

MEMORIA DE SOLICITUD DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

Expediente N°

TÍTULO: Revisión sistemática y metaanálisis de la eficacia y seguridad de potenciadores cognitivos en esquizofrenia.	
Investigador/a principal: Javier Ballesteros	
TIPO DE PROYECTO: INDIVIDUAL <input checked="" type="checkbox"/> COORDINADO <input type="checkbox"/> MULTICÉNTRICO <input type="checkbox"/>	
NOMBRE COORDINADOR/A (COORDINADOS O MULTICÉNTRICOS DE VARIAS SOLICITUDES):	
DURACIÓN: 3 años <input checked="" type="checkbox"/>	
RESUMEN (Objetivos y metodología del proyecto): (Máximo 250 palabras) Objetivo: Valorar la eficacia y seguridad de la utilización de potenciadores cognitivos, como tratamiento coadyuvante a antipsicóticos, en el tratamiento de la esquizofrenia. Métodos: Revisión sistemática y metaanálisis para cada tipo de potenciador cognitivo recogido en la literatura (inhibidores de acetil-colinesterasa, agonistas nicotínicos, moduladores de receptores AMPA, etc). Se incluirán ensayos clínicos aleatorizados de grupos paralelos o de grupos cruzados. Las ramas de tratamiento serán antipsicótico mas potenciador cognitivo versus antipsicótico más placebo. Además de por el tipo de fármaco utilizado como potenciador cognitivo, los estudios se categorizarán de acuerdo al tiempo de tratamiento (hasta 3 meses, de 3 a 6 meses, de 6 meses a 1 año; y de más de 1 año). Como medidas de resultado primario de eficacia se utilizarán variables cognitivas (atención y velocidad de procesamiento, funcionamiento ejecutivo, y memoria verbal o visual). Se considerarán resultados primarios de tolerancia y seguridad la discontinuación en tratamiento por cualquier causa, y por la presencia de efectos adversos. Los ensayos a incluir se localizarán en bases de datos electrónicas y registros de ensayos clínicos. Se evaluará la calidad metodológica de los ensayos por su riesgo de sesgos. Los tamaños del efecto a analizar serán cuantitativos (diferencia de medias o diferencia estandarizada de medias) o dicotómicos (odds ratio), y su combinación se realizará mediante modelos de efectos aleatorios. Los metaanálisis clásicos nos dará información sobre cada uno de los tratamientos frente a placebo, mientras que metaanálisis indirectos posteriores nos darán información comparativa entre los potenciadores cognitivos.	
TITLE: Efficacy and safety of cognitive enhancers in schizophrenia. A systematic review and meta-analysis	
SUMMARY (Objectives and methodology): Objective: To assess the efficacy and safety of cognitive enhancers as antipsychotic add-on treatments in schizophrenia. Methods: For each cognitive enhancer so far reported (acetylcholinesterase inhibitors, nicotinic agonists, AMPA-receptor modulators, etc) a systematic review and meta-analysis will be performed. Randomized trials with parallel or cross-over designs will be included. The arms to compare will be antipsychotic plus cognitive enhancer versus antipsychotic plus placebo. Besides the cognitive enhancer used, trials will be categorized according to time on treatment (< 3 months, 3 to 6 months, 6 to 12 months, and > 12 months). Several cognitive results will be considered as efficacy primary outcomes (speed of processing and attention, executive functioning, and verbal and visual memory). Primary outcomes for tolerability and safety will be the discontinuation for any reason, and because of adverse events. Eligible trials will be located by searching electronic databases and clinical trials registers. Included trials will be assessed for methodological quality according to the risk of bias. Extracted effect sizes will be either continuous (mean difference or standardized mean difference) or dichotomous (odds ratio), and will be combined by a random effects model. Classical meta-analyses will present evidence on each cognitive enhancer versus placebo whereas further indirect meta-analyses will present comparative evidence and ranking of competitive treatments.	

MEMORIA DE SOLICITUD DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

Expediente N°

Investigador/a principal: Javier Ballesteros

Antecedentes y estado actual del tema (Citar las referencias incluidas en el apartado siguiente)
(Máximo 3 páginas)

La esquizofrenia, considerada como la enfermedad mental más grave y persistente, se caracteriza por la presencia de síntomas positivos, negativos, trastornos del ánimo y alteraciones cognitivas (American Psychiatric Association, DSM-IV, 1994). A pesar de que los nuevos antipsicóticos de segunda generación proporcionan un modesto efecto terapéutico sobre las alteraciones cognitivas - en comparación al efecto adverso que provocan los antipsicóticos convencionales - dicho efecto no parece tener relevancia clínica (Keefe et al, 2007). Por lo tanto, la ausencia de un tratamiento adecuado para las alteraciones cognitivas en esquizofrenia, supone actualmente uno de los principales problemas en los programas de intervención y rehabilitación de estos pacientes.

Los estudios neuropsicológicos en esquizofrenia describen de forma consistente la presencia de alteraciones en la velocidad de procesamiento, atención, memoria de trabajo, funciones ejecutivas, y aprendizaje y memoria (Heinrichs & Zakzanis, 1998). Estas alteraciones se detectan ya en el primer episodio de la enfermedad (Zabala et al, 2009), e incluso en fases premórbidas (Reichenberg et al, 2010), permanecen estables en el tiempo (Addington et al, 2005), y no pueden ser explicadas exclusivamente por la presencia de otros síntomas clínicos (Gonzalez-Blanch et al, 2008). A nivel funcional, las alteraciones cognitivas suponen un efecto negativo importante en la calidad de vida del paciente y repercuten desfavorablemente en su funcionamiento social y laboral (Velligan et al, 2000; Green, 2006).

Dada la implicación de diversos sistemas de neurotransmisión en la cognición, se ha sugerido que la modulación y potenciación de esos sistemas mediante fármacos agonistas, inhibidores de su recaptación o de su metabolismo, podría ser útil en el tratamiento de los déficits cognitivos de la esquizofrenia. Estos fármacos se utilizarían como fármacos coadyuvantes al tratamiento básico con antipsicóticos, podrían mejorar o prevenir parte de los déficits cognitivos descritos en la esquizofrenia, y por lo tanto mejorar las expectativas del paciente esquizofrénico (Harvey, 2009). Por su importante papel en la cognición, la eficacia de la manipulación del sistema colinérgico ha sido uno de los más estudiados hasta el momento. Así, se han estudiado inhibidores de la acetilcolinesterasa como rivastigmina, y sobre todo donepezilo (Friedman et al, 2002; Stryker et al, 2004; Akhondzadeh et al, 2008), y agonistas nicotínicos (Olinic et al, 2006; Freedman et al, 2008). Otros fármacos que actúan sobre vías glutamatérgicas, como moduladores de receptores AMPA, también han sido evaluados en esquizofrenia (Goff et al, 2008), así como fármacos noradrenérgicos, serotoninérgicos, o dopaminérgicos (Harvey, 2009). Sin embargo, la eficacia y seguridad de ese tipo de medicaciones como tratamientos coadyuvantes en la esquizofrenia sigue sin ser concluyente, y esto es debido básicamente a tres problemas metodológicos: (a) la mezcla de diseños clínicos utilizados, (b) la inconsistencia, y alta heterogeneidad entre estudios, respecto de las medidas cognitivas de resultado de primario interés a analizar, y (c) los pequeños tamaños de muestra generalmente utilizados, y que hacen que las estimaciones de eficacia y seguridad sean poco precisas.

Respecto al primer problema, un porcentaje superior al 30% de los ensayos clínicos con potenciadores cognitivos que hemos revisado hasta el momento, presenta un diseño de estudio cruzado frente al habitual de ramas paralelas. Más allá del problema técnico menor de combinar efectos que provienen de diseños disímiles, el principal problema proviene de la posible existencia de procesos de "carry-over" no suficientemente valorados en los ensayos cruzados. Este fenómeno de arrastre de la eficacia obtenida en el primer periodo del estudio al segundo periodo, podría

MEMORIA DE SOLICITUD DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

Expediente N°

conducir a que las estimaciones finales estén sesgadas. Este problema ha sido detectado previamente en metaanálisis de ensayos con donepezilo en daño cerebral traumático (Ballesteros et al, 2008), y de estar presente en los estudios forzaría a evaluar únicamente los resultados del primer período de tratamiento, disminuyendo efectivamente el tamaño de muestra y la potencia del estudio.

La inconsistencia entre las medidas cognitivas de resultado primario de eficacia también explica la variabilidad de resultados publicados hasta ahora. La iniciativa MATRICS apoyada por el NIMH es un paso importante en la estandarización de las pruebas cognitivas en esquizofrenia (Nuechterlein et al, 2008), pero su forma de selección y utilización normativa es discutible y no está apoyada de manera unánime. En cualquier caso, la propuesta MATRICS es demasiado reciente como para que pueda estar incluida en la mayoría de los ensayos a revisar.

El tercer problema al que nos referíamos es el del tamaño de muestra, presente en los diseños de grupos paralelos, y especialmente en el diseño de grupos cruzados. Posiblemente el alto porcentaje de ensayos cruzados que estamos ya recuperando, pueda ser explicado por la intención de los investigadores de mantener un control experimental alto, al mismo tiempo que se mantiene el tamaño de muestra al mínimo necesario. Pero precisamente los problemas de "carry-over" potencian que las muestras estudiadas (primer periodo de tratamiento) en los distintos ensayos sean pequeñas, lo que produce intervalos de confianza con rangos altos, y en definitiva poca precisión a la hora de valorar convenientemente los resultados de eficacia y seguridad.

En resumen podemos decir que, (a) los déficits cognitivos son inherentes a la esquizofrenia (Green, 2006) y son síntomas estrechamente vinculados a la baja funcionalidad individual y socio-comunitaria de estos pacientes, por lo que están directamente relacionados con las expectativas pronósticas y la calidad de vida de los pacientes con esquizofrenia; (b) la utilización de potenciadores cognitivos asociados a medicación antipsicótica es actualmente una de las áreas prioritarias en la investigación clínica en relación con la mejora de las expectativas y calidad de vida del paciente esquizofrénico a largo plazo, pero (c) la incertidumbre sobre su eficacia y seguridad es todavía alta. Conocemos que se han realizado, o están realizándose, ensayos clínicos en esquizofrenia con inhibidores de la acetil-colinesterasa, agonistas parciales nicotínicos, y otros fármacos potenciadores de las funciones cognitivas, por lo que una revisión sistemática y metaanálisis de la actual evidencia sobre su eficacia sería aconsejable y necesaria. Como trabajos previos, no conocemos más que una revisión reciente, en dos partes, sobre la eficacia de los inhibidores de la acetil-colinesterasa en la esquizofrenia (Chouinard et al, 2007; Stip et al, 2007), que no cubre nuestros objetivos ya que su interés se centró en el análisis de los tamaños del efecto sólo para el grupo experimental, y los análisis que valoran los tamaños del efecto entre grupos han incluido diferentes tipos de diseños (observacionales y experimentales) sin tomar en consideración los posibles sesgos incluidos, y la posibilidad de su ajuste según modelos que descuenten la evidencia obtenida en función del tipo de diseño. Tampoco presenta valoraciones de tolerancia ni de seguridad. Hay también un metaanálisis de estudios longitudinales de cognición en esquizofrenia que se basa en análisis test-retest de un único grupo, y que por lo tanto no valora la eficacia de ninguna intervención (Szoke et al, 2008), además de otro metaanálisis valorando las diferencias cognitivas en esquizofrenia frente a trastorno esquizoafectivo y psicosis afectivas (Bora et al, 2009), por lo que tampoco cubre nuestros objetivos. Además de estas publicaciones, conocemos la existencia de un protocolo de la Colaboración Cochrane que presenta una revisión sistemática y metaanálisis para inhibidores de la acetil-colinesterasa en esquizofrenia (Singh et al, 2009), pero cuyos objetivos son distintos a los nuestros, y no incluyen variables cognitivas como resultados primarios de eficacia. Por último, conocemos la existencia de otro posible protocolo Cochrane que focaliza la intervención únicamente en donepezilo, protocolo aún no publicado y en valoración por parte del grupo Cochrane de esquizofrenia, y que es de nuestro propio grupo, y representa parte de

MEMORIA DE SOLICITUD DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

Expediente N°

este proyecto más general de revisiones sistemáticas y metaanálisis.

Así pues, nuestro objetivo es el de realizar una revisión sistemática y metaanálisis de la utilización de potenciadores cognitivos como tratamiento coadyuvante asociado a antipsicóticos. Sus resultados contribuirán a disminuir la incertidumbre que existe sobre la eficacia y seguridad en esquizofrenia de estos tratamientos. Específicamente, proponemos estimar la eficacia, tolerancia, y seguridad de distintas familias farmacológicas de potenciadores cognitivos, utilizados como medicación coadyuvante a antipsicóticos, en comparación con antipsicóticos más placebo, para reducir el déficit cognitivo en enfermos con esquizofrenia.

MEMORIA DE SOLICITUD DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

Expediente Nº

Investigador/a principal: Javier Ballesteros

Bibliografía más relevante	(Máximo 1 página)
Addington J et al. The course of cognitive functioning in first episode psychosis: changes over time and impact of outcome. <i>Schizophr Res</i> 2005; 78:35-43.	
Akhondzadeh S et al. A 12-week, double-blind, placebo-controlled trial of donepezil adjunctive treatment to risperidone in chronic and stable schizophrenia. <i>Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry</i> 2008; 32:1810-5.	
Ballesteros J et al. The effectiveness of donepezil for cognitive rehabilitation after traumatic brain injury: a systematic review. <i>J Head Trauma Rehabil</i> 2008;23:171-80.	
Bora E et al. Cognitive functioning in schizophrenia, schizoaffective disorder and affective psychoses: meta-analytic study. <i>Brit J Psychiatry</i> 2009; 195:475-82.	
Chouinard S et al. Oral cholinesterase inhibitor add-on therapy for cognitive enhancement in schizophrenia: a quantitative systematic review, part I. <i>Clin Neuropharmacol</i> 2007; 30:169-82.	
Freedman R et al. Initial phase 2 trial of a nicotinic agonist in schizophrenia. <i>Am J Psychiatry</i> 2008;165:1040-7.	
Friedman JI et al. A double-blind, placebo-controlled trial of donepezil adjunctive treatment to risperidone for the cognitive impairment of schizophrenia <i>Biol Psychiatry</i> 2002; 51:349-57.	
Goff DC et al. A placebo-controlled add-on trial of the Ampakine, CX516, for cognitive deficits in schizophrenia. <i>Neuropsychopharmacol</i> 2008; 33:465-72.	
Gonzalez-Blanch et al. Lack of association between clinical and cognitive change in first-episode psychosis: the first 6 weeks of treatment. <i>Can J Psychiatry</i> 2008; 53:839-47.	
Green MF. Cognitive impairment and functional outcome in schizophrenia and bipolar disorder. <i>J Clin Psychiatry</i> 2006; 67:e12.	
Harvey PD. Pharmacological cognitive enhancement in schizophrenia. <i>Neuropsychol Rev</i> 2009; 19:324-35.	
Heinrichs RW, Zakzanis KK. Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence. <i>Neuropsychol</i> 1998; 12:426-45.	
Keefe RS et al. Effects of olanzapine, quetiapine, and risperidone on neurocognitive function in early psychosis: a randomized, double-blind 52-week comparison. <i>Am J Psychiatry</i> 2007; 164:1061-71.	
Nuechterlein KH et al. The MATRICS consensus cognitive battery, part 1: test selection, reliability, and validity. <i>Am J Psychiatry</i> 2008; 165:203-13.	
Olinicy A et al. Proof-of-concept trial of an alpha7 nicotinic agonist in schizophrenia. <i>Arch Gen Psychiatry</i> 2006; 63:630-8.	
Reichenberg A et al. Static and dynamic cognitive deficits in childhood preceding adult schizophrenia: a 30-year study. <i>Am J Psychiatry</i> 2010; 167:160-9.	
Singh J et al. Acetylcholinesterase inhibitors for schizophrenia (Protocol). <i>The Cochrane Library</i> 2009, Issue 4.	
Stip et al. Add-on therapy with acetylcholinesterase inhibitors for memory dysfunction in schizophrenia: a systematic quantitative review, part 2. <i>Clin Neuropharmacol</i> 2007; 30:218-29.	
Stryjer et al. Donepezil augmentation of clozapine monotherapy in schizophrenia patients: a double blind cross-over study. <i>Human Psychopharmacol</i> 2004; 19:343-6.	
Szoke A et al. Longitudinal studies of cognition in schizophrenia: meta-analysis. <i>Brit J Psychiatry</i> 2008; 192:248-57.	
Velligan DI et al. Do specific neurocognitive deficits predict specific domains of community function in schizophrenia? <i>J Nerv Ment Dis</i> 2000; 188:518-24.	
Zabala A et al. Neuropsychological functioning in early-onset first-episode psychosis: comparison of diagnostic subgroups. <i>Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci</i> 2009 [Epub ahead of print]	

MEMORIA DE SOLICITUD DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

Expediente N°

Investigador/a principal: Javier Ballesteros

Hipótesis

Esta revisión sistemática, y metaanálisis, plantea las siguientes hipótesis nulas (H_0) respecto de la eficacia, tolerancia, y seguridad de potenciadores cognitivos como medicación coadyuvante en esquizofrenia:

1. La eficacia de la rama de tratamiento con antipsicóticos más potenciadores cognitivos no será significativa o clínicamente distinta de la eficacia en la rama de tratamiento con antipsicóticos más placebo.
2. La tolerancia de la rama de tratamiento con antipsicóticos más potenciadores cognitivos no será significativa o clínicamente distinta de la tolerancia en la rama de tratamiento con antipsicóticos más placebo.
3. La seguridad de la rama de tratamiento con antipsicóticos más potenciadores cognitivos no será significativa o clínicamente distinta de la seguridad en la rama de tratamientos con antipsicóticos más placebo.

Los criterios de eficacia, tolerancia, y seguridad, se recogen en la sección de metodología. El criterio de diferencia significativa se establecerá a partir de contrastes de hipótesis con valores de P inferiores a 0.05. El criterio de diferencia clínica se establecerá a partir de tamaños del efecto estandarizados que presenten valores superiores a 0.25 desviaciones estándar para diferencias entre grupos.

Objetivos

Valorar la eficacia, tolerancia, y seguridad, de potenciadores cognitivos pertenecientes a diversas familias farmacológicas, como tratamiento coadyuvante de la esquizofrenia, frente a placebo.

Ajustarse al espacio disponible

MEMORIA DE SOLICITUD DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

Expediente N°

Investigador/a principal: Javier Ballesteros

Metodología (Diseño, sujetos de estudio, variables, recogida y análisis de datos y limitaciones del estudio) (Máximo 3 páginas)

La metodología del proyecto es la propia de un diseño que incluye revisiones sistemáticas y metaanálisis. Sus aspectos específicos son los siguientes:

1. Criterios de inclusión/exclusión de la revisión

1.1. Tipos de estudios. Sólo se incluirán ensayos clínicos controlados en los que los sujetos hayan sido aleatorizados a las ramas de tratamiento. Se incluirán tanto diseños de grupos paralelos como diseños cruzados. Se excluirán diseños aleatorizados de N=1, diseños de casos, de series de casos, diseños pre-post sin grupo de control, y diseños observacionales (cohorte y casos y controles). Los estudios incluidos deberán ofrecer los datos necesarios para poder calcular las estimaciones adecuadas del efecto y sus varianzas, o en su defecto información actualizada para poder contactar con los investigadores principales de cada estudio, y solicitarles dichos datos.

1.2. Participantes. Los ensayos incluirán pacientes diagnosticados en su mayoría (90% o más) de esquizofrenia o trastorno esquizofreniforme, según criterios diagnósticos estructurados (DSM, ICD, u otro criterio estandarizado).

2. Tipos de intervenciones. Tratamientos con potenciadores cognitivos (inhibidores de acetilcolinesterasa; agonistas nicotínicos; moduladores de receptores AMPA, etc) en cualquier dosis o forma de uso, con duración y frecuencia especificadas. Todas las intervenciones deberán estar asociadas a tratamiento antipsicótico de primera o segunda generación. La rama de control deberá incluir el mismo tratamiento antipsicótico, con la misma dosis y duración, más placebo como tratamiento coadyuvante. Además de por el tipo de fármaco utilizado, las intervenciones se categorizarán de acuerdo al tiempo de tratamiento (hasta 3 meses; de 3 a 6 meses; de 6 meses a 1 año; y de más de 1 año).

3. Medidas de resultado. Se valorarán variables cognitivas y psicopatológicas respecto de la eficacia de las intervenciones. Se valorarán la presencia de efectos secundarios, acontecimientos adversos graves, y pérdidas durante el estudio, respecto de la tolerancia y seguridad de las intervenciones.

3.1. Resultados primarios.

Se considerarán resultados primarios de eficacia, (a) las variables cognitivas asociadas a la atención y velocidad de procesamiento (p.ej., Digit Symbol del WAIS, Trail Making Test-A, Continuous Performance Test-d prime, Digit Span Forward del WAIS); (b) las variables cognitivas asociadas al funcionamiento ejecutivo (p.ej., Trail Making Test-B, Stroop Colour-Word Interference, Wisconsin Card Sorting Test); y (c) las variables cognitivas asociadas a memoria verbal (p.ej., Hopkins Verbal Learning Test, Rey Auditory Verbal Learning Test, California Verbal Learning Test, Weschler Memory Scale), o visual (p.ej., Weschler Memory Scale, Rey Complex Figure Test). Se considerarán resultados primarios de tolerancia y seguridad, (a) la discontinuación en tratamiento por cualquier razón (tolerancia), (b) el número de pacientes que abandonaron el estudio por la presencia de efectos adversos, y (c) el número de pacientes que reportaron efectos adversos.

3.2. Resultados secundarios

Se considerarán resultados cognitivos secundarios de eficacia, (a) la memoria de trabajo verbal (p.ej., Digit Span Backward, o Letter & Number, ambas del WAIS), o visuoespacial (p.ej., Spatial Span); (b) la fluidez verbal, sea esta fonética (p.ej., Control Oral Word Association Test) o semántica (p.ej., Category Instances); (c) el aprendizaje inmediato verbal (p.ej., Hopkins Verbal Learning Test, Rey Auditory Verbal Learning Test, California Verbal Learning Test, Weschler Memory Scale), o visual (p.ej., Weschler Memory Scale, Rey Complex Figure Test); (d) el reconocimiento verbal (p.ej., Hopkins Verbal Learning Test, Rey Auditory Verbal Learning Test, California Verbal Learning Test, Weschler Memory Scale), o visual (p.ej., Weschler Memory Scale, Rey Complex Figure Test); así como (e) puntuaciones cognitivas globales (p.ej., Mini Mental State

MEMORIA DE SOLICITUD DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

Expediente N°

Examination, Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia, MATRICS). Se considerarán resultados secundarios clínicos de eficacia, (a) la disminución de al menos un 50% desde la línea de base de síntomas negativos (p.ej., BPRS, PANSS, SANS), y (b) la disminución de al menos un 50% desde la línea de base de síntomas de depresión (p.ej., CDSS).

4. Métodos de búsqueda para la identificación de estudios.

4.1. Búsqueda electrónica. Una vez determinados los términos que definan los criterios de inclusión (población, intervenciones, diseños) y los resultados a valorar, se realizará una revisión sistemática en bases de datos informatizadas (**PubMed, EMBASE, CENTRAL**).

4.2. Otras búsquedas. Se intentará trazar la posible literatura gris no publicada mediante 4 estrategias complementarias; (1) chequeo de las bases de datos públicas de las compañías farmacéuticas para valorar la existencia e inclusión de posibles estudios no publicados (www.clinicalstudyresults.org/about), (2) chequeo de la base de datos del ISI (Web of Science) para intentar trazar los resúmenes de comunicaciones presentadas a congresos, y cuyos resultados no hayan sido aún publicados, (3) chequeo de las bases de datos públicas de ensayos clínicos controlados en marcha (www.clinicaltrials.gov), y (4) contacto con expertos para recabar su ayuda sobre el conocimiento de otros ensayos clínicos que se pudieran haber escapado a las estrategias previas de búsquedas. Para seguir localizando e incluyendo nuevos estudios, las estrategias de búsqueda diseñadas para las bases de datos electrónicas se volverán a aplicar cada 6 meses, a lo largo del proyecto. Se utilizará el programa EndNote para manejar la información bibliográfica recuperada.

5. Evaluación de la calidad metodológica. Se evaluará la calidad metodológica de cada uno de los estudios de manera independiente por 2 de los revisores. La evaluación se basará en el enfoque de "riesgo de sesgos" adoptado por la Colaboración Cochrane, y que tiene básicamente en cuenta los siguientes aspectos metodológicos para cada estudio: (a) los métodos utilizados para generar la secuencia de aleatorización, (b) los métodos utilizados para ocultar dicha secuencia a lo largo del estudio, (c) el grado de cegamiento para la intervención y la evaluación de resultados (por parte del investigador, del participante, y del evaluador), (d) el número y las causas para las pérdidas en seguimiento en ambas ramas de tratamiento, (e) descripción selectiva de resultados, y (f) otras fuentes de sesgos. Para estos criterios, cada estudio será valorado en cuanto a su riesgo de sesgos como positivo (bajo riesgo de sesgos), no claro, o negativo (alto riesgo de sesgos). El programa GRADEprofiler v3.2.2 se utilizará para realizar las valoraciones de calidad metodológica de cada uno de los estudios incluidos en el metaanálisis.

6. Extracción de datos. Una vez seleccionados los estudios a incluir de los potencialmente incluibles (por al menos 2 investigadores del grupo actuando de manera independiente), se pasará a la tabulación y extracción de sus resultados. Esta parte se realizará, también de manera independiente, por al menos 2 de los miembros del grupo de investigación, y las discrepancias se resolverán por discusión entre ellos. Si las discrepancias persistieran, el IP del grupo actuará como juez en la decisión final. La información básica de cada estudio será representada gráficamente mediante una modificación del flujograma clásico recogido en la guía CONSORT, y mediante tabulaciones informativas de las características de las muestras estudiadas y de los resultados finales del estudio. Las tabulaciones incluirán los datos descriptivos de las muestras estudiadas, su gravedad sintomática en línea de base, y toda otra aquella información que pudiera ser de utilidad en análisis posteriores de heterogeneidad mediante modelos de metaregresión. La tabulación de los resultados finales del estudio incluirá la información básica necesaria para poder computar de manera independiente los tamaños del efecto apropiados y sus correspondientes varianzas. Se utilizará el programa Review Manager v5.0 de la Colaboración Cochrane, así como una hoja de cálculo general (OpenOffice) para tabular la información de resultados y gestionar la codificación de datos clínicos de cada estudio.

7. Análisis de los datos. El análisis de datos se realizará en 2 fases. En la primera fase se valorará la eficacia y seguridad de los potenciadores cognitivos en esquizofrenia, utilizando los métodos

MEMORIA DE SOLICITUD DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

Expediente N°

habituales de combinación de tamaños del efecto (diferencias de medias, diferencias de medias estandarizadas, odds ratios) para modelos aleatorios implementados en programas de libre distribución (Review Manager v5.0, R v2.10.1) o propietarios (Stata v11). Se realizará un metaanálisis para cada potenciador cognitivo. Dada la variabilidad de tratamientos utilizados como potenciadores cognitivos en esquizofrenia, y la ausencia de comparaciones cara a cara de estos tratamientos, nos proponemos en una segunda fase del proyecto, y si hay suficiente evidencia para hacerlo, el realizar comparaciones entre potenciadores cognitivos utilizando técnicas de metaanálisis indirecto frecuentista y bayesiano (utilizando en este caso el programa WinBUGS). En su caso, esto nos permitirá poder realizar un ranking aproximado de tratamientos en relación a su eficacia y seguridad.

Las estimaciones del efecto a combinar reflejarán la escala de medición de las variables de resultado correspondientes. Si estas son continuas y presentan escalas de medición en el mismo rango, la estimación del efecto se basará en la diferencia de medias y en sus intervalos de confianza al 95%. Desgraciadamente, es de suponer que los resultados continuos para variables cognitivas presenten diversas escalas de medición, por lo que en este caso la estimación del efecto se basará en las diferencias estandarizadas de medias, y en sus intervalos de confianza al 95%. Las estimaciones del efecto para variables dicotómicas (básicamente tolerancia, seguridad, y eficacia basada en mediciones cognitivas generales, o psicopatológicas) se basarán en la odds ratio y en sus intervalos de confianza al 95%. Todos los análisis se llevarán a cabo mediante modelos de efectos aleatorios. Se valorará la heterogeneidad de estimaciones entre estudios mediante la interpretación visual de los "forest plots" correspondientes, y del valor de la I^2 (valores iguales o superiores al 75% desaconsejarán la combinación de resultados). En el caso de que se presenten valores importantes de heterogeneidad, se intentará explicarla mediante modelos de metaregresión que incluyan posibles variables explicativas de tipo clínico o metodológico. La consistencia en los resultados finales de los metaanálisis efectuados se valorará mediante análisis de sensibilidad tomando en cuenta las siguientes características de los estudios: (a) ensayos publicados versus ensayos no publicados, (b) ensayos con resultados por intención de tratar versus ensayos con resultados según protocolo, (c) ensayos con diseño de grupos paralelos versus ensayos con diseño de grupos cruzados, y (d) ensayos con bajo riesgo de sesgos versus ensayos con alto riesgo de sesgos. Finalmente, y si hay suficientes datos para cada análisis de resultados (al menos 10 estimaciones independientes), se realizarán análisis de sesgos de publicación, y se realizará en su caso un ajuste de los resultados utilizando (a) modelos de "trim & fill", y (b) modelos de selección de Copas.

8. Limitaciones. La principal limitación que podemos plantearnos "a priori" en este proyecto, es que no consigamos obtener suficiente evidencia para formular sugerencias claras a partir de las revisiones, sean estas a favor o en contra de la utilidad de los potenciadores cognitivos en esquizofrenia. Esto ya nos ha pasado previamente al estudiar la eficacia y seguridad de donepezilo en el área de la rehabilitación cognitiva tras daño cerebral traumático. No obstante, la cantidad de ensayos clínicos con potenciadores cognitivos ya trazados, y potencialmente incluibles, en esquizofrenia, supera con mucho los pocos ensayos clínicos aleatorizados que pudieron trazarse en el estudio en daño cerebral. Por otro lado, un chequeo informal de registros de ensayos clínicos señala la existencia de nuevos estudios en marcha con distintos tipos de potenciadores cognitivos, por lo que consideramos que nuestros resultados pueden ser suficientemente precisos como para formular sugerencias terapéuticas respecto del uso de potenciadores cognitivos en esquizofrenia.

MEMORIA DE SOLICITUD DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

Expediente N°

Investigador/a principal: Javier Ballesteros

Plan de trabajo (Etapas de desarrollo y distribución de tareas de todo el equipo investigador, y las asignaciones previstas para el personal técnico que se solicita. Indicar también el lugar de realización del proyecto)

(Máximo 1 página)

El proyecto se realizará en el Departamento de Neurociencias de la Universidad del País Vasco, UPV/EHU. El plan de trabajo señala la distribución temporal de las tareas por años. Tareas secuenciales y repetitivas, pero que son necesarias para ir actualizando los resultados según aparezcan nuevas informaciones a lo largo del estudio. Los dos primeros años servirán para realizar las revisiones sistemáticas y metaanálisis de potenciadores cognitivos en base a la combinación de estudios que presenten 2 ramas de comparación. Con esa información básica, en el tercer año del proyecto se llevarán a cabo los metaanálisis indirectos frecuentistas y/o bayesianos, para poder comparar, y si fuera posible realizar un ordenamiento de los distintos potenciadores cognitivos en función de su eficacia y de su seguridad.

Principales responsabilidades de los investigadores:

Javier Ballesteros: IP del proyecto. Algoritmos de búsqueda. Selección de estudios, y evaluación de riesgo de sesgos. Protocolo codificación de datos y extracción de tamaños del efecto. Programación informática y análisis de resultados. Informe resultados.

Arantzazu Zabala: Algoritmos búsqueda (términos neuropsicológicos y cognitivos). Selección de estudios. Clasificación de pruebas neuropsicológicas según áreas cognitivas, y tabulación de resultados neuropsicológicos y clínicos. Análisis e informe de resultados.

Igor Bombín: Algoritmos búsqueda (términos neuropsicológicos y cognitivos). Clasificación de pruebas neuropsicológicas según áreas cognitivas, y tabulación de resultados neuropsicológicos. Análisis e informe de resultados.

Jose Ramón Rueda: Algoritmos de búsqueda. Selección de estudios, y evaluación de riesgo de sesgos. Protocolo codificación de datos. Análisis e informe de resultados.

Borja Santos: Análisis secundarios para datos agregados y extracción de tamaños del efecto. Programación informática y análisis de resultados. Informe resultados.

Año 1:

Reuniones de coordinación y planificación de las fases del proyecto y responsabilidades de cada investigador. Elaboración de los algoritmos de búsqueda para las distintas bases electrónicas. Chequeo de bases de datos de la industria farmacéutica y de registros de ensayos clínicos. Elaboración cuaderno de recogida de datos. Recuperación de artículos y de estudios. Codificación de estudios y extracción de tamaños del efecto. Análisis estadísticos preliminares de eficacia y seguridad (2 ramas de tratamiento).

Año 2:

Repetición de las búsquedas en bases de datos electrónicas y en las otras fuentes de información. Recuperación de artículos y estudios. Codificación de nuevos estudios y extracción de tamaños del efecto. Primeros análisis para publicación según potenciadores cognitivos.

Año 3:

Últimas búsquedas en bases de datos electrónicas y otras fuentes. Recuperación de artículos y estudios. Codificación de nuevos estudios y extracción de tamaños del efecto. Análisis para publicación, y elaboración de modelos de metaanálisis indirecto para redes de tratamiento. Informe final.

MEMORIA DE SOLICITUD DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

Expediente N°

Investigador/a principal: Javier Ballesteros

Experiencia del equipo investigador sobre el tema (Máximo 1 página)
 Todos los miembros del grupo investigador tienen experiencia en (a) revisiones sistemáticas y metaanálisis, o (b) en estudios neuropsicológicos, y han encabezado o participado en proyectos de investigación financiados de manera competitiva.

Javier Ballesteros es Profesor Titular de Psiquiatría en la UPV/EHU, e IP del grupo de "Psiquiatría Basada en la Evidencia" financiado en la convocatoria competitiva de grupos UPV/EHU del año 2007, así como investigador del Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM) adscrito a la UPV/EHU. Su producción científica en el ámbito de las revisiones sistemáticas y metaanálisis se ha publicado en revistas con alto factor de impacto, y acumulan un alto número de citaciones por parte de investigadores independientes. Es investigador principal en un protocolo Cochrane sobre la eficacia y seguridad del donepecilo en esquizofrenia, y colaborador en otro protocolo Cochrane sobre eficacia de tratamientos farmacológicos en el síndrome X-frágil.

Arantzazu Zabala es psicóloga especialista en neuropsicología. Realizó su Tesis Doctoral sobre alteraciones cognitivas y sus correlatos bioquímicos cerebrales en psicosis de inicio en la adolescencia, trabajo por el que recibió el premio extraordinario de doctorado de la Universidad Complutense en el año 2009. Su ámbito de investigación se centra en el estudio de la cognición en psicosis, área en la que ha publicado 17 trabajos en revistas JCR. Actualmente es investigadora posdoctoral contratada por la UPV/EHU, y pertenece al CIBERSAM de la UPV/EHU.

Igor Bombín es psicólogo especialista en neuropsicología. Pertenece como investigador al CIBERSAM de la Universidad de Oviedo. Gran parte de su actividad investigadora se ha centrado en el estudio de las alteraciones cognitivas en pacientes con esquizofrenia, psicosis de inicio temprano, y daño cerebral adquirido. El deterioro cognitivo y su valor como endofenotipo en las psicosis ha sido un eje central de su labor investigadora y de publicación, refrendada en su conjunto por mas de una docena de publicaciones JCR con alto nivel de impacto.

José Ramón Rueda es Profesor Colaborador Doctor en el Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública de la UPV/EHU. Está especializado en revisiones sistemáticas y análisis económicos, y pertenece al grupo de investigación UPV/EHU sobre Psiquiatría Basada en la Evidencia. Tiene formación posgraduada en epidemiología (Universidad de Edimburgo) y en economía de la salud (London School of Economics). En el ámbito de las revisiones sistemáticas ha realizado estudios de análisis de decisiones y de coste-efectividad para distintas Agencias de Evaluación de Tecnología Sanitaria. Actualmente participa con la Colaboración Cochrane como investigador principal en un protocolo sobre eficacia de tratamientos farmacológicos en el síndrome X-frágil, y como colaborador en el protocolo sobre donepezilo y esquizofrenia.

Borja Santos es licenciado en Matemáticas por la UPV/EHU, e investigador contratado por el CIBERSAM de la UPV/EHU al 50% , y por el grupo de "Psiquiatría Basada en la Evidencia" de la UPV/EHU al otro 50%. Su área de trabajo se centra en el el apoyo metodológico y cuantitativo al resto del equipo de investigación.

MEMORIA DE SOLICITUD DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

Expediente N°

Investigador/a principal: Javier Ballesteros

Plan de difusión:

- 1.- Relevancia del proyecto en cuanto a su impacto clínico, asistencial y / o desarrollo tecnológico
- 2.- Relevancia del proyecto en cuanto a su impacto bibliométrico

1. El proyecto de investigación propuesto presenta un alto interés en relación con su posible impacto clínico, asistencial, o de desarrollo tecnológico. Es conocido por las discusiones del nuevo DSM, que las alteraciones cognitivas en esquizofrenia van a tener un papel más importante del que presentaban hasta ahora. Es también conocido que el NIMH con su propuesta MATRICS intenta estandarizar una batería de tests cognitivos que puedan servir como resultados primarios para la aprobación de fármacos con indicaciones de potenciación cognitiva por parte de la FDA. Sin embargo, hay una gran incertidumbre sobre la eficacia y seguridad de este tipo de tratamientos, así como sobre cuales serían las funciones cognitivas que podrían verse más tempranamente afectadas por los mismos, y por lo tanto ser focalizadas como resultados primarios, ya que las investigaciones a este respecto se basan en estudios observacionales de cohortes y no en ensayos clínicos con asignación aleatoria de tratamientos. Nuestro proyecto tiene la potencialidad de (a) dar respuesta a la pregunta sobre eficacia y seguridad de tratamientos, así como a (b) valorar el cambio en funciones cognitivas a lo largo del tiempo. Ambas potencialidades pueden llevar a resultados importantes con aplicaciones a nivel clínico y de desarrollo tecnológico.

2. La historia de publicaciones del IP y de varios de los investigadores incluidos en el proyecto, así como el interés del tema tratado, avalan un impacto bibliométrico, tanto en factor de impacto como en citas prospectivamente recibidas, importante en las publicaciones científicas de este proyecto.

Medios disponibles para la realización del proyecto

El grupo presenta la infraestructura y medios necesarios para llevar a cabo el proyecto, tanto en relación con la infraestructura propia de la UPV/EHU (conexiones informáticas de alta velocidad, acceso a bases de datos bibliográficas, soporte informático, etc), como con la infraestructura propia del grupo UPV/EHU de Psiquiatría Basada en la Evidencia y obtenida a partir de fuentes de financiación competitivas (5 estaciones individuales de trabajo; licencias actualizadas de programas informáticos propietarios [Stata, Mplus], etc). Por otro lado, casi todos los investigadores del proyecto pertenecen al CIBERSAM, por lo que también podrían contar con sus recursos en red. Asimismo, aspectos parciales del proyecto presentado (donepezilo en esquizofrenia) están siendo considerados por el grupo Cochrane de esquizofrenia. Si ese protocolo, u otros posibles protocolos individualizados que pudieran surgir a partir de este proyecto, fuera aceptado, podríamos contar como mínimo con su infraestructura de búsquedas informatizadas.

Ajustarse al espacio disponible

MEMORIA DE SOLICITUD DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

Expediente N°

Investigador/a principal: Javier Ballesteros

Justificación detallada de la ayuda solicitada

(Máximo 1 página)

El grupo de investigación tiene los medios necesarios para poder realizar el proyecto presentado. En este sentido no se solicita financiación ni para material fungible ni para material inventariable. Por otro lado, el equipo está formado por investigadores que (a) siendo médicos no tienen actividad clínica, o (b) que si tienen actividad clínica no son médicos, o (c) que son matemáticos. Esto implica, querámoslo o no, el que ninguno de los investigadores del grupo tenga una alta probabilidad a priori de obtener financiación independiente por parte de laboratorios farmacéuticos para acudir a congresos o cursos de interés en relación con este proyecto. Es por ello que hemos incluido un apartado para congresos, cursos, o viajes de 2,000 euros/año. Igualmente hemos incluido la contratación de un licenciado durante los 2 últimos años del proyecto como personal técnico necesario para el mismo. Esta contratación está establecida al 50% de dedicación, y con un coste anual que es el estimado para dicha contratación por la UPV/EHU en el año 2010 (18,972.47 euros, redondeado a 19,000 euros/año). El objetivo de esta contratación sería poder asegurar el contrato de uno de los investigadores predoctorales incluidos en el proyecto hasta la finalización del mismo.

MEMORIA DE SOLICITUD DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

Expediente N°

Investigador/a principal: Javier Ballesteros	
PRESUPUESTO SOLICITADO	
1. Gastos de personal	Euros
Contratación de un investigador licenciado al 50% de dedicación, por 19,000 euros/año para los 2 años finales del proyecto.	38,000
SUBTOTAL	38,000
2. Gastos de ejecución	
a) Adquisición de bienes y contratación de servicios (Inventariable, fungible y otros gastos) No se solicita financiación en este apartado.	0
SUBTOTAL	0
b) Viajes y dietas 2,000 euros/año por 3 años para asistencia a congresos y/o cursos de interés relacionados con el proyecto.	6,000
SUBTOTAL	6,000
SUBTOTAL GASTOS EJECUCIÓN	6,000
TOTAL AYUDA SOLICITADA	44,000



Investigador/a principal: Javier Ballesteros

**MEMORIA DE SOLICITUD DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN
ANEXOS**

Expediente N°