**TUGAL 2004**

**Autores, título y revista:**

Tugal O., Yazici A., Yagciogli E. and Gogus A.. A double-blind, placebo controlled, cross-over trial of adjunctive donepezil for cognitive impariment in schizophrenia. International Journal of Neuropshychopharmacology 2004;7:117-123.

**Diseño:**

Estudio cruzado con doble ciego, por lo que sólo tendremos en cuenta el primer peridodo para evitar el efecto carry-over.

**Muestra**

12 pacientes diagnosticados con esquizofrenia según la DSM-IV.

**Intervención**

Grupo tratamiento: Antipsicóticos típicos (fluphenazine o pimozide) + potenciador cognitivo (donepezil)

**Outcomes**

Funciones ejecutivas (Winsconsin Card Sorting Test (WCST)), resistencia a la interferencia (Trail Making Test Partes A y B), memoria visual (Weschler Memory Scale (WMS-R), los subtest: memorial figurativa, reproducción visual, pares verbales asociados), memoria verbal (WMS-R, subtests de memoria lógica y pares verbales asociados), atención y memoria de trabajo (WMS-R el subtest dígitos), habilidad constructiva (Weschler Adult Intelligence Scale (WAIS)), fluencia verbal (WHO).

**Datos extractados:**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Outcome | Donepezil First (mean ± sd) | Placebo First (mean ± sd) |
| WCST- categories completed | 2.7 ± 1.8 | 3.3 ± 2.9 |
| WCST- preserverative errors | 21.7 ± 9.1 | 18.3 ±13.3 |
| Trail Making Test (A) | 47.5 ± 28.4 | 45.0 ± 12.4 |
| Trail Making Test (B) | 113.7 ± 55.4 | 97.3 ± 25.3 |
| WSM-R (memoria figurativa) | 8.3 ± 1.9 | 7.0 ± 1.7 |
| Visual reproduction (1) | 34.5 ± 3.8 | 33.2 ± 7.2 |
| Visual reproduction (2) | 32.2 ± 8.1 | 33.7 ± 3.9 |
| Visual Paired Associates (1) | 10.8 ± 6.4 | 14.3 ± 5.4 |
| Visual Paired Associates (2) | 3.8 ± 2.4 | 5.7 ± 0.8 |
| Memoria lógica (1) | 22.7 ± 6.5 | 27.3 ± 7.8 |
| Memoria lógica (2) | 20.2 ± 7.6 | 24.8 ± 7.7 |
| Verbal Paired Associates (1) | 18.8 ± 4.5 | 22.0 ± 2.4 |
| Verbal Paired Associates (2) | 7.2 ± 1.6 | 7.8 ± 0.4 |
| Dígitos (Forward) | 7.3 ± 1.4 | 7.8 ± 1.6 |
| Dígitos (Backward) | 5.3 ± 2.6 | 5.8 ± 1.6 |
| Diseño de bloques (WAIS) | 30.8 ± 12.0 | 27.7 ± 10.6 |
| Fluencia verbal (WHO) | 29.3 ± 12.6 | 31.2 ± 5.8 |

**AKHONDAZEH 2008**

**Autores, título y revista:**

Amiri A., Noorba A., Nejatisafa A., Ghoreishi A., Derakhasan M., Khoadaie M., Hajiazim M., Raznahan M. and Akhondazeh S.. Efficacy of selegiline add on therapy to risperidone in the treatment of the negative simptoms of schizophrenia: a double-blind randomized placebo-controlled study.. Human psychopharmacology 2008;23:79-86.

**Diseño:**

Ensayo clínico aleatorizado en el cual se evalúa a los pacientes en diversos momentos del seguimiento (2, 4, 6, y 8 semanas). Tomaremos la última medición comparada con línea de base.

**Muestra:**

40 pacientes (11 mujeres y 29 hombres) diagnosticados con esquizofrenia de acuerdo al DSM-IV-TR.

**Intervención:**

Grupo tratamiento: Antipsicótico (risperidone) + potenciador cognitivo (selegiline).

**Outcomes:**

PANSS positiva (puntuación total de la subescala), PANSS negativa (puntuación total de la subescala) y PANSS general (puntuación total de la subescala) y PANSS total (puntuación total de la escala).

**Datos extractados:**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Outcome | Tratamiento (8w vs línea basal)  (Valor *t*; df; p-val) | Placebo (8w vs línea basal)  (Valor *t*; df; p-val) | Tratamiento. vs Placebo  (Valor *t*; df; p-val) |
| Síntomas positivos (PANSS pos.) | NA | NA | *t* = 0.95; df = 38;  p = 0.36 |
| Síntomas negativos  (PANSS neg.) | -13.65 ± 3.96 | -7.85 ± 2.70 | *t* = 5.40; df = 38;  **p < 0.001** |
| Síntomas generales  (PANSS ps.) | NA | NA | *t* = 1.01; df = 38;  p = 0.31 |
| Puntuación total  (PANSS tot.) | -55.00 ± 12.72 | -46.00 ± 11.48 | *t* = 2.34; df = 38;  **p = 0.02** |

**LIGTH 2005**

**Autores, título y revista:**

Erickson S., Schwarzkov S. B., Palumbo D., Badgley-Fleeman J., Smirnov A. M. and Light G. A.. Efficacy and tolerability of low-dose donepezil in schizophrenia. Clinical Neuropharmacology 2005;28(4):179-184.

**Diseño:**

Estudio cruzado con doble ciego, por lo que únicamente tendremos en cuenta el primer periodo de 18 semanas de duración (8 en cada periodo y 2 de washout). Las medidas se recogen cada 4 semanas y se reportan las medias de las dos mediciones de cada periodo. Como finalmente nos quedamos con los datos que hacen referencia al primer periodo, las mediciones utilizadas serán únicamente las medias de las mediciones a 2 y 4 semanas.

**Muestra:**

15 pacientes diagnosticados con esquizofrenia de acuerdo al DSM-IV (11 hombres y 4).

**Intervención:**

Grupo tratamiento: Antipsicótico (atípicos o combinación atípicos y típicos) + potenciador cognitivo (donepezil); Grupo control: Antipsicótico (atípicos o combinación atípicos y típicos) + placebo.

**Outcomes:**

Síntomas psicóticos mediante puntuación total de la PANSS. Pruebas neurocognitivas mediante: RAVLT (The Rey Auditory Verbal Learning Test), Trails A y Trails B.

**Datos extractados:**

Síntomas psicóticos (PANSS individual)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Grupo tratamiento (PANSS total media en línea de base y 2-4 w) | | Grupo control (PANSS total media en línea de base y 2-4 w) | |
| Línea de base | 2-4 semanas | Línea de base | 2-4 semanas |
| 99 | 95.5 | 90 | 80.5 |
| 72 | 71 | 91 | 77 |
| 93 | 98 | 69 | 57 |
| 87 | 76.5 | 94 | 92 |
| 55 | 60.5 | 88 | 87 |
| 87 | 77.5 | 73 | 71.5 |
| 91 | 75.5 | 106 | 97 |
| 80 | 79 | - | 80.5 |

Tests neuropsicológicos (puntuaciones medias por grupo)

RAVLT

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Grupo tratamiento (línea de base y media 2-4 semanas) | | Grupo control (línea de base y media 2-4 semanas) | |
| Línea de base | 2-4 semanas | Línea de base | 2-4 semanas |
| 23 | 30 | 19 | 25 |

Trails A (segundos)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Grupo tratamiento (línea de base y media 2-4 semanas) | | Grupo control (línea de base y media 2-4 semanas) | |
| Línea de base | 2-4 semanas | Línea de base | 2-4 semanas |
| 43 | 47 | 64 | 57 |

Trails B (segundos)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Grupo tratamiento (línea de base y media 2-4 semanas) | | Grupo control (línea de base y media 2-4 semanas) | |
| Línea de base | 2-4 semanas | Línea de base | 2-4 semanas |
| 137 | 111 | 135 | 152 |

**FAGERLUND 2007**

**Autores, título y revista:**

Fagerlund B., Soholm B., Fink-Jensen A., Lublin H. and Glentoj B.. Effects of Donepezil Adjunctive Treatment to Ziprasidone on Cognitive Deficits in Schizophrenia: A Double-blind, Placebo-Controlled Study. Clinical Nueuropharmacology 2007;30(1):3-12.

**Diseño:**

Ensayo clínico aleatorizado de 4 meses de duración. Se realizaron dos mediciones a los pacientes, una en línea de base y otra al final del estudio.

**Muestra:**

11 pacientes (en un principio fueron 21), 8 hombres y 3 mujeres, diagnosticados con esquizofrenia según el ICD-10

**Intervención:**

Grupo tratamiento: antipsicótico (ziprasidona) + potenciador cognitivo (donepezil); Grupo control: antipsicótico (ziprasidona) + placebo.

**Outcomes:**

Psicopatología (PANSS), efectos adversos (ESRS), síntomas depresivos (CDSS), función global (CGI y GAF), cognición (CANTAB, Buschke Selective Reminding Task, Rey Complex Figure Task, Trail Making Test A y Trail Making Test B).

**Datos extractados:**

Psicopatología (PANSS individual):

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Grupo tratamiento | | Grupo control | |
| PANSS POSITIVA | | | |
| Línea de base | 4 meses | Línea de base | 4 meses |
| 9 | 12 | 10 | 10 |
| 10 | 11 | 10 | 15 |
| 11 | 11 | 10 | 9 |
| 16 | 11 | 8 | 9 |
| 13 | 11 | - | - |
| 8 | 8 | - | - |
| 16 | 12 | - | - |
| PANSS NEGATIVA | | | |
| Línea de base | 4 meses | Línea de base | 4 meses |
| 11 | 16 | 12 | 11 |
| 15 | 11 | 17 | 19 |
| 19 | 17 | 23 | 20 |
| 11 | 13 | 16 | 16 |
| 20 | 16 |  |  |
| 17 | 10 |  |  |
| 18 | 20 | - | - |
| PANSS GENERAL | | | |
| Línea de base | 4 meses | Línea de base | 4 meses |
| 21 | 24 | 21 | 27 |
| 19 | 18 | 20 | 31 |
| 28 | 25 | 28 | 24 |
| 21 | 20 | 21 | 19 |
| 34 | 23 | - |  |
| 21 | 21 |  |  |
| 24 | 34 | - | - |
| PANSS TOTAL | | | |
| Línea de base | 4 meses | Línea de base | 4 meses |
| 41 | 52 | 43 | 48 |
| 44 | 40 | 47 | 65 |
| 56 | 53 | 61 | 53 |
| 48 | 44 | 45 | 44 |
| 67 | 50 |  |  |
| 46 | 39 |  |  |
| 58 | 66 |  |  |
| CGI SEVERIDAD | | | |
| Línea de base | 4 meses | Línea de base | 4 meses |
| 3 | 3 | 3 | 3 |
| 3 | 3 | 4 | 3 |
| 4 | 4 | 5 | 4 |
| 4 | 4 | 3 | 3 |
| 5 | 4 |  |  |
| 4 | 4 |  |  |
| 4 | 4 |  |  |
| CGI MEJORÍA GLOBAL | | | |
| Línea de base | 4 meses | Línea de base | 4 meses |
| 3 | 4 | 2 | 1 |
| 1 | 1 | 2 | 2 |
| 2 | 2 | 4 | 3 |
| 4 | 3 | 2 | 2 |
| 4 | 3 |  |  |
| 4 | 3 |  |  |
| 3 | 2 |  |  |
| CALGARY | | | |
| Línea de base | 4 meses | Línea de base | 4 meses |
| 0 | 0 | 0 | 2 |
| 0 | 0 | 1 | 10 |
| 4 | 4 | 5 | 1 |
| 0 | 0 | 1 | 0 |
| 4 | 0 |  |  |
| 0 | 0 |  |  |
| 0 | 0 |  |  |
| GAF | | | |
| Línea de base | 4 meses | Línea de base | 4 meses |
| 65 | 65 | 70 | 68 |
| 63 | 68 | 60 | 55 |
| 59 | 53 | 51 | 60 |
| 61 | 85 | 65 | 65 |
| 50 | 58 |  |  |
| 61 | 69 |  |  |
| 60 | 51 |  |  |

Cognición (únicamente se reporta el p-valor cuando es significativo)

|  |  |
| --- | --- |
| Prueba | Grupo tratamiento vs. Grupo control |
| Global cognitive score | NS |
| Rey complex figure test | NS |
| Buschke selective reminding task, supraspan | p = 0.02 |
| Buschke selective reminding task, long-term recall | NS |
| CANTAB spatial span | NS |
| CANTAB IED total errors (adjusted) | NS |
| CANTAB stockings of Cambridge mean no. of moves | p = 0.07 |
| CANTAB choice movement time | NS |
| Verbal semantic fluency (animals) | NS |
| Symbol digit modalities test | NS |
| Trail-making test B | NS |

**FRIEDMAN 2002**

**Autores, título y revista:**

Friedman J. I., Adler D. N., Howanitz E., Harvey P. D., Brenner G., Temporini H., White L., Parrella M. & Davis K. L.. A Double Blind Placebo Controlled Trial of Donepezil Adjunctive Treatment to Risperidone for the Cognitive Impairment of Schizophrenia.. Biological Psychiatry 2002;51:349-357.

**Diseño:**

Ensayo clínico controlado de 12 semanas de duración. En relaidad se tienen tres ramas: placebo, donepezil 5mg 12 semanas y donepezil 5mg 4 semanas y 10mg el resto del estudio. Se ha escogido como rama tratamiento la que mantiene la dosis de 5mg de donepezil durante la duración del estudio. Las mediciones se realizaron: en línea de base, semana 4 y semana 12. De estas tres mediciones hemos tomado la basal y la final.

**Muestra:**

36 sujetos (32 hombres y 6 mujeres) diagnosticados de esquizofrenia de acuerdo a la DSM-IV mediante la utilización de la entrevista CASH.

**Intervención:**

Grupo tratamiento: antipsicótico (risperidona) + potenciador cognitivo (donepezil); Grupo control: antipsicótico (risperidona) + placebo.

**Outcomes:**

Severidad de síntomas psiquiátricos (PANSS), severidad de síntomas extrapiramidales (ESRS), atención (CPT), memoria de trabajo (Trail Making Tests A y B), función ejecutiva (WCST), aprendizaje verbal y repetición retardada (RAVLT), atención selectiva (DSPT), productividad verbal (verbal fluency) y memoria trabajo espacial (SSWMT). En negrita los outcomes considerados como principales.

**Datos extractados:**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| PRUEBA | GRUPO TRATAMIENTO | GRUPO CONTROL |
| PANSS (positive) | -1.67 | -0.89 |
| PANSS (negativa) | 0.09 | 1.0 |
| ESRS (puntuación Parkinson) | 2.67 | -0.41 |
| ESRS (puntuación disquemia) | 0.58 | -0.71 |
| RAVLT (total 1-5) | 5.17 ± 7.7 | 7.39 ± 12 |
| RAVLT (delayed recall) | 1.25 ± 2.3 | 1.61 ±4.4 |
| SSWMT | -0.36 | 0.29 |
| CPT (d) | 0.13 ± 0.64 | 0.03 ±0.46 |
| Trail making test A (sec) | 17.58 | -2.0 |
| Trail making test B (sec) | -20.08 | -11.2 |
| Fluencia verbal | -1.67 | 1.06 |
| Digit span (distraction) | -2.27 | 1.39 |
| Digit span (no-distraction) | -2.91 | 0.56 |
| WCST | -0.08 | -0.18 |

**DYER 2008**

**Autores, título y revista:**

Dyer M. A., Freudenreich O., Culhane M. A., Pachas G. N., Deckersbach T., Murphy E., Goff D. C. & Evins A. E.. High-dose galantamine augmentation inferior to placebo on attention, inhibitory control and working memory performance in nonsmokers with schizophrenia.. Schizophrenia Research 2008;108:88-95.

**Diseño:**

Ensayo clínico aleatorizado de 8 semanas de duración, en el cual se evalúa a los pacientes en línea de base y al final del seguimiento.

**Muestra:**

20 participantes (13 hombres y 7 mujeres) diagnosticados con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo.

**Intervención:**

Grupo control: antipsicótico + potenciador cognitivo (galantamina): Grupo control: antipsicótico + placebo.

**Outcomes:**

Sintomatología clínica (PANSS, SANSS), depresión (CDSS), síntomas exptrapiramidales (AIMS, SAS), atención (CPT-IP), respuesta con inhibición (THree-Card Stroop), attención y memoria de trabajo (LNS del WAIS\_III) y velocidad motora (Grooved Pegboard).

**Datos extractados:**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| TEST | GRUPO TRATAMIENTO | | GRUPO CONTROL | |
| PRE | POST | PRE | POST |
| CPT (d’) | 2.1 (0.8) | 1.9 (0.7) | 2.5 (0.8) | 2.7 (0.8) |
| CPT (random errors)(ln) | -3.9 (1.4) | -3.6 (1.4) | -2.9 (2.2) | -3.4 (2.0) |
| CPT (tiempo de reacción) | 563.1 (97.7) | 550.5 (77.9) | 555.7 (57.5) | 555.7 (71.5) |
| CPT (tiempo de reacción)(SD) | 161.4 (34.6) | 158.3 (44.8) | 149.9 (36.1) | 140.4 (39.4) |
| Stroop | 53.1 (5.0) | 50.4 (3.1) | 48.5 (3.2) | 53.0 (5.8) |
| LNS (no reordering) | 12.5 (3.0) | 12.0 (3.0) | 12.8 (3.2) | 13.6 (2.9) |
| LNS (reordening) | 8.8 (4.2) | 8.9 (3.4) | 8.7 (2.5) | 9.4 (2.9) |
| Grooved pegboard | 15.2 (2.8) | 15.9 (3.1) | 15.8 (3.4) | 16.1 (3.4) |
| PANSS (total) | 65.4 (14.3) | 65.4 (16.3) | 68.1 (19.5) | 70.4 (20.7) |
| SANSS (total) | 30.5 (16.1) | 26.5 (17.3) | 23.3 (9.7) | 25.6 (12.3) |
| CDSS (total) | 3.7 (3.4) | 3.6 (3.3) | 3.9 (3.7) | 6.9 (5.2) |

**SCHUBERT 2006**

**Autores, título y revista:**

Schubert M. H., Young K. A., & Hicks P. B.. Galantamine Improves Cognition in Schizophrenic Patients Stabilized on Risperidone. Biological Psychiatry 2006;60:530-533.

**Diseño:**

Ensayo clínico aleatorizado de 8 semanas de duración. Las variables se miden en diferentes momentos del estudio, las cognitivas: TOT (día 1 y 50), RBANS, CPT y UOA (día 1 y 57). Las variables clínicas PANSS, CGI, AIMS y SAS (días 1, 8, 15, 29, 50 y 57).

**Muestra:**

17 pacientes (16 hombres y 1 mujer) diagnosticados con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo según el DSM-IV.

**Intervención:**

Grupo tratamiento: antipsicótico (risperidona) + potenciador cognitivo (galantamina); Grupo control: antipsicótico (risperidona) + placebo.

**Outcomes:**

Situación clínica (PANSS, CGI, AIMS, SAS) y estado cognitivo (**batería RBANS de cinco** factores**, uno por cada dominio cognitivo: memoria inmediata (IM) y construccional (VC), lenguaje (L), atención (AT) y delayed memory (DM)**, CPT, OMMT, TOT y UOA). En negrita el otcome principal.

**Datos extractados: (Cambio con respecto a línea de base)**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| PRUEBA | GRUPO TRATAMIENTO | | GRUPO CONTROL | |
| Media cambio | SD | Media cambio | SD |
| RBANS total | 12.1 | 12.8 | -0.5 | 7.3 |
| RBANS (IM) | 13.4 | 19.4 | 4.7 | 12.7 |
| RBANS (VC) | 2.4 | 16.1 | 2.3 | 10.3 |
| RBANS (L) | 4.2 | 11.3 | -1.2 | 6.0 |
| RBANS (AT) | 10.9 | 12.3 | -4.8 | 9.4 |
| RBANS (DM) | 12.5 | 14.5 | -5.8 | 13.1 |
| CGI | -0.57 | 0.78 | 0.0 | 0.6 |
| AIMS | -2.7 | 1.7 | 0.2 | 0.7 |
| SAS | -3.5 | 4.5 | 0.0 | 2.6 |
| PANSS total | -12.2 | 14.4 | -13.5 | 4.7 |
| PANSS positiva | -4.3 | 6.0 | -4.0 | 4.2 |
| PANSS negativa | -3.3 | 4.4 | -2.5 | 2.9 |
| CPT COM | -3.8 | 5.2 | -1.7 | 3.4 |
| OMMT PE | -2.7 | 6.4 | -1.8 | 3.9 |
| TOT | -16 | 15.6 | -5.5 | 16.1 |
| UOA-left | 0.29 | 1.6 | 0.67 | 2.0 |
| UOA-Rigth | 2.14 | 3.0 | 0.33 | 3.14 |

**BUCHANAN 2008**

**Autores, título y revista:**

Buchanan R. W., Conley R. R., Dickinson D., Ball M. P., Feldman S., Gold J. M. & McMahon R. P.. Galantamine for thr Treatment of Cognitive Impairments in People With Schizophrenia.. American Journal of Psychiatry 2008;165:82-89.

**Diseño:**

Es un ensayo clínico aleatorizado y doble ciego de 12 semanas de duración. Las medidas relacionadas con aspectos neuropsicológicos se realizaron en línea de base y al final del seguimiento (12 semanas). Las medidas relacionadas con los aspectos clínicos se realizaron cada dos semanas (nosotros nos quedaremos con las basales y a las 12 semanas).

**Muestra:**

86 pacientes (74 hombres y 12 mujeres) diagnosticados con esquizofrenia de acuerdo a la DSM-IV.

**Intervención:**

Grupo tratamiento: antipsicótico (segunda generación) + potenciador cognitivo (galantamina); Grupo control: antipsicótico (segunda generación) + placebo

**Outcomes:**

Aspectos neuropsicológicos: memoria de trabajo (WAIS-III letter-numbre sequencing y Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia number sequencing), memoria verbal (CVLT), memoria visual (Brief Visuospatial Memory Test), velocidad motora (Grooved Pegboard), velocidad de pricesamiento (WAIS-III digit symbol and symbol search), atención (CPT). Aspectos clínicos:síntomatología positiva (BPRS), sintomatología afectiva (BPRS anxiety/depression), sintomatología negativa (SANS), gravedad de la enfermedad (CGI). Dependencia de la nicotina (test de Fagerström).

**Datos extractados:**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| PRUEBA | GRUPO TRATAMIENTO | | GRUPO CONTROL | |
| LINEA BASE | FIN | LINEA BASE | FIN |
| Cognitiva total (puntuación z) | 0.03 ± 0.64 | 0.15 ± 0.68 | -0.03 ± 0.61 | 0.05 ±0.55 |
| BACS | 12.2 ± 3.6 | 12.9 ± 3.5 | 12.3 ± 3.5 | 12.5 ± 3.5 |
| WAIS-III (letter-number) | 8.1 ± 2.8 | 8.1 ± 2.2 | 7.9 ± 2.9 | 7.5 ± 2.5 |
| WAIS-III (digit symbol) | 5.8 ± 2.2 | 6.7 ±2.7 | 5.6 ± 1.7 | 5.5 ± 1.8 |
| WAIS-III (symbol search) | 6.1 ± 2.9 | 6.2 ± 3.1 | 5.7 ± 2.1 | 5.9 ± 2.1 |
| Grooved-Pegboard | 114.0 ± 44.6 | 110.9 ± 38.9 | 117.5 ± 38.1 | 114.7 ± 38.6 |
| CVLT | 7.1 ± 2.3 | 7.8 ± 2.7 | 7.7 ± 2.2 | 7.6 ± 2.6 |
| BVMT | 4.6 ± 2.1 | 4.8 ± 1.7 | 5.0 ± 1.8 | 5.3 ± 2.3 |
| GDS | 0.9 ± 0.1 | 0.9 ± 0.1 | 0.8 ± 0.1 | 0.9 ± 0.1 |

**LEE 2007**

**Autores, título y revista:**

Lee B. J., Lee J. G. & Kim Y. H.. A 12-week, double-blind, placebo-controlled trial of donepezil as an adjunct to haloperidol for treating cognitive impairments in patients with chronic schizophrenia. Journal of Psychopharmacology. 2007;21(4):421-427.

**Diseño:**

Es un ensayo clínico controlado, aleatorizado y doble ciego de 12 semanas de duración. Los pacientes fueron evaluados evaluados en línea de base y a las 4, 8, y 12 semanas. De este modo nos quedaremos con la medidas en línea de base y las realizadas al final del seguimiento.

**Muestra:**

24 pacientes (16 hombres y 8 mujeres) diagnosticados de esquizofrenia según el DSM-IV.

**Intervención:**

Grupo tratamiento: antipsicótico (haloperidol) + potenciador cognitivo (donepezil); Grupo control: antipsicótico (haloperidol) + placebo.

**Outcomes:**

Aspectos clínicos: sintomatología clínica (BPRS), depresión (HAM-D), gravedad de la enfermedad (CGI). Aspectos neuropsicológicos: memoria (RAVLT), memoria inmediata (HVLT), funciones ejecutivas (STROOP), velocidad visual-motora (Trail making test A), productividad verbal (VFT), sistema léxico (CFT), habilidad de lenguaje (BNT).

**Datos extractados:**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| PRUEBA | GRUPO TRATAMIENTO | | GRUPO CONTROL | |
| Línea de base | 12 semanas | Línea de base | 12 semanas |
| HVLT (inmediate) | 12.0 ± 2.95 | 21.0 ± 4.85 | 13.0 ± 2.18 | 19.5 ± 3.98 |
| HVLT (delayed) | 2.5 ± 3.0 | 8.0 ± 2.20 | 3.0 ± 1.23 | 6.5 ± 2.14 |
| HVLT (recogn.) | 4.0 ± 5.71 | 9.0 ± 1.43 | 7.0 ± 2.61 | 7.5 ± 2.02 |
| RCFT (inmediate) | 4.8 ± 4.66 | 14.0 ± 5.24 | 2.8 ± 3.28 | 6.3 ± 5.07 |
| RCFT (delayed) | 6.5 ± 4.41 | 14.0 ± 5.24 | 2.8 ± 3.28 | 6.85 ± 4.07 |
| RCFT (recogn.) | 4.0 ± 2.61 | 7.0 ± 2.02 | 3.5 ± 2.93 | 4.5 ± 1.95 |
| Digit span (fw.) | 5.0 ± 1.07 | 5.0 ± 0.82 | 5.5 ± 1.56 | 5.0 ± 1.0 |
| Digit span (bck.) | 3.0 ± 0.79 | 4.0 ± 0.75 | 3.0 ± 1.14 | 3.0 ± 1.44 |
| DSST | 18.5 ± 6.43 | 23.0 ± 10.88 | 17.0 ± 9.10 | 20.0 ± 8.90 |
| Stroop (letter) | 107 ± 21.91 | 110.0 ± 19.14 | 108.5 ± 20.80 | 107.5 ± 18.82 |
| Stroop (colour) | 38.5 ± 13.16 | 51.0 ± 14.66 | 45.5 ± 16.08 | 49.0 ± 14.96 |
| Trail making A (sec.) | 139.5 ± 56.42 | 78.0 ± 33.63 | 120.5 ± 85.19 | 78.0 ± 73.59 |
| Verbal fluency | 9.5 ± 4.02 | 12.0 ± 2.75 | 11.5 ± 3.65 | 12.0 ± 2.47 |
| BNT | 40.0 ± 11.4 | 47.0 ± 11.33 | 35.0 ± 10.22 | 43.0 ± 9.13 |

**LEE (2) 2007**

**Autores, título y revista:**

Lee s. W., Lee J. G. Lee B. J. & Kim Y. H.. A 12-week, double-blind, placebo-controlles trial of galantamine adjunctive treatment to conventional antipsychotics for the cognitive impairments in chronic schizophrenia.. International Clinical Psychopharmacology 2007;22:63-68.

**Diseño:**

Es un ensayo clínico aleatorizado doble ciego de 12 semanas de duración. Las medidas de resultado fueron evaluadas en lína de base, a las 6 semanas y al final del seguimiento. Nosotros nos quedaremos on las medidas basal y a las 12 semanas. Repotadas en media y desviación estándar.

**Muestra:**

24 pacientes (14 **hombres** y 10 mujeres) diagnosticados con esquizofrenia según el DSM-IV

**Intervención:**

Grupo tratamiento: antipsicótico (convencional) + potenciador cognitivo (galantamina); Grupo control: antipsicótico (convencional) + placebo

**Outcomes:**

Aspectos clínicos: tomas (BPRS), depresión (HAMD); Aspectos cognitivos: K-MMSE, memoria inmediata (HVLT), Digit span (forward y backward), Digit substitution test, STROOP, velocidad visual.motora (Trail Making Test A), productividad verbal (VFT), BNT.

**Datos extractados: (Cambios desde línea de base hasta 12 semanas)**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| PRUEBA | GRUPO TRATAMIENTO | | GRUPO CONTROL | |
| LÍNEA DE BASE | 12 SEMANAS | LÍNEA DE BASE | 12 SEMANAS |
| HVLT (inmediate) | 13.1 ± 4.2 | 17.3 ± 3.4 | 12.3 ± 5.7 | 14.3 ± 5.7 |
| HVLT (delayed) | 3.8 ± 2.2 | 5.3 ± 1.8 | 2.8 ± 1.4 | 3.8 ± 2.4 |
| HVLT (recogn.) | 6.8 ± 2.3 | 7.3 ± 2.2 | 7.1 ± 2.6 | 5.8 ± 3.2 |
| RCFT (inmediate) | 9.6 ± 6.0 | 13.4 ± 8.4 | 5.8 ± 3.9 | 8.0 ± 6.0 |
| RCFT (delayed) | 8.6 ± 5.7 | 13.0 ± 8.3 | 4.9 ± 5.1 | 8.5 ± 5.4 |
| RCFT (recogn.) | 5.7 ± 2.4 | 6.4 ± 2.1 | 4.8 ± 2.1 | 3.9 ± 2.3 |
| Digit span (fw.) | 4.8 ± 1.1 | 4.9 ± 0.9 | 5.5 ± 0.8 | 5.3 ± 1.3 |
| Digit span (back.) | 2.8 ± 0.8 | 2.8 ± 0.7 | 3.2 ± 1.2 | 3.5 ± 1.0 |
| Digit span (DSST) | 23.9 ± 6.2 | 26.8 ± 7.5 | 18.3 ± 6.3 | 19.8 ± 6.0 |
| STROOP (letter) | 104.0 ± 16.0 | 103.4 ± 16.0 | 101.8 ± 14.4 | 104.9 ± 9.9 |
| STROOP (color) | 59.0 ± 23.9 | 66.3 ± 25.8 | 49.8 ± 12.5 | 49.2 ± 13.2 |
| Trail making test A (s) | 88.8 ± 34.0 | 82.0 ± 32.3 | 113.8 ± 39.6 | 112.8 ± 52.3 |
| Verbal fluency | 15.0 ± 3.9 | 14.6 ± 4.5 | 11.0 ± 3.2 | 10.6 ± 2.6 |
| BNT | 39.4 ± 6.2 | 42.5 ± 7.5 | 39.4 ± 11.0 | 44.2 ± 10.9 |

**FREEDMAN 2008**

**Autores, título y revista:**

Freedman R., Olincy A., Buchanan R. W., Harris J. G., Golg J. M., Jonhson L., Allensworth D., Guzmán-Bonilla A., Clement B., Ball P., Kutnic J., Pender V., Martin L . F., Stevens K. E., Wagner B. D., Zerbe G. O., Soti F. & Kem W. R.. Initial Phase 2 Trial of Nicotinic Agosnist in Schizophrenia.. American Journal of Psychiatry 2008;165(8):1040-1047.

**Diseño:**

Es un estudio con diseño cros-over de tres periodos (placebo, DMXB-A 75mg y 450mg) y doble ciego de 4 semanas de duración cada uno. Por lo tanto nos quedaremos con las medidas de resultado obtenidas al finalizar el primer periodo, de esta manera evitamos el efecto carry-over.

**Muestra:**

31 pacientes (22 hombres y 9 mujeres) diagnosticados con esquizofrenia de acuerdo al DSM-IV-TR.

**Intervención:**

Grupo tratamiento: antipsicótico (clozapina y segunda generación y primera generación y un paciente no toma) + potenciador cognitivo (DMXB-A (agonista nicotínico)); Grupo control: antipsicótico (clozapina y segunda generación y primera generación y un paciente no toma) + placebo.

**Outcomes:**

Síntomas clínicos (SANS), síntomas extrapiramidales (SAS), aspectos cgnitivos (batería MATRICS, BPRS, Digit span (forward), RBANS) y efectos adversos (checklist con con 37 efectos adversos comunes).

**Datos extractados: (Primer periodo del cross-over)**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| PRUEBA | GRUPO CONTROL | | GRUPO TRATAMIENTO | |
| MEDIA | SD | MEDIA | SD |
| MATRICS (velocidad procesamiento) | 44.1 | 7.8 | 44.2 | 11.8 |
| MATRICS (atención) | 41.6 | 10.3 | 44.3 | 10.2 |
| MATRICS (memoria de trabajo) | 47.2 | 10.9 | 47.6 | 12.1 |
| MATRICS (aprendizaje verbal) | 43.4 | 12.4 | 39.9 | 9.6 |
| MATRICS (razonamiento) | 49.1 | 9.6 | 48.6 | 8.7 |
| SANS (total) | 22.3 | 18.8 | 20.4 | 18.2 |
| SANS (affective flattening) | 6.7 | 7.4 | 5.7 | 6.8 |
| SANS (alogia) | 2.1 | 3.3 | 1.7 | 3.0 |
| SANS (anhedonia) | 7.4 | 6.5 | 6.8 | 6.5 |
| SANS (apathy) | 6.1 | 4.9 | 6.1 | 5.5 |
| BPRS (total) | 28.7 | 8.9 | 28.0 | 7.7 |

**MUSCATELLO 2010**

**Autores, título y revista:**

Muscatello M. R. A., Bruno A., Pandolfo G., Micò U., Bellinghieri P. M., Scimeca G., Cacciola M., Campolo D., Settineri S., & Zoccali R.. Topiramine augmentation of clozapine in schizophrenia: a double-blind, placebo-controlled study. Journal of Psychopharmacology 2010;25(5):667-674.

**Diseño:**

Ensayo clínico aleatorizado de dos ramas y doble ciego de 24 semanas de duración. Los pacientes tuvieron que hacer 10 visitas. Las medidas de resultado clínicas y neurocognitivas se recogieron a las 0, 12 y 24 semanas. Nosotros nos quedaremos con las mediciones en línea de base ya al final del seguimiento.

**Muestra:**

43 pacientes (31 hombres y 12 mujeres) diagnosticados con esquizofrenia según el DSM-IV.

**Intervención:**

Grupo tratamiento: antipsicótico (clozapina) + potenciador cognitivo (topiramate); Grupo placebo: antipsicótico (clozapina).

**Outcomes:**

Aspectos clínicos: valoración general (BPRS), síntomas negativos (SANS), síntomas positivos (SAPS), depresión (CDSS). Aspectos neurocognitivos: función ejecutiva (WCST), fluencia verbal (COWAT) y Stroop Colour-word Test.

**Datos extractados:**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| PRUEBAS | GRUPO TRATAMIENTO | | GRUPO CONTROL | |
| LÍNEA DE BASE | 24 SEMANAS | LÍNEA DE BASE | 24 SEMANAS |
| SANS (affective) | 9.9 ± 10.4 | 4.6 ± 3.9 | 11.2 ± 9.6 | 10.5 ± 8.6 |
| SANS (alogia) | 8.3 ± 7.8 | 3.4 ± 4.0 | 9.0 ± 7.8 | 8.8 ± 7.1 |
| SANS (apathy) | 5.6 ± 4.2 | 5.3 ± 3.3 | 6.1 ± 3.8 | 6.2 ± 3.8 |
| SANS (anhedonia) | 12.7 ± 7.7 | 5.4 ± 6.7 | 12.4 ± 6.8 | 11.1 ± 6.3 |
| SANS (total) | 39.8 ± 32.5 | 20.7 ± 15.7 | 42.3 ± 29.9 | 41.0 ± 27.3 |
| SAPS (hallucinations) | 7.1 ± 10.4 | 4.2 ± 5.2 | 8.0 ± 9.6 | 7.2 ± 7.8 |
| SAPS (delusions) | 8.7 ± 6.2 | 4.1 ± 6.3 | 9.8 ± 5.7 | 9.5 ± 5.2 |
| SAPS (bizarre) | 0.7 ± 1.4 | 0.1 ± 0.3 | 1.3 ± 1.6 | 1.9 ± 1.2 |
| SAPS (though) | 5.7 ± 6.6 | 2.2 ± 3.4 | 6.3 ± 6.6 | 5.9 ± 6.2 |
| SAPS (total) | 21.2 ± 19.2 | 10.7 ± 14.5 | 24.6 ± 18.4 | 23.8 ± 16.3 |
| BPRS (total) | 35.6 ± 9.7 | 32.1 ± 7.5 | 36.1 ± 9.4 | 36.6 ± 9.9 |
| CDSS (total) | 7.6 ± 4.5 | 5.8 ± 4.6 | 8.0 ± 4.2 | 6.9 ± 3.0 |
| Stroop test | 50.0 ± 24.0 | 39.8 ± 17.8 | 61.7 ± 17.2 | 63.4 ± 12.5 |
| Fluencia verbal | 24.2 v 17.0 | 20.3 ± 10.2 | 21.9 ± 13.0 | 20.6 ± 11.0 |
| Fluencia semántica | 35.0 ± 9.5 | 32.3 ± 8.4 | 33.7 ± 7.5 | 33.4 ± 8.9 |
| WCST (errors) | 30.1 ± 24.4 | 35.9 ± 25.6 | 36.0 ± 23.0 | 36.4 ± 21.8 |
| WCST (categories) | 2.1 ± 2.6 | 2.1 ± 2.3 | 2.0 ± 2.1 | 1.8 ± 1.7 |

**REZAZADEH 2008**

**Autores, título y revista:**

Akhondzadeh S., Gerami M., Noroozian M., Karamghadiri N., Ghoreishi A., Abbasi S. H. & Rezazadeh S.I.. A 12-wwe, double-blind, placebo-controlled trial of donepezil adjunctive treatment to risperidone in chronic and stable schizophrenia.. Progress in Neuor-Psychopharmacology & Biological Psychiatry. 2008;32:1810-1815.

**Diseño:**

Es un ensayo clínico y aleatorizado de 12 semanas de duración. La dosis de donepezil durante las 4 primeras semanas es de 5 mg/día y de 4-6 mg/día las 8 siguientes. Los pacientes son evaluados a: línea de base 8 y 12 semanas.

**Muestra:**

Se seleccionaron 30 pacientes (19 hombres y 11 mujeres) diagnosticadas de esquizofrenia según el DSM-IV-TR.

**Intervención:**

Grupo tratamiento: potenciador cognitivo (donepezil) + antipsicótico (risperidona); Grupo control: antipsicótico (risperidona) + placebo.

**Outcomes:**

Relativas a la situación clínica: PANSS Positiva, PANSS negativa, PANSS psicopatología general y PANSS total. En relación a la situación cognitiva: funciones ejecutivas (WCST), memoria visual (WMS-R: memoria figural, reproducción visual y visual paired), memoria verbal (WMS-R: memoria lógica y verbal paired), atención y memoria de trabajo (WMS-R: digit-span). Efectos adversos mediante un checklist.

**Datos extractados:**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| PRUEBA | GRUPO TRATAMIENTO | | GRUPO CONTROL | |
|  | LÍNEA DE BASE | 12 SEMANAS | LÍNEA DE BASE | 12 SEMANAS |
| WCST (cat. Completed) | 2.12 ± 0.66 | 2.18 ± 0.67 | 2.10 ± 0.74 | 2.28 ± 0.65 |
| WCST (presrv. error) | 37.20 ± 15.10 | 35.33 ± 18.8 | 38.00 ± 18.05 | 32.46 ± 14.28 |
| Memoria figural | 5.56 ± 1.25 | 6.53 ± 1.20 | 5.33 ± 1.26 | 6.26 ± 1.10 |
| Visual paired I | 8.73 ± 3.67 | 8.60 ± 3.99 | 8.33 ± 3.92 | 9.16 ± 3.72 |
| Visual paired II | 3.30 ± 1.67 | 4.23 ± 1.64 | 4.03 ± 1.83 | 3.63 ± 1.36 |
| Reproducción visual I | 33.00 ± 4.47 | 31.20 ± 4.28 | 31.06 ± 4.59 | 33.93 ± 4.85 |
| Reproducción visual II | 27.86 ± 5.35 | 29.73 ± 3.93 | 28.20 ± 4.73 | 30.00 ± 5.27 |
|  |  |  |  |  |
| Memoria lógica I | 18.40 ± 2.94 | 22.13 ± 4.61 | 20.66 ± 5.40 | 21.60 ± 3.24 |
| Memoria lógica II | 17.33 ± 2.38 | 20.80 ± 3.96 | 19.66 ± 4.77 | 19.66 ± 2.94 |
| Verbal paired associates I | 16.26 ± 2.81 | 16.93 ± 2.15 | 16.06 ± 2.52 | 17.26 ± 2.18 |
| Verbal paired associates II | 6.26 ± 1.47 | 6.90 ± 1.97 | 6.60 ± 2.07 | 6.83 ± 1.34 |
| Digit-span (fw) | 5.76 ± 1.08 | 6.43 ± 1.41 | 6.03 ± 1.51 | 6.33 ± 1.04 |
| Digit-span (bw) | 5.20 ± 0.94 | 5.86 ± 0.99 | 5.40 ± 0.94 | 5.70 ± 0.88 |
| Block design | 27.33 ± 5.15 | 29.06 ± 3.67 | 28.26 ± 5.21 | 29.53 ± 5.19 |

Diferencias con respecto línea de base:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| PRUEBA | GRUPO TRATAMIENTO | GRUPO CONTROL |
| PANSS (negativa) | -3.00 ± 1.73 | -0.33 ± 0.72 |
| PANSS (positiva) | t = 0.71; df = 28; p = 0.48 | |
| PANSS (psicopatología general) | t = 1.09; df = 28; p = 0.28 | |
| PANSS (total) | -5.46 ± 2.41 | -2.06 ± 1.62 |

**FREUDENREICH 2007**

**Autores, título y revista:**

Freudenreich O., Herz L., Deckersbach T., Eden A. E., Henderson D. C., Cather C & Goff D. G.. Added donepezil for stable schizophrenia: a double-blind, placebo-controlled trial.. Psychopharmacology 2005;181:358-363.

**Diseño:**

Es un estudio controlado y aleatorizado de 8 semanas de duración, en el que los pacientes son evaluados en: línea de base, 2, 4 y 8 semanas (psicopatología); en línea de base y a las 8 semanas (aspectos cognitivos); cada 2 semanas (efectos adversos). Nosotros nos quedaremos con las medidas en línea de base y al finalizar el estudio.

**Muestra:**

Entraron en el estudio 36 pacientes diagnosticados con esquizofrenia (33 hombres y 3 mujeres) de acuerdo a los criterios establecidos por el DSM-IV

**Intervención:**

Grupo tratamiento: antipsicótico + potenciador cognitivo (donepezil); Grupo control: antipsicótico + placebo.

**Outcomes:**

Aspectos clínicos: PANSS, síntomas negativos (SANSS), depresión (CDSS). Efectos secundarios: SARS, CATIE, BARS y AIMS. Efectos adversos: SAFTEE. Aspectos cognitivos: atención y memoria a corto plazo (WAIS-III), aprendizaje verbal (HVLT-R), shifting abilities (Trail Making Test A y B), fluencia verbal (BOWAT), función visuo-motora y velocidad motora (GPT)

**Datos extractados:**

Variables cognitivas

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| PRUEBA | GRUPO TRATAMIENTO | | GRUPO CONTROL | |
| Línea de base | 8 semanas | Línea de base | 8 semanas |
| Digit Span Forward | 8.84 ± 1.91 | 8.82 ± 2.07 | 9.31 ± 1.32 | 8.42 ± 1.69 |
| Digit Span Backward | 5.62 ± 1.56 | 4.29 ± 1.86 | 5.69 ± 1.84 | 4.23 ± 1.95 |
| HVLT | 19.31 ± 3.83 | 19.65 ± 4.87 | 18.84 ± 4.16 | 20.23 ± 4.96 |
| Trail Making A | 62.96 ± 36.30 | 50.28 ± 24.57 | 62.42 ± 30.15 | 40.89 ± 17.39 |
| Trail Making B | 160.77 ± 89.16 | 142.12 ± 71.07 | 186.50 ± 109.69 | 131.40 ± 71.12 |
| BOWAT | 27.92 ± 10.05 | 25.35 ± 9.11 | 27.62 ± 11.69 | 26.88 ± 8.75 |
| GPT | 21.46 ± 10.34 | 25.71 ± 7.78 | 21.62 ± 10.57 | 26.76 ± 6.58 |

Variables clínicas

Como no muestran diferencias significativas, los datos no aparecen en la publicación.