



ESTUDIO RANDOMIZADO, PROSPECTIVO Y CONTROLADO, SOBRE LA REPERCUSIÓN EN LA CALIDAD DE VIDA Y LA COGNICIÓN DE LOS PACIENTES INTERVENIDOS DE TUMOR CEREBRAL PRIMARIO DE UN PROGRAMA DE TELERREHABILITACIÓN NEUROCOGNITIVA

Pilar Teixidor i Rodríguez

Fundación de Investigación Germans Trias i Pujol



1. Resumen del proyecto

OBJETIVOS DEL PROYECTO

Objetivo principal

- Evaluar la eficacia de la rehabilitación neurocognitiva, en términos de mejora de la función cognitiva y la calidad de vida en pacientes con tumor cerebral primario intervenidos, a través de un programa de telerrehabilitación cognitiva.

Objetivos secundarios

- Determinar los factores que influyen para conseguir los mejores beneficios del programa de rehabilitación cognitiva en pacientes con tumor cerebral primario. De esta manera, ser capaces de decidir en un futuro qué pacientes realmente deberían ser valorados para realizar un tratamiento de rehabilitación cognitiva y qué pacientes se beneficiarían más del tratamiento habitual.
- Realizar un registro de neoplasias intracraneales y déficit funcional.
- Buscar una mejor adaptación a los pacientes intervenidos de tumor cerebral primario del sistema de telerrehabilitación cognitiva (PREVIRNERC), desarrollado inicialmente para pacientes con lesión cerebral secundaria a traumatismo craneal o ictus.

DISEÑO

Ensayo clínico, controlado, aleatorizado, prospectivo y doble ciego para evaluar la eficacia de un programa de rehabilitación en la cognición y en la calidad de vida de un grupo de pacientes con tumor cerebral primario comparado con un grupo control que recibe el tratamiento habitual.

Selección de pacientes

Todos los pacientes diagnosticados de tumor cerebral primario de nuestro hospital (Hospital Germans Trias i Pujol) intervenidos quirúrgicamente (biopsia, resección parcial o resección completa del tumor) fueron aleatorizados a un grupo experimental, que recibió rehabilitación cognitiva, o a un grupo control, que siguió el tratamiento médico habitual, y al que se le ofreció la posibilidad de recibir el tratamiento de rehabilitación cognitiva una vez finalizado el estudio (grupo control en lista de espera).

Criterios de inclusión

Edad: entre 18 y 70 años.

Confirmación histológica de tumor cerebral primario.

KPS>60.

Disposición de ordenador en casa.

Disposición de conexión a Internet en casa.

Aceptación de participación en el programa de rehabilitación cognitiva.

Consentimiento informado firmado.

Criterios de exclusión

Dificultad para la comprensión de la lengua catalana o española.

Trastorno mental grave.

Cualquier déficit neurológico establecido que dificulte la valoración neuropsicológica o el tratamiento neuropsicológico.

Persona analfabeta.

Rechazo a participar en el estudio.

PROCEDIMIENTO

Intervención

El grupo experimental participó en un programa de rehabilitación cognitiva informatizado que tuvo una duración de 12 semanas (1 hora al día, durante 4-5 días a la semana). Primero se realizó una exploración neuropsicológica inicial para detectar las alteraciones cognitivas del paciente; el diseño individualizado del programa de rehabilitación se basó en los resultados de la exploración. En base a los resultados de la exploración, el neuropsicólogo diseñó un programa terapéutico semanal con ejercicios dirigidos a las alteraciones cognitivas de cada uno de los pacientes. El nivel de dificultad de las tareas se estableció de acuerdo a un margen terapéutico para que estas no fueran ni demasiado complejas ni demasiado fáciles, con el objetivo de evitar así sentimientos de frustración y falta de motivación. El sistema informático automáticamente ajustó el nivel de dificultad de las tareas a partir del porcentaje de respuestas correctas conseguido dentro de una misma sesión. También se realizaron sesiones semanales presenciales, en las que se trabajaron las estrategias para paliar el impacto del deterioro cognitivo en las actividades cotidianas y se dieron pautas que permitieran la generalización de las habilidades aprendidas a través de las tareas de

ordenador a las situaciones del día a día. El grupo control recibió el tratamiento médico habitual y se le ofreció la posibilidad de llevar a cabo el programa de rehabilitación neurocognitiva al terminar el estudio (grupo control en lista de espera).

Evaluación clínica y neuropsicológica

Todos los pacientes completaron una entrevista clínica y una exploración neuropsicológica de tres horas de duración en dos días antes de comenzar la intervención (línea base), al terminar el programa de 12 semanas de tratamiento y 3 meses después de haber completado este programa. El neuropsicólogo que llevó a cabo la evaluación neuropsicológica no participó en las sesiones de rehabilitación cognitiva y fue ciego respecto al tipo de intervención que habían recibido los pacientes.

Además, antes de empezar el tratamiento, a los 3 y a los 6 meses también se realizó una visita con el neurocirujano, que recogió una serie de variables demográficas y clínicas que se detallan a continuación, y también se realizó una visita con un médico rehabilitador que recogió datos sobre la capacidad funcional y las secuelas neurológicas a través de las escalas de Barthel, FIM, Lawton y Brody, y la NIHSS.

METODOLOGÍA

Medidas clínicas:

Variables demográficas: sexo y edad.

Variables clínicas: historia médica, presentación clínica del tumor, signos y síntomas, localización del tumor y medida según la RM, KPS, complicaciones de la cirugía, promedio de supervivencia, crisis epilépticas, tratamiento psicofarmacológico y tratamiento oncológico (radioterapia o quimioterapia).

Medidas neuropsicológicas

Para valorar las funciones cognitivas de cada paciente se administraron pruebas neuropsicológicas específicas centradas en valorar las funciones cognitivas más afectadas por los tumores cerebrales, como son la atención, la velocidad, la memoria y las funciones ejecutivas. También se administraron escalas específicas para valorar la calidad de vida de los pacientes con tumores cerebrales, la fatiga y las quejas cognitivas percibidas.

Tamaño de la muestra

En el momento en que se planteó el proyecto, nos basamos en el único estudio aleatorizado publicado (Gehring *et al.*, 2009), y se estimó un tamaño muestral de 64 sujetos para cada grupo. Posteriormente, teniendo en cuenta un nuevo estudio (Zuchella *et al.*, 2013), estimamos, siguiendo las guías de Cohen, una medida muestral por grupo de 36 sujetos para detectar diferencias significativas con una probabilidad de error tipo I del 5% y con una potencia estadística del 80%.

Limitaciones del estudio

Una de las principales limitaciones del estudio es la variabilidad en cuanto al tipo, tamaño y localización de los tumores cerebrales, el tratamiento médico recibido y los efectos secundarios de estos tratamientos, que en muchos casos afectan las capacidades cognitivas.

2. Resultados

La inclusión de pacientes candidatos al estudio empezó el 2 de junio de 2012 y concluyó el 1 de junio de 2015. Durante este periodo, se intervinieron 250 pacientes de tumores cerebrales en el Hospital Germans Trias i Pujol. Solo 86 pacientes seguían los criterios de inclusión (164 fueron excluidos), de los cuales se perdieron 2 antes de la aleatorización. Finalmente fueron aleatorizados 84 pacientes, 42 en cada grupo (control y experimental). Durante el curso del estudio, se perdieron un total de 12 pacientes (10 del grupo control y solo 2 del grupo experimental). No existieron diferencias basales estadísticamente significativas entre los dos grupos respecto a las características sociodemográficas, características basales de la enfermedad, deterioro cognitivo ni calidad de vida. En los análisis longitudinales centrados en la variable principal, el deterioro cognitivo (*impairment index*) evidenciaba que existían unas diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos a los 3 meses ($p=0,02$) y a los 6 meses ($p=0,03$). Es decir, que el grupo experimental presentaba un mejor rendimiento de la cognición a nivel global a los 3 meses y a los 6 meses.

El grupo experimental presentaba un rendimiento estadísticamente superior a los 3 meses en la atención ($p=0,02$) y funciones ejecutivas ($p=0,04$). A los 6 meses se mantenía la significación en la atención y mostraba una tendencia estadística para las

tareas relacionadas con el lenguaje ($p=0,08$). Estas diferencias se pudieron constatar en la valoración del FIM cognitivo, donde también se detectaron diferencias significativas con puntuaciones mejores del grupo experimental respecto al grupo control a los 3 meses ($p=0,003$), y a los 6 meses solo era una tendencia estadística ($p=0,08$).

Para controlar el posible efecto de los eventos neurológicos adversos y la progresión de la enfermedad sobre el rendimiento cognitivo, se repitieron los análisis ajustándolos para estos factores. Tras ajustar por evento neurológico adverso y progresión, se mantenían las diferencias significativas en la cognición de forma global a los 3 meses ($p=0,03$) y a los 6 meses ($p=0,04$), atención ($p=0,01$) i FIM cognitivo ($p=0,003$) a los 3 meses. Se mantenían las tendencias entre las funciones ejecutivas a los 3 meses ($p=0,08$) y a los 6 meses para las funciones relacionadas con el lenguaje ($p=0,07$).

Respecto a la calidad de vida, se detectó una tendencia a tener mejores resultados en el grupo experimental respecto al grupo control (escala FACT-G) ($p=0,08$) a los 3 meses. En la subescala funcional, estas diferencias fueron estadísticamente significativas ($p=0,05$) a los 3 meses.

3. Relevancia y posibles implicaciones

De los resultados finales obtenidos de nuestro proyecto se demuestra que el tratamiento de la rehabilitación cognitiva es eficaz para mejorar la función cognitiva de los pacientes con tumores cerebrales a los 3 meses de la intervención y estas mejoras se mantienen en los 3 meses posteriores.

Estas conclusiones son muy potentes, dado que los resultados se han obtenido de una población muy heterogénea y relativamente pequeña. Resaltar que estos resultados se han conseguido directamente de la práctica médica habitual y, por tanto, son fácilmente reproducibles. Los déficits cognitivos de los pacientes con tumores cerebrales pueden ser causados por diferentes motivos: el tumor por sí mismo (localización, tamaño, progresión y grado de crecimiento), el tratamiento (cirugía o cirugía y quimioterapia o radioterapia), la epilepsia secundaria al tumor cerebral, la depresión o bien el tratamiento farmacológico que recibe el paciente, como pueden ser

los corticoides, fármacos anticomiciales, antidepresivos..., o bien la combinación de todos estos factores (Taphoorn y Klein, 2004; Schiff, Lee *et al.*, 2015). Con la información de que disponemos con este estudio podremos plantear en estudios derivados qué influencia podrían tener cada uno de estos factores en el déficit cognitivo y así plantear estrategias para disminuir su afectación. Además, tenemos previsto identificar a los pacientes que podrían obtener un mayor beneficio de este tratamiento y excluir a aquellos que no les aporte ningún beneficio (objetivo secundario del estudio).

Cabe resaltar que la atención es una de las funciones más alteradas de los pacientes con tumores cerebrales y esta representa la base del resto de las funciones cognitivas y de la capacidad de funcionar en el día a día de forma autónoma. El tratamiento de la rehabilitación neurocognitiva condiciona una mejoría relevante en este dominio tan especial para las funciones superiores.

Los mejores resultados del FIM cognitivo en el grupo experimental son una medida que confirma la mejoría en la cognición como prueba objetiva desde el punto de vista de un evaluador ciego.

Una de las principales limitaciones del estudio de Zuchella (Zucchella, Capone *et al.*, 2013) fue que no se valoró la calidad de vida en este tipo de paciente. En estos momentos, el concepto de calidad de vida aporta un valor adicional a los datos clínicos conocidos habituales; sirve como índice de gravedad de la enfermedad o de resultados del tratamiento en un momento concreto, como puede ser el posquirúrgico. Nuestros resultados muestran una tendencia estadística que el tratamiento de la rehabilitación cognitiva mejora la calidad de vida de los pacientes intervenidos de tumores cerebrales.