseca, A. O., Dias, A. M. (2018). Effects of transcranial direct current stimulation on working memory and negative symptoms in schizophrenia: a phase II randomized sham-controlled trial. Schizophrenia Research: Cognition, 12(February), 20–28.

<https://doi.org/10.1016/j.scog.2018.02.003>

21 Valiengo LDCL, Goerigk S, Gordon PC, Padberg F, Serpa MH, Koebe S, Santos LAD, Lovera RAM, Carvalho JB, van de Bilt M, Lacerda ALT, Elkis H, Gattaz WF, Brunoni AR. Efficacy and Safety of Transcranial Direct Current Stimulation for Treating Negative Symptoms in Schizophrenia: A Randomized Clinical Trial. JAMA Psychiatry. 2020 Feb 1;77(2):121-129. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2019.3199. PMID: 31617873; PMCID: PMC6802484.

22 Bose A, Shivakumar V, Agarwal SM, Kalmady SV, Shenoy S, Sreeraj VS, Narayanaswamy JC, Venkatasubramanian G. Efficacy of fronto-temporal transcranial direct current stimulation for refractory auditory verbal hallucinations in schizophrenia: A randomized, double-blind, sham-controlled study. Schizophr Res. 2018 May;195:475-480. doi: 10.1016/j.schres.2017.08.047. Epub 2017 Sep 1. PMID: 28866447.

23 Agarwal SM, Shivakumar V, Bose A, Subramaniam A, Nawani H, Chhabra H, Kalmady SV, Narayanaswamy JC, Venkatasubramanian G. Transcranial direct current stimulation in schizophrenia. Clin Psychopharmacol Neurosci. 2013 Dec;11(3):118-25. doi: 10.9758/cpn.2013.11.3.118. Epub 2013 Dec 24. PMID: 24465247; PMCID: PMC3897759.

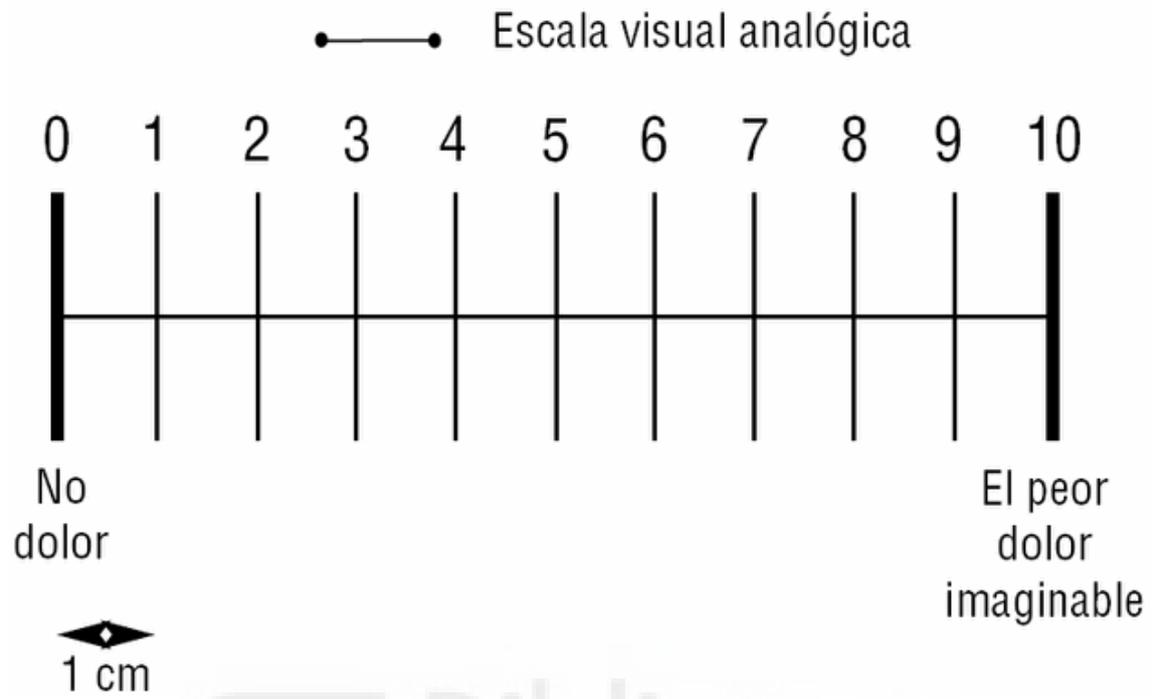
24 Brunoni AR, Nitsche MA, Bolognini N, Bikson M, Wagner T, Merabet L, Edwards DJ, Valero-Cabre A, Rotenberg A, Pascual-Leone A, Ferrucci R, Priori A, Boggio PS, Fregni F. Clinical research with transcranial direct current stimulation (tDCS): challenges and future directions. *Brain Stimul.* 2012 Jul;5(3):175-195. doi: 10.1016/j.brs.2011.03.002. Epub 2011 Apr 1. PMID: 22037126; PMCID: PMC3270156.

25 Shiozawa P, Fregni F, Benseñor IM, Lotufo PA, Berlim MT, Daskalakis JZ, Cordeiro Q, Brunoni AR. Transcranial direct current stimulation for major depression: an updated systematic review and meta-analysis. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2014 Sep;17(9):1443-52. doi: 10.1017/S1461145714000418. Epub 2014 Apr 8. Erratum in: *Int J Neuropsychopharmacol.* 2014 Sep;17(9):1539. PMID: 24713139.

26 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.* 2002 Oct;125(Pt 10):2238-47. doi: 10.1093/brain/awf238. PMID: 12244081.

8.Anexo

8.1 Anexo 1: Escala Visual Analógica



8.2 Anexo 2: Escala para el Síndrome Positivo y Negativo de la Esquizofrenia (PANSS)

RESUMEN DE PUNTUACIONES

Escala Positiva (PANSS-P)							
1. Delirios	1	2	3	4	5	6	7
2. Desorganización Conceptual	1	2	3	4	5	6	7
3. Alucinaciones	1	2	3	4	5	6	7
4. Excitación	1	2	3	4	5	6	7
5. Grandiosidad	1	2	3	4	5	6	7
6. Susplicacia/perjuicio	1	2	3	4	5	6	7
7. Hostilidad	1	2	3	4	5	6	7
Total PANSS-P							
Escala Negativa (PANSS-N)							
1. Embotamiento afectivo	1	2	3	4	5	6	7
2. Retraimiento emocional	1	2	3	4	5	6	7
3. Contacto pobre	1	2	3	4	5	6	7
4. Retraimiento social	1	2	3	4	5	6	7
5. Pensamiento abstracto	1	2	3	4	5	6	7
6. Fluidez de la conversación	1	2	3	4	5	6	7
7. Pensamiento estereotipado	1	2	3	4	5	6	7
Total PANSS-N							
Indice compuesto (Total PANSS-P) - (Total PANSS-N)							
Psicopatología General (PANSS-PG)							
1. Preocupación somática	1	2	3	4	5	6	7
2. Ansiedad	1	2	3	4	5	6	7
3. Sentimientos de culpa	1	2	3	4	5	6	7
4. Tensión motora	1	2	3	4	5	6	7
5. Manerismos / posturas	1	2	3	4	5	6	7
6. Depresión	1	2	3	4	5	6	7
7. Enlentecimiento motor	1	2	3	4	5	6	7
8. Falta de colaboración	1	2	3	4	5	6	7
9. Pensamientos inusuales	1	2	3	4	5	6	7
10. Desorientación	1	2	3	4	5	6	7
11. Atención deficiente	1	2	3	4	5	6	7
12. Ausencia de insight	1	2	3	4	5	6	7
13. Trastornos de la volición	1	2	3	4	5	6	7
14. Control deficiente de los impulsos	1	2	3	4	5	6	7
15. Ensimismamiento	1	2	3	4	5	6	7
16. Evitación social activa	1	2	3	4	5	6	7
Total PANSS-PG							

RESULTADOS

SINDROME POSITIVO:	<input type="text"/>	PUNTOS	<input type="text"/>	PERCENTIL
SINDROME NEGATIVO:	<input type="text"/>	PUNTOS	<input type="text"/>	PERCENTIL
INDICE COMPUESTO:	<input type="text"/>	PUNTOS	<input type="text"/>	PERCENTIL
PSICOPATOLOGÍA GENERAL:	<input type="text"/>	PUNTOS	<input type="text"/>	PERCENTIL
SISTEMA RESTRICTIVO:	<input type="text"/>			
SISTEMA INCLUSIVO:	<input type="text"/>			

8.3 Anexo 3: Informe de evaluación de investigación responsable



INFORME DE EVALUACIÓN DE INVESTIGACIÓN RESPONSABLE DE 1. TFG (Trabajo Fin de Grado)

Elche, a 26/02/2024

Nombre del tutor/a	Lorena García Fernández
Nombre del alumno/a	Victor García Julbe
Tipo de actividad	Adherido a un proyecto autorizado
Título del 1. TFG (Trabajo Fin de Grado)	Eficacia de la ETCD sobre los síntomas negativos de la esquizofrenia
Evaluación de riesgos laborales	No solicitado/No procede
Evaluación ética humanos	No solicitado/No procede
Código provisional	24022211001
Código de autorización COIR	TFG.GME.LGF.VGJ.240222
Caducidad	2 años

Se considera que la presente actividad no supone riesgos laborales adicionales a los ya evaluados en el proyecto de investigación al que se adhiere. No obstante, es responsabilidad del tutor/a informar y/o formar al estudiante de los posibles riesgos laborales de la presente actividad.

La necesidad de evaluación ética del trabajo titulado: **Eficacia de la ETCD sobre los síntomas negativos de la esquizofrenia** ha sido realizada en base a la información aportada en el formulario online: "TFG/TFM: Solicitud Código de Investigación Responsable (COIR)", habiéndose determinado que no requiere ninguna evaluación adicional. Es importante destacar que si la información aportada en dicho formulario no es correcta este informe no tiene validez.

Por todo lo anterior, se autoriza la realización de la presente actividad.

Atentamente,

Alberto Pastor Campos
Jefe de la Oficina de Investigación Responsable
Vicerrectorado de Investigación y Transferencia

Biblioteca
UNIVERSITAS Miguel Hernández