

Clément, María Emilia

Evaluación de un programa de juegos computarizados para la estimulación cognitiva y la prevención de demencia en pacientes con deterioro cognitivo: leve ensayo clínico randomizado, doble ciego

Maestría en Investigación Clínica

Tesis 2023

Cita sugerida: Clément ME. Evaluación de un programa de juegos computarizados para la estimulación cognitiva y la prevención de demencia en pacientes con deterioro cognitivo: leve ensayo clínico randomizado, doble ciego [tesis de maestría]. [internet] [Buenos Aires]: Instituto Universitario Hospital Italiano de Buenos Aires; 2023 [citado AAAA MM DD]. 65 p. Disponible en: <https://trovare.hospitalitaliano.org.ar/descargas/tesisytr/20240122150137/tesis-clement-maria.pdf>

Este documento integra la colección Tesis y trabajos finales de Trovare Repositorio del Institucional del Instituto Universitario Hospital Italiano de Buenos Aires y del Hospital Italiano de Buenos Aires. Su utilización debe ser acompañada por la cita bibliográfica con reconocimiento de la fuente.

Para más información visite el sitio <http://trovare.hospitalitaliano.org.ar/>



11/05/2023

MAESTRÍA EN INVESTIGACIÓN CLÍNICA.
Instituto Universitario Hospital Italiano de Buenos Aires

**EVALUACIÓN DE UN PROGRAMA DE JUEGOS
COMPUTARIZADOS PARA LA ESTIMULACIÓN
COGNITIVA Y LA PREVENCIÓN DE DEMENCIA EN
PACIENTES CON DETERIORO COGNITIVO LEVE**

Ensayo Clínico randomizado, doble ciego.
Hospital Privado de Comunidad. Mar del Plata

Maestranda: María Emilia Clément. Hospital Privado de Comunidad.

Tutor de tesis: Dr. Pablo Ioli. Hospital Privado de Comunidad.

Año de ingreso a la maestría: 2019

Directora de tesis: Dra. Andrea Goldin. Laboratorio de Neurociencia,
Universidad Torcuato Di Tella. CONICET.

Fecha de primera entrega: 30/09/2022

ÍNDICE DE CONTENIDOS

| | |
|--|----|
| RESUMEN | 2 |
| INTRODUCCIÓN / JUSTIFICACIÓN | 3 |
| Evidencia previa con Mate Marote | 7 |
| Pregunta de investigación | 9 |
| OBJETIVOS | 9 |
| MATERIALES Y MÉTODOS | 10 |
| Diseño | 10 |
| Ámbito del estudio | 10 |
| Población | 11 |
| Criterios de inclusión: | 11 |
| Criterios de exclusión: | 12 |
| Consideraciones estadísticas | 13 |
| Estimación del tamaño muestral | 13 |
| Análisis estadístico: | 14 |
| Procedimientos del Estudio | 14 |
| Evaluación neurocognitiva | 15 |
| Instrumentos de evaluación utilizados | 17 |
| Test tradicionales | 17 |
| Aclaración sobre puntaje Z (PZ) | 19 |
| Test computarizados | 20 |
| Roles de los investigadores en el estudio. | 24 |
| Variables a evaluar | 25 |
| Consideraciones Éticas y consentimiento informado | 26 |
| RESULTADOS | |
| COGNICIÓN GLOBAL (outcome primario) | 28 |
| OUTCOMES SECUNDARIOS: | 29 |
| Resumen gráfico de los resultados de test tradicionales: | 34 |
| DISCUSIÓN | 37 |
| CONCLUSIÓN | 39 |
| FINANCIAMIENTO | 39 |
| REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 40 |
| ANEXOS | |

RESUMEN

Introducción: En Argentina, el 23,3% de los >60 años presentaba, antes de la pandemia, algún grado de deterioro cognitivo. Se estima que debe haber aumentado la prevalencia del mismo. El enfoque actual de las intervenciones terapéuticas se centra en pacientes con deterioro cognitivo leve (DCL). Se recomienda el estudio y desarrollo de dispositivos de entrenamiento cognitivo computarizado (ECC) por su bajo costo de implementación, con gran disponibilidad y accesibilidad.

“Mate Marote” (MM) es una herramienta de origen nacional, libre acceso, gratuita y sin fines de lucro inspirada en conocimientos de neurociencias cognitivas.

Objetivo: Determinar la eficacia de la ECC con MM en adultos mayores DCL.

Materiales y métodos: Ensayo Clínico Aleatorizado, doble ciego y unicéntrico con 22 pacientes randomizados en dos grupos: entrenamiento cognitivo y control pasivo. El entrenamiento cognitivo fue computarizado (ECC) y se utilizó la plataforma nacional Mate Marote en sesiones de 30 minutos, con frecuencia de 3 veces por semana durante 6 meses. Se realizaron evaluaciones cognitivas tradicionales y computarizadas, antes y después de la intervención (T0 y T1).

Dadas la evidencia previa y las necesidades actuales es de especial importancia llevar a cabo esta investigación y evaluar la eficacia de la intervención.

Resultados: El grupo control y el experimental no presentaron diferencias significativas al comienzo de la intervención (T0). Luego del entrenamiento, no encontramos diferencias significativas en el puntaje para cognición global en test de MoCA ($p = 0.032$). Se observaron diferencias significativas a favor del grupo entrenado en test de lenguaje de Boston (ANOVA $p = 0.024$) que se confirmaron también en el análisis de los delta entre los grupos ($p=0.023$). También se observaron diferencias significativas a favor del entrenamiento en el reporte de síntomas depresivos de los pacientes (ANOVA $p = 0.004$) así como en la funcionalidad para las actividades de la vida diaria (Mann Whitney U $p= 0.022$).

Conclusiones: Como resultados preliminares, se encontraron efectos estadísticamente significativos a favor de la ECC sobre el lenguaje, la depresión y la funcionalidad de pacientes con DCL. El efecto de la ECC sobre otros dominios cognitivos es menos consistente y en el futuro analizaremos una muestra mayor de pacientes esperando esclarecer estos resultados.

Palabras claves: estimulación cognitiva computarizada, deterioro cognitivo leve, prevención de demencia.

INTRODUCCIÓN / JUSTIFICACIÓN

Las mejoras en la atención de la salud del último siglo han contribuido a que las personas tengan vidas más largas y saludables. Esto devino en un aumento de la prevalencia de enfermedades no transmisibles, como la demencia [1]. La demencia es un síndrome complejo que implica el deterioro crónico, progresivo y global del intelecto (incluyendo, pero no solo, memoria, aprendizaje, orientación, lenguaje, comprensión y juicio) y que resulta devastador para quienes la padecen y también para sus cuidadores y familiares. En la mayoría de los países existe cierta falta de consciencia y comprensión sobre la demencia, lo que causa estigmatización, barreras diagnósticas y dificultades en la atención e impacta en cuidadores,

familiares y sociedad, tanto desde el punto de vista físico como del psicológico y del económico [2]. Esta enfermedad constituye en la actualidad una de las principales causas de discapacidad y dependencia en las personas mayores del mundo entero y su prevalencia está aumentando rápidamente. La OMS declara desde el 2013 a la demencia como un asunto de afectación prioritaria [1].

La demencia no comienza de manera súbita sino que existe un período de transición previo que se manifiesta con un deterioro cognitivo leve (menor desempeño en tareas cognitivas con respecto al nivel individual anterior). Este periodo patológico pre-demencial es lo que se denomina Desorden Neurocognitivo menor en el DSM 5 [3] o Deterioro Cognitivo Leve (DCL) [4].

En América Latina las cifras acerca de la prevalencia de Demencia no son del todo precisas. En Argentina, hace unos años se estimaba una prevalencia global entre mayores de 60 años del 15% para DCL y del 8,3% para demencia. Es decir que en nuestro país casi un cuarto de la población mayor de 60 años (23,3%) presentaba algún grado de deterioro cognitivo que afecta su calidad de vida [5] previo a la pandemia y se estima que la prevalencia debe haber aumentado luego del confinamiento por Sars-COV 2 por su efecto negativo sobre síntomas cognitivos y psiquiátricos sobre personas vulnerables y cuidadores [6–8].

La causa más importante de demencia es la enfermedad de Alzheimer y desgraciadamente, en la actualidad no se dispone de ningún tratamiento que cure o altere significativamente el avance de la enfermedad. Luego de que muchos estudios resultaran negativos, el enfoque de la investigación se ha puesto en las personas con DCL, ya que estas tienen mayor riesgo de desarrollar demencia que las personas con envejecimiento normal (tasa de 10 - 12% por año para las personas con DCL versus tasa de 1-2% por año para adultos mayores sanos) [4]. Este grupo de pacientes conservan la independencia para la mayoría de las actividades de la vida diaria y esto los convierte en un grupo de interés clínico para estudiar intervenciones que puedan modificar la evolución de la enfermedad. En la actualidad existen varios ensayos clínicos que apuntan a este grupo [9] e incluso varios que investigan la estimulación computarizada en estos pacientes [10–12].

La literatura indica que los enfoques de rehabilitación cognitiva no farmacológica pueden ser efectivos en pacientes con deterioro cognitivo, por lo tanto deben ser considerados como parte importante del tratamiento [13]. Es importante destacar que estas intervenciones "no farmacológicas" pueden ser tan efectivas como los medicamentos en muchos aspectos de la enfermedad, pero se han investigado menos y se han promovido de manera mucho menos eficaz [2].

Varias revisiones sistemáticas sobre programas de estimulación cognitiva en DCL demostraron una mejoría estadísticamente significativa al final del entrenamiento [14,15] y, además, se ha comprobado que la combinación de múltiples intervenciones no farmacológicas proporciona beneficios adicionales [16]. Un estudio llamado "FINGER" demostró que una intervención de multidominio para pacientes con riesgo de demencia y con DCL, mejoró el rendimiento en test neuropsicológicos. La intervención incluía dieta, actividad física, entrenamiento cognitivo y discusiones grupales dirigidas a efectuar cambios en el estilo de vida (odds ratio 1.31, IC 95% 1.01–1.71) [16]. Contrariamente, una revisión sistemática del año 2018 reportó que, si bien en adultos sanos el entrenamiento cognitivo mejora el desempeño del dominio entrenado (con evidencia moderada), en los pacientes con DCL no se observó mejor rendimiento con el entrenamiento. Según los autores esta evidencia resulta insuficiente por la calidad de los estudios analizados e identificaron limitaciones debidas a potenciales sesgos de

publicación y a la heterogeneidad tanto de las intervenciones realizadas como de los desenlaces medidos (generalmente se evalúa rendimiento en un test y no el funcionamiento global o la conversión a demencia) [17].

El entrenamiento cognitivo se basa en la repetición de tareas, con estimulación repetida y específica de un área cognitiva ajustando gradualmente la dificultad a medida que el sujeto entrenado va logrando esa competencia. En adultos, se cree que actúa restaurando la reserva cognitiva y proporcionando mayor resistencia contra la neuropatología [18], además de favorecer la plasticidad neural y el desarrollo de redes compensatorias que mantienen el rendimiento cognitivo y potencialmente enmascaran, o previenen, la manifestación clínica de la enfermedad [19,20].

En cuanto al mecanismo de acción de estas terapias, la premisa subyacente del entrenamiento cognitivo es intervenir de manera tal que el individuo aumente su actividad mental compleja. Se ha comprobado que personas con mayor actividad mental tienen un aumento del metabolismo cerebral y activación de mecanismos neuroprotectores que podrían explicar la disminución de la incidencia de deterioro cognitivo y demencia. Esto constituye el fundamento teórico del entrenamiento cognitivo en concepto de plasticidad sináptica y reserva cognitiva [21,22]. Así, el aumento de la actividad mental genera una mejor capacidad cerebral para compensar los cambios patológicos asociados con el envejecimiento y una mayor utilización de las funciones disponibles [23,24].

Estos hallazgos son consistentes con investigaciones realizadas en roedores y primates, donde se observó que el enriquecimiento ambiental temprano tendría efectos beneficiosos en algunas tareas cognitivas, con correlatos estructurales como aumento de sinapsis en regiones cerebrales específicas y mayor organización neuronal [25–28]. En ratones, esto puede explicarse por un incremento en la expresión génica de las moléculas de señalización neurotrófica en la corteza frontal y el hipocampo [29]) y por un aumento en la sinaptofisina de neocorteza, hipocampo y cerebelo [30]. Dado lo expuesto anteriormente, podemos afirmar que existen factores ambientales y del estilo de vida que moderan el funcionamiento cognitivo y podrían actuar como agentes protectores para el desarrollo de deterioro cognitivo o demencia tanto en otros animales como en humanos. El principio fundamental de nuestra intervención se basó en que la mejoría en los procesos cognitivos, producto de la estimulación repetitiva que implica el entrenamiento cognitivo, puede generalizarse a otras tareas implicadas en los mismos procesos y sistemas neurales.

Dentro de los distintos tipos de estimulación cognitiva, una intervención que ha cobrado potencial importancia en los últimos años se trata del entrenamiento cognitivo computarizado (ECC) [31–33]. Este incluye ejercicios de computadora, juegos, aplicaciones en el móvil, consolas de juego, realidad virtual, etc. Se los llama también “juegos serios” ya que son juegos cuyo propósito es distinto al del mero entretenimiento. La Asociación de Alzheimer en el 2014 recomendó el estudio y desarrollo de estos dispositivos dado que presentan bajos costos de implementación con gran disponibilidad y accesibilidad comparados con otras intervenciones [2]. Como desventaja, los adultos mayores podrían presentar ciertas dificultades para el manejo de estos dispositivos tecnológicos y, además, la mayoría de las plataformas investigadas no permiten acceder a todas las actividades de forma totalmente gratuita y funcionan como plataformas comerciales cuyo principal objetivo no es la investigación, aunque sus productos sean evaluados por científicos siguiendo una metodología rigurosa [34].

En la actualidad no existen recomendaciones precisas sobre la forma de implementación del ECC y, además, muchos estudios han arrojado resultados controversiales

sobre la efectividad de este tipo de terapia en la prevención de demencia [32,33]. La revisión sistemática más actualizada sobre el uso de ECC en adultos con DCL incluyó 8 ensayos clínicos aleatorizados controlados, con un total de 660 participantes con diagnóstico de DCL y un mínimo de 12 semanas de intervención [32]. En esta revisión se concluyó que los resultados son imprecisos, tienen riesgo de sesgos y presentan inconsistencias, por lo que no se pueden sacar conclusiones concretas sobre la utilidad del ECC en estos pacientes ni hacer recomendaciones para la práctica clínica con respecto a estas plataformas. Existe mucha heterogeneidad tanto en las intervenciones realizadas como en los desenlaces medidos (generalmente se evalúa rendimiento en un test y no el funcionamiento global o la conversión a demencia) [17]. Si bien el entrenamiento cognitivo mostró mejoría tanto en las habilidades cognitivas como en las actividades de la vida diaria, se conoce muy poco acerca de la cantidad de entrenamiento que se necesita y de las características de las personas que se benefician más con este tratamiento [35]. En nuestro país no se han llevado a cabo estudios sobre ECC en adultos mayores, es por esto que resulta primordial conocer el impacto de estas tecnologías en nuestra población, sobre todo en una ciudad con población envejecida como es la Ciudad de Mar del Plata (la segunda ciudad con mayor porcentaje de adultos mayores después de Ciudad Autónoma de Buenos Aires) [36]. Teniendo en cuenta el impacto de esta enfermedad en nuestra región, resulta relevante la investigación y desarrollo de estas terapias no farmacológicas.

Es por esto que estudiamos el efecto de la plataforma online de videojuegos llamada “Mate Marote” en los pacientes con DCL. Esta herramienta es de origen nacional y, además, de libre acceso, gratuita y sin fines de lucro. Está inspirada en conocimientos de neurociencias cognitivas que buscan evaluar y estimular de forma entretenida el desarrollo de Funciones Ejecutivas (FE) en niños, edad en la cual ha sido testeada con excelentes resultados [37]. Su eficacia no había sido testeada en adultos mayores, pero dadas las características de la plataforma, la evidencia previa y las necesidades actuales de nuestros pacientes es importante llevar a cabo esta investigación y responder algunas de las incógnitas que existen en la literatura sobre la efectividad del Entrenamiento cognitivo en este grupo de pacientes. Este proyecto es novedoso e implica la interacción entre dos equipos: el de la Unidad neurocognitiva del Hospital privado de comunidad¹ y el del Laboratorio de neurociencia (UTDT)². Incluye además la estrecha colaboración con el Laboratorio de Inteligencia Artificial Aplicada (LIAA)³ (FCEyN, UBA).

Las FE hacen referencia a aquellos procesos que incluyen la resolución de problemas, la organización, la planificación, el razonamiento verbal y el control inhibitorio [38,39]. Las FE tienen un papel importante en la motivación y el autocontrol, por lo que intervienen en la modulación de comportamientos eficientes y socialmente adecuados. Los juegos de Mate Marote son en su mayoría adaptaciones de tareas clásicas. El hecho de constituir un ECC permite la adaptación automática, mediante algoritmos, del nivel de dificultad de un juego al nivel cognitivo del usuario, de modo tal que no le resulte extremadamente fácil (no habría estimulación) ni extremadamente difícil (sería frustrante). Para lograr que los niveles se adecuen a las capacidades del individuo, todos los juegos empiezan de manera sencilla y se van complejizando a medida que el participante los resuelve. Si una instancia se torna muy

¹ www.hpc.org.ar

² www.utdt.edu/neuro

³ liaa.dc.uba.ar

compleja, la dificultad retrocede un poco. Como las FE que actualmente entrenan los juegos disponibles en la plataforma son capacidades cognitivas que se ven afectadas rápidamente en contextos de DCL, es razonable pensar que Mate Marote puede constituir una herramienta eficaz y económica de estimular la cognición en estos pacientes, contribuyendo a disminuir el posterior impacto negativo de esta enfermedad.

Evidencia previa con Mate Marote

El Laboratorio de Neurociencia, en conjunto con el LIAA, viene desarrollando desde hace más de una década el programa de entrenamiento cognitivo computacional Mate Marote. Se trata de una plataforma *online* de videojuegos de libre acceso⁴ que ha sido ampliamente testeada en niños de diversos contextos sociales y de vulnerabilidad, para la efectiva estimulación de las FE de manera entretenida [37,40–44]. Esta plataforma incluye una variedad de juegos atractivos, algunos de evaluación y otros de estimulación de FE⁵, y ha sido diseñada de modo tal que permite que los investigadores generen flujos de actividades, definan el orden de los juegos, establezcan dependencias entre las actividades y determinen el tiempo y nivel inicial y criterios de progresión de dificultad para cada actividad. Además, pueden modificar de forma sencilla algunos aspectos de los algoritmos adaptativos y es la única libre, sin fines de lucro y con evaluación de impacto que además permite acceder a todas las actividades de forma gratuita y puede ser modificada por los investigadores según el programa de estimulación que se quiera aplicar [34,45].

Es interesante destacar también que en otros estudios llevados adelante por el grupo se encontró que el juego a distancia, no supervisado, presenta patrones de avance y tomas de decisiones comparables al juego supervisado y que los resultados del entrenamiento son similares en ambos grupos [44,46].

Esta investigación representa la primera en estudiar eficacia en personas de tercera edad con esta plataforma, con lo cual los resultados podrían ser muy útiles en nuestra práctica médica habitual. Además el diseño de este estudio tuvo como objetivo diseñar un tipo de intervención que fuera “amigable” con el adulto mayor y que pudiera ser usada en sus hogares en el momento de la semana que lo prefirieran. Una de las ventajas fue que pudimos monitorizar a distancia el avance de juego de los pacientes, lo cual no es una característica habitual de las herramientas de ECC que se encuentran en la literatura. En esta intervención los investigadores analizaron tanto los horarios de juego y duración de las sesiones como la cantidad de respuestas correctas, tiempo de demora en contestar, ensayos perdidos, etc de cada participante. Otra de las ventajas de esta herramienta, con respecto a otras existentes es el hecho de que sería la primera de acceso libre diseñada en nuestro país por científicos y científicas argentinos, con todo lo que eso significa en cuanto a la familiaridad de utilización por parte de los pacientes y la importancia de validarla como tal. Más aún, la estrecha colaboración entre el equipo de investigación y el equipo médico conformó una sólida base para, en el futuro,

⁴ El registro de los juegos ha sido cedido a CONICET a fin de que puedan ser utilizados a futuro con fines de investigación y educativos, de forma gratuita y por cualquier interesado (acta 2850831 de CONICET y actas 2850731, 2850732 y 2850733 de INPI).

⁵ Invitamos a ver la descripción de las tareas de estimulación y evaluación en trabajos publicados [34,37,41,42].

poder implementar la ECC en esta población a nivel nacional y con la posibilidad del seguimiento de cada paciente por su médico correspondiente.

ESTUDIO DE FACTIBILIDAD DE LA PLATAFORMA

Cabe destacar que para evaluar la factibilidad del uso de esta plataforma en personas de tercera edad se llevó a cabo previamente (en el segundo semestre de 2019) una pequeña intervención de aproximación al estudio con 11 personas mayores que no presentaban queja cognitiva y que jugaron a los juegos de Mate Marote con un enfoque dirigido a estimar cuán amigable les resultaba la plataforma. Todos los participantes firmaron un consentimiento informado y se les sugirió jugar tres veces por semana, 30 minutos por sesión durante dos meses aproximadamente. Se realizó una encuesta antes y después de jugar a fin de recabar algunos datos demográficos no sensibles y de valorar la interacción con la plataforma, respectivamente. En total se evaluó a 7 mujeres (63,6%) y 4 hombres (36,4%). El promedio de edad fue de 73,4 años (error estándar: $\pm 1,86$; IC 95% 96,2-77,5 años). En cuanto a nivel de escolaridad, 6 personas eran graduadas universitarias (54,5%), 2 contaban con estudios universitarios incompletos (27,3%) y 3, con secundario completo (27,3%). Solo uno de los participantes estaba trabajando en la actualidad (el 90,9% estaba jubilado). 6 personas (54,5%) no realizaban ninguna actividad específica de estimulación cognitiva en la actualidad mientras que el resto hacía al menos una actividad de estimulación cognitiva semanal. El 36,4% nació en CABA y el resto, en otras provincias de Argentina, excepto un participante nacido en España. Como datos más importantes de la encuesta posterior al periodo de juego se constató que el 90,9% de los participantes dijo que la cantidad de sesiones le pareció adecuada y que el tiempo de juego le pareció bien, mientras que solo 1 participante (9,1%) refirió que la cantidad de sesiones era algo excesiva y que el tiempo de juego se hacía tedioso. De particular importancia, las consignas les parecieron claras y adecuadas al 100% de los participantes y, de hecho, ningún participante consideró que la plataforma fuese mala: como impresión general, el 72,8% dijo que la plataforma les parecía buena o muy buena y el 36,4% la calificó como intermedia. Cuando se les consultó sobre modificaciones o sugerencias, algunos participantes refirieron que a veces olvidaban las consignas si no las volvían a ver al ingresar unos días después y todos declararon que les parecería útil recibir recordatorios (por email y/o teléfono) a modo de no olvidarse de ingresar a la plataforma con la frecuencia sugerida. Ambos aspectos se modificaron para este protocolo: en la pantalla se agregó un botón donde podían acceder a la consigna en el momento que lo desearan y, además, incorporamos el seguimiento de los participantes con recordatorios vía email y teléfono. Como otro dato relevante para este estudio, a la pregunta “¿recomendarías Mate Marote a la gente de tu edad?” El 82% de los participantes indicó que sí, el 18% restante, que no sabe y nadie respondió que no. Más aún, hubo participantes que, terminada la intervención, pidieron continuar jugando a Mate Marote.

A partir de estas observaciones podemos decir que la plataforma se adaptó correctamente a adultos mayores sin queja subjetiva de memoria y que tanto la frecuencia como la duración de las sesiones fueron adecuadas para este grupo de personas.

Pregunta de investigación

¿El entrenamiento cognitivo computarizado durante 6 meses con la plataforma de juegos de computación “Mate Marote” es eficaz para mejorar la cognición global de adultos mayores con deterioro cognitivo leve en comparación con un grupo control?.

OBJETIVOS

Este estudio busca aplicar conocimientos provenientes de las neurociencias cognitivas con el fin de retrasar el deterioro en pacientes con Deterioro Cognitivo Leve (DCL). Se utilizará la plataforma *online* de videojuegos “Mate Marote”, una herramienta de entrenamiento cognitivo de origen nacional y, además, la única de libre acceso, gratuita y sin fines de lucro⁶. Considerando las características de la plataforma y que pacientes con DCL presentan deficiencias en el rendimiento de sus FE, es de particular relevancia evaluar la eficacia de Mate Marote en adultos mayores.

OBJETIVOS PRIMARIOS:

Determinar el efecto sobre cognición global, medida a través de la Evaluación Cognitiva de Montreal (MoCA), de los juegos de la plataforma Mate Marote en el entrenamiento cognitivo de personas de tercera edad con diagnóstico de DCL comparados con un grupo control.

Abordaje: Se evaluará como desenlace primario el desempeño cognitivo global de los individuos antes y después de la intervención.

OBJETIVOS SECUNDARIOS:

Los objetivos secundarios serán, para los dos grupos:

a- evaluar el desempeño en cada dominio cognitivo particular (memoria, atención, lenguaje y FE) antes y después de la intervención.

b- evaluar si existen cambios en escalas de Funcionamiento global y en el estado de ánimo de los pacientes.

c- evaluar la adaptación de los individuos al programa utilizado, así como sus efectos adversos y seguridad de la intervención.

Abordaje: antes y después de la intervención se administrarán test cognitivos para cada dominio específico, escalas de funcionamiento global y de depresión y se realizará una entrevista semiestructurada para detección de efectos adversos y realización de otras actividades de estimulación cognitiva.

HIPÓTESIS:

- 1) Mate Marote es una herramienta eficaz de entrenamiento cognitivo en adultos mayores, evidenciado por una mejoría significativa de las funciones cognitivas en pacientes con DCL luego del juego computarizado en comparación con el grupo control.

⁶ Los juegos están disponibles en línea siempre que no haya una intervención en curso y pueden jugarse, en sus versiones actuales, en www.matemarote.org.ar.

2) La diferencia del punto (1) se verá a corto plazo.

MATERIALES Y MÉTODOS

1. Diseño

Este estudio se trata de un ensayo Clínico Aleatorizado, doble ciego y unicéntrico con dos grupos experimentales: entrenamiento cognitivo y control pasivo (Figura 1). El entrenamiento cognitivo fue computarizado (ECC) y se utilizó la plataforma nacional Mate Marote con adaptaciones a los niveles ya existentes de juegos control y estimulación de FE a fin de que sean apropiados para adultos mayores. Los pacientes provinieron de la Unidad Neurocognitiva del Servicio de Neurología del Hospital Privado de Comunidad (HPC), en Mar del Plata, Argentina.

Luego de la evaluación inicial de pacientes se determinó el reclutamiento y luego la randomización en grupos. Se evaluó al grupo control y al entrenado en dos oportunidades: antes de comenzar el entrenamiento (T0) e inmediatamente finalizado el entrenamiento (T1). Ver figura 1. Se proyecta poder realizar un seguimiento a largo plazo de ambos grupos de pacientes con una evaluación neurocognitiva luego de los 12 meses de la primera (T2). Dicha extensión está en marcha en la actualidad y sus resultados se analizarán en el futuro.

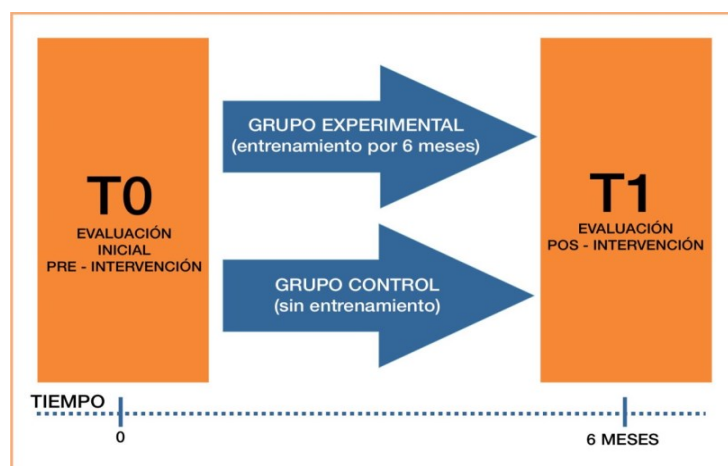


Figura 1. Curso temporal de la investigación

2. Ámbito del estudio

El hospital donde se realizó el estudio es una entidad privada donde se atiende una población cautiva de aproximadamente 55.235 individuos de los cuales el 39% pertenecen al Instituto Nacional de Servicios Sociales para Jubilados y Pensionado o INSSJP y el 25% pertenecen a planes prepagos del hospital y 35% a obras sociales capitadas en el hospital. Por lo expuesto anteriormente la población se compone predominantemente de personas de tercera edad (> 65 años) y todos los integrantes de esta población se atienden de forma exclusiva en nuestra institución mediante un sistema de capitación, tanto para las prácticas ambulatorias como para las de alta complejidad, y cada uno de ellos cuenta con una historia

clínica única, así como diagnósticos codificados y volcados en una base de datos digitalizada. La capitación es un modo de financiamiento de prestaciones médicas según la cual una obra social paga un monto mensual fijo por paciente a una entidad prestadora de salud, a cambio de servicios previamente pactados. La cápita es el conjunto de personas incluidas en dicho contrato, beneficiarias de dichos servicios [47]. Además del grupo capitado, el hospital atiende una segunda población de mucho menor tamaño que está compuesta por individuos que son asistidos a través de un sistema de medicina prepaga, obras sociales no capitadas o particulares.

Dentro de la institución se encuentra el Servicio de Neurología que incluye a la “Unidad Neurocognitiva”, formada por un equipo interdisciplinario focalizado en el diagnóstico, tratamiento, seguimiento y rehabilitación de las patologías cognitivas y trastornos relacionados con las funciones cerebrales superiores. Se compone de un equipo de profesionales (2 terapeutas ocupacionales, 1 psicólogo, 1 fonoaudiólogo y 2 neurólogos) especialistas en el tema y es en esta unidad donde se reclutó y evaluó a los pacientes de este estudio. Actualmente en esta unidad se atiende un importante número de consultas relacionadas con trastornos cognitivos de diversas magnitudes y se realizan aproximadamente 60 evaluaciones cognitivas al mes. Dada la cantidad de personas que esto representa, resulta imposible implementar dispositivos de tratamiento y seguimiento para todos estos pacientes. En su gran mayoría las personas con DCL terminan encontrando diversas opciones de estimulación cognitiva fuera del hospital y esos tratamientos no son monitoreados, además de que su calidad y eficacia se desconoce por completo en cada caso. Por esto cobra especial importancia el estudio de una plataforma como Mate Marote dado que esta herramienta tendría la ventaja de ofrecerles a nuestros pacientes un tratamiento accesible y gratuito, que para nuestro ámbito de salud resultaría de gran utilidad y fácilmente aplicable y sostenible.

3. Población

La muestra aquí analizada se obtuvo de la población que acude a la Unidad Neurocognitiva de manera espontánea o derivada por profesionales del mismo hospital o de otras instituciones tanto de la ciudad de Mar del Plata como de alrededores, desde abril hasta aproximadamente septiembre de 2020.

Criterios de inclusión:

1. Edad entre 65 y 99 años
2. Diagnóstico confirmado de Deterioro Cognitivo Leve (DCL) según los criterios de Petersen [4,48], que incluyen:
 - 2.1. Queja de pérdida de memoria (preferiblemente corroborada por un informante)
 - 2.2. Deterioro objetivado de la memoria en relación con los sujetos de la misma edad y nivel educacional.
3. Función cognitiva global normal:
 - 3.1. Normalidad para las actividades de la vida diaria.

3.2. Ausencia de demencia.

En la actualidad no hay un único test recomendado para la detección de DCL. El test más utilizado en la actualidad para objetivar este deterioro es el Mini-Mental State Examination, o MMSE [49] pero esto es controversial dado que este test no incluye todos los dominios cognitivos claves y no tiene gran sensibilidad para identificar a las personas con DCL [50,51]. En este trabajo se decidió utilizar la Evaluación Cognitiva de Montreal (MoCA) para detección del DCL porque demostró ser un test más sensible que el MMSE para la detección del DCL [50,52,53]. Si bien esta es una entidad clínica heterogénea y en constante evolución, nos referimos a estos individuos como potenciales pacientes en una etapa preclínica de demencia.

Criterios de exclusión:

1. Demencia diagnosticada anteriormente o sospecha de Demencia luego de la evaluación inicial: Clinical dementia rating (CDR) > 1 y/o Global deterioration scale (GDS) > 4 [54,55].
2. Puntaje final en test de MoCA menor o igual a -1.5 en el puntaje Z según las normativas españolas de 2016 ajustadas por edad [56].
3. Condiciones médicas que puedan afectar el compromiso con la intervención: enfermedades neurológicas severas, evidencia clínica de depresión mayor (versión corta de la "Geriatric Depression Scale">9 [57]) u otro desorden psiquiátrico crónico (psicosis, adicción a sustancias), neoplasias activas, enfermedades cardiológicas severas, insuficiencia renal crónica severa (filtrado glomerular < 35 ml/min), diabetes tipo II descompensada.
4. Déficit sensoriales o motores que dificulten la evaluación y el entrenamiento cognitivo (hipoacusias severas, disminución severa de la visión, dificultades en el habla, etc).
5. Analfabetismo funcional
6. Traumatismo craneoencefálico moderado o severo reciente
7. Cualquier lesión neurológica focal, ya sea de origen vascular, tumoral y/o infecciosa que a criterio de los evaluadores pudiera explicar el compromiso cognitivo.
8. Imposibilidad de acceder a una computadora compatible con el *software* con la frecuencia dispuesta en el estudio.
9. Negativa a firmar el consentimiento informado.

Se seleccionaron estos criterios de exclusión teniendo en cuenta que algunas de estas patologías pueden asociarse a cuadros que impresionan un DCL pero no son primariamente degenerativas, sino que tienen una fisiopatología y clínica muy diversa. De esta manera se intentó homogeneizar la muestra de forma tal que los pacientes incluidos tuviesen un patrón de DCL que se asocie más probablemente a una causa degenerativa y no a una causa psiquiátrica, tumoral, etc.

Criterios de interrupción transitoria y definitiva del estudio:

En caso de que se presentara un evento o intercurencia que produjera la interrupción transitoria de la intervención (internación, problemas transitorios de salud, situaciones personales, problemas técnicos para usar la plataforma, viajes, etc.), se intentó retomar la

intervención desde el número de sesión donde se había detenido, siempre y cuando esta interrupción no hubiera durado más de 30 días.

Se excluyó de manera definitiva a 4 pacientes incluidos en el grupo experimental que tuvieron eventos o interurrencias que produjeron la interrupción de la intervención por más de 30 días. Estos eventos fueron: voluntad del paciente en dos casos y problemas en el acceso a la plataforma, que no pudieron ser solucionados, en otros dos casos.

4. Consideraciones estadísticas

Estimación del tamaño muestral:

La hipótesis nula principal de nuestro estudio es que la diferencia en el desempeño cognitivo global, medida a través del test de MoCA (final, luego del periodo de entrenamiento, menos basal, al inicio del entrenamiento) es igual en el grupo intervenido y en el grupo control. Debido a que al momento de realizar esta tesis no existía información con el test de MoCA para problemas similares, se utilizó el valor del MMSE [49] para la realización de la estimación del tamaño muestral.

Esperamos que el MMSE basal en ambos grupos sea similar a grupos controles basales de estudios previos y elegimos el estudio de Rozzini y colaboradores como referencia [58], por lo que tomaremos entre 26,0 y 26.8 con desvío estándar (DS) 1,8 y 1,6 para el grupo control e intervenido respectivamente. El DS final en ambos grupos fue de 2.

Utilizamos el mayor de los desvíos para estimar un desvío estándar común (1,8 para basales y 2,0 para finales). Considerando una correlación entre la media basal y final de 0,8, aplicamos la siguiente fórmula para estimar el desvío estándar de la diferencia entre final y basal para cada grupo: raíz cuadrada de $((ds_basal)^2 + (ds_final)^2 - (2 * coeficiente_de_correlacion * ds_basal * ds_final))$. Utilizando STATA: $dis\ sqrt((1.8)^2 + (2)^2 - 2 * 0.8 * 1.8 * 2) = 1,217$.

Consideramos así este DS como el desvío estándar común para las diferencias en el grupo intervenido y las diferencias en el grupo control. Según opinión del grupo de investigadores, una diferencia de 1,217 puntos en el MMSE a favor del grupo intervenido, tendría significado clínico relevante. Esta magnitud del efecto clínicamente relevante es biológicamente posible y se encuentra dentro de un rango esperado para problemas similares.

En el mismo estudio de Rozzini y colaboradores [58], el grupo control final obtuvo un puntaje de MMSE de 27.1, por lo que la diferencia "final - basal" en el grupo control fue de 0.3 (27.1 menos 26.8) y de 1.3 en el grupo experimental. Asumimos entonces para el cálculo muestral una diferencia final - basal de 0,3 puntos para el grupo control y una diferencia de 1,3 puntos para el grupo intervenido. Por lo tanto, considerando un error alfa de 0,5 y un poder de 80, se requieren 25 pacientes por grupo, totalizando 50 pacientes. Asumiendo un conservador 20% de pérdida, decidimos incluir 30 pacientes por rama, con un total de 60. Para este estudio preliminar solo analizamos los datos de aquellos primeros pacientes que, al momento de presentar la tesis, habían finalizado T1 luego de un año de comenzado el estudio (ver en apartado de Materiales y Métodos).

El cálculo del tamaño muestral se realizó utilizando el comando `power twomeans 0.3 1.3, sd (1.217)` para la estimación de tamaño muestral de dos muestras independientes, en el software STATA versión 15.1 (Copyright 1985-2015 StataCorp LLC. Statistics/Data Analysis. StataCorp, 4905 Lakeway Drive - College Station, Texas 77845 USA).

Análisis estadístico:

Se realizó un análisis descriptivo con frecuencias absolutas, porcentajes, medias y desvíos estándar y/o medianas y cuartiles para variables categoriales, interválicas con distribución normal y distribución no normal respectivamente. Se aplicó prueba de t de Student de muestras independientes para comparar medias en ambos grupos basales y deltas de puntaje Z. Se utilizó la prueba de Mann-Whitney en casos de asimetría. Se utilizó la prueba de Chi-cuadrado de Pearson o la prueba exacta de Fisher para comparar proporciones según cumplimiento de los supuestos de estas pruebas.

Para el análisis del puntaje del MoCA para T0 y T1 en ambos grupos, realizamos un ANOVA de dos vías y comparamos tanto los puntajes brutos como los valores PZ y delta de cada grupo luego de la intervención. Para el resto de las evaluaciones cognitivas, se utilizó el test de Rangos pareados de Wilcoxon para diferencia de medias de grupos pareados, ANOVA de dos vías y test post hoc para diferencias de medias entre el T0 y T1 a los 6 meses en cada grupo siempre y cuando se cumplieran los supuestos de normalidad y de homocedasticidad con Levene y Shapiro Wilk. Cuando estos no se cumplieron, se realizaron tests no paramétricos (Welch, Kruskal-Wallis y Mann Whitney).

En el análisis de ANOVA nos interesó analizar la comparación de grupos y de distintos tiempos de test por lo que tomamos el valor estadístico de la p de interacción para determinar si hay o no diferencias significativas como valor que mejor representa nuestra pregunta de investigación.

Se utilizaron intervalos de confianza del 95% con nivel de significancia del 5% ($p < .05$). Se analizaron los datos perdidos según "intención de tratar" [59]. En el trabajo aquí presentado los errores estándar son amplios probablemente debido al pequeño tamaño muestral. Los *software* utilizados fueron Python y Stata 14.

5. Procedimientos del Estudio

Se realizó un ensayo clínico aleatorizado, ciego y unicéntrico. El entrenamiento cognitivo fue computarizado (ECC) y se utilizó la plataforma nacional Mate Marote con las adaptaciones para adultos mayores que se nombraron anteriormente. La participación individual y el entrenamiento a distancia permitieron un reclutamiento "escalonado" que garantiza obtener la cantidad necesaria de pacientes participantes.

Se dividieron los pacientes en dos grupos: uno experimental (intervención: ECC) y uno control (Figura 1). Diseñamos la existencia de un grupo control para incluir en el análisis el avance de la enfermedad y descartar efectos positivos producto de la consulta médica. Es importante aclarar que este grupo control representa el estándar de atención actual de los pacientes que se atienden en la Unidad. Por consideraciones éticas se decidió expresamente

no incluir un tercer grupo control activo. El beneficio eventual de contar con un control activo, es decir pacientes que utilicen la computadora en frecuencia y/o modalidad similares al grupo entrenado, podría ser beneficioso a los fines de inferir el efecto de la plataforma por sí misma y no por el mero uso de la computadora, el hecho de jugar, o un efecto placebo por participar de una intervención, etc. Sin embargo, asignar individuos a dicho grupo implicaría un tiempo destinado por un paciente con recursos limitados para dedicar a sus tratamientos, considerando que se trata de una población vulnerable. Más aún, la modalidad del entrenamiento cognitivo computarizado constituye un potencial tratamiento mientras que los juegos control no lo son porque, al requerir la menor demanda de FE posible, incluyen principalmente estimulación motriz y visual, características en las que este grupo de pacientes no tiene mayores problemas. Así, en caso de encontrar una respuesta favorable a nuestras hipótesis, la pregunta de si lo que produjo dicho efecto es un placebo o la estimulación de las FE pasa a un segundo plano, a ser respondido en un experimento posterior y con las consideraciones éticas correspondientes.

Evaluación neurocognitiva

Para determinar el reclutamiento o no de un paciente, en el consultorio se realizaron las siguientes evaluaciones rutinarias que en su conjunto llamaremos “Evaluación neurocognitiva”:

a- revisión de historia clínica digital.

b- entrevista al paciente y al familiar o acompañante.

c- registro de antecedentes personales, escolaridad, actividad física y medicación habitual.

d- administración de batería para evaluación neuropsicológica compuesta por los siguientes tests: MoCA [53], TMT A y B [60], Test de Boston [61], Test de Signoret [62], SPAN[63], test de fluencia verbal Fonológica y Semántica [64] e Ineco Frontal Screening [65]. Estos test y los demás que componen la evaluación neurocognitiva se detallan más adelante en la sección titulada “instrumentos de evaluación utilizados”.

e- evaluación de Depresión (versión corta de la “Geriatric Depression Scale”) [57].

f- evaluación de funcionalidad: escalas de BARTHEL para actividades de la vida diaria [66] y FAQ para actividades instrumentales de la vida diaria [67].

g- Funcionamiento cognitivo global: GDS (global deterioration scale) y CDR (Clinical Dementia Rating) [54,55].

Cabe aclarar que esta evaluación inicial es la que se realiza de forma rutinaria a todos los pacientes que concurren a la Unidad Neurocognitiva en la actualidad como una práctica médica habitual. Una vez terminada esta primera evaluación, si el paciente cumplía con los criterios de inclusión al estudio, se lo invitaba a participar y se procedía con la toma de consentimiento informado.

Randomización:

Una vez que el paciente firmaba el consentimiento se procedía a la randomización aleatoria estratificada (por edad y nivel de instrucción) y en bloques, en los dos grupos que se detallan a continuación, ver también Figura 1. La randomización se realizó de modo computarizado por un investigador ajeno al grupo de trabajo que le comunicó al paciente las indicaciones de uso de la plataforma y le entregó un instructivo detallado de las instrucciones de acuerdo al grupo de asignación. Los profesionales que realizaron la evaluación neurocognitiva en T1 permanecieron ciegos a la asignación del paciente en grupo control o entrenado.

1- Grupo entrenado: cada uno de los pacientes pertenecientes a este grupo realizó el entrenamiento cognitivo computarizado (ECC) de manera individual, en la plataforma Mate Marote, con un programa de 60 sesiones de estimulación distribuidas en 6 meses de trabajo. El periodo inicial de entrenamiento consistió en 3 meses de sesiones con una frecuencia de tres veces por semana (primeras 36 sesiones), seguido por otro periodo de 3 meses en los que la frecuencia de juego disminuyó a 2 veces por semana (segundas 24 sesiones). Todas las sesiones tuvieron una duración aproximada de 30 minutos.

2- Grupo control pasivo: A este grupo no se le prescribió ningún tipo de juego computarizado. Este grupo se diseñó para controlar el avance natural del DCL. Estos pacientes, al igual que los del grupo entrenado, realizaron los juegos de evaluación en la plataforma al principio y al final del estudio (T0 y T1, respectivamente). Estos pacientes tuvieron un cegamiento parcial. Es decir que si bien los sujetos de esta rama no continuaban jugando luego de los juegos de evaluación iniciales, tampoco conocían la existencia del “grupo Entrenado”, y por lo tanto no podían estimar el impacto de otro esquema de intervención en el eventual efecto de estimulación.

Cabe aclarar que, dado que no se ha demostrado aún la eficacia de Mate Marote en la estimulación de estos pacientes, no se privó a los pacientes de la rama control pasivo de ningún estándar de cuidado en el ámbito del seguimiento cognitivo de los pacientes con DCL (principio de Equipoise).

Independientemente del grupo al que fueron asignados, en la consulta todos los pacientes recibieron las indicaciones médicas habituales en cuanto a recomendaciones de socialización, actividad física tres veces por semana, control de factores de riesgo cardiovascular, etc. El cumplimiento o no de estas recomendaciones no fue monitoreado por el grupo de investigadores independientemente del grupo experimental asignado (tal cual ocurre en la actualidad con estos pacientes), pero en la entrevista final con el paciente se consignaron estos datos mediante una entrevista semiestructurada a modo de evaluar su cumplimiento. Los investigadores que llevaron a cabo las evaluaciones cognitivas permanecieron ciegos a la randomización mientras duró el estudio.

Dado que el estudio transcurrió completamente durante la pandemia por SARS-Cov 2, los pacientes recibieron las indicaciones de uso de la plataforma y frecuencia de las sesiones de manera telefónica y recibieron un manual impreso con la misma información (para que comprendieran cómo acceder, cómo realizar el *logueo*, cómo seleccionar juegos, etc.). Se

dieron pautas de acceso telefónico para comunicarse con el investigador encargado de la randomización si aparecían dudas o dificultades. Posteriormente, el entrenamiento se llevó a cabo en sus domicilios (en computadora o tableta y con asistencia, si lo requerían, de un cuidador o familiar de su confianza). Se mantuvieron contactos telefónicos semanales con los pacientes de ambos grupos a modo de monitorear el cumplimiento de las sesiones y registrar algunas actividades físicas, sociales y de estimulación cognitiva. Esto permitió el seguimiento a distancia a fin de que no hubiese asistencia de estos pacientes ni traslados al hospital fuera de la práctica usual y de este modo se minimizara la posibilidad de contagio.

Cegamiento

En lo que respecta al doble ciego, este grupo de investigación hizo especial hincapié en este ítem desde el inicio del diseño dado que cuando diseñamos el protocolo detectamos que era uno de los sesgos relevantes que estaba presente en todos los estudios anteriores que evaluaron esta intervención. O sea, sabíamos que entre los trabajos que midieron el efecto del entrenamiento cognitivo computarizado (ECC) para prevenir demencia en pacientes con DCL, no había ninguno que hubiese prevenido el sesgo por cegamiento de participantes (32). Esto se logró informando a los pacientes que, luego de incluirse en el estudio, serían asignados a distintas frecuencias de juego sin detallar más cuestiones con respecto al número de sesiones.

Al iniciar el periodo de intervención, los pacientes del grupo control tenían que jugar 2 sesiones de juegos de habituación y 3 sesiones de juegos de evaluación cognitiva “pretest”. Al transcurrir 6 meses (equivalente al tiempo de la intervención) ocurría lo mismo y tenían que pasar otra vez por juegos de habituación y de evaluación “posttest”. De modo tal que en las dos ramas había sesiones de juego en una computadora, lo único que las diferenciaba era que en la rama control jugaron 10 sesiones, mientras que los pacientes asignados a la rama experimental jugaron esas mismas 10 sesiones, más las 60 sesiones de entrenamiento.

Instrumentos de evaluación utilizados

Se realizaron dos tipos de test para evaluar a los pacientes en T0 y T1 de ambos grupos. Por un lado los que llamaremos “test tradicionales” que son los que se realizan de manera presencial en el consultorio de la unidad Neurocognitiva del hospital y, por otro, los “test computarizados”, que son aquellos que se realizan a través de la plataforma de Mate Marote en el domicilio del paciente y que tienen formato de juego. En este apartado se describen algunos detalles de cada test en particular.

Test tradicionales

Test de MoCA: Es un test ampliamente utilizado para medir la cognición global porque es breve (de 10 a 12 minutos) y sensible para evaluar deterioro cognitivo leve. Se publicó en 2005 por la Universidad McGill. Incluye evaluación de memoria corto plazo, habilidades visuoespaciales, FE, atención, concentración, memoria de trabajo, lenguaje, orientación [53].

Test de Signoret inmediato y diferido: Sirve para evaluar el funcionamiento global de la memoria episódica y la capacidad de aprendizaje, y cuantificar los déficits mnésicos. Incluye

una prueba de recuerdo inmediato y diferido de un relato, además de una prueba de aprendizaje y recuerdo serial de un listado de 12 palabras junto con su reconocimiento por elección múltiple[62].

MIS: Sirve como herramienta para evaluar rápidamente la memoria verbal a corto plazo. Se modifica poco con el nivel educativo del paciente y no requiere escritura. Consta de una presentación de 5 palabras de manera verbal, que luego se le solicita a los 5 minutos a la persona evaluada de manera espontánea. Si no lo logra espontáneamente, se le da una clave semántica. Si no lo logra con la clave semántica puede reconocerla entre tres opciones[68].

Trail Making test A y B: Sirven para evaluar atención, flexibilidad del pensamiento, habilidades visuoespaciales e inhibición. En la parte A hay que unir rápidamente los números en orden con líneas, estando estos colocados aleatoriamente. En la parte B hay que unir con líneas los números por un lado y las letras por otro, estando estos colocados aleatoriamente [60].

Dígitos (SPAN): es un subtest de las escala de inteligencia de Wechsler (2004). Evalúa la memoria de trabajo verbal. La primera parte tiene nominación de dígitos en sentido directo y la segunda, en sentido inverso [69].

Boston: Evalúa la denominación de figuras que se presentan de forma visual y es de denominación gradual, es decir, los ítems están ordenados teóricamente en función de su frecuencia en el lenguaje y, por ende, de su dificultad. El puntaje se coloca de acuerdo a si la denominación de las figuras se logra espontáneamente, con clave semántica o con clave fonológica[61].

Fluencia verbal fonológica y semántica: evalúan la capacidad de almacenamiento semántico, la habilidad de recuperación de la información y las FE mediante la consigna de evocar la mayor cantidad de “animales” en un minuto (fluencia semántica) y palabras que inicien con la letra «p» en un minuto (fluencia fonológica)[64].

Ineco Frontal Screening (IFS): evalúa los distintos tipos de funciones ejecutivas con alta sensibilidad y especificidad: programación motora, instrucciones conflictivas, control inhibitorio, conceptualización, control inhibitorio verbal, memoria de trabajo numérica, verbal y espacial[65].

Índice de Barthel: escala subjetiva que valora el nivel de independencia del paciente con respecto a la realización de algunas actividades básicas de la vida diaria (AVD) como subir escaleras, cortar la comida, contener esfínteres, bañarse, vestirse, etc[66].

Cuestionario funcional (Functional Activities Questionnaire, FAQ): escala subjetiva que evalúa el nivel de independencia del paciente con respecto a la realización de actividades instrumentales de la vida diaria (AIVD) tales como preparar comidas, realizar tareas domésticas, hacer mandados, salir fuera del barrio, manejar sus citas y compromisos, administrar las finanzas y pagar los impuestos[67].

Yesavage: escala que se utiliza para tamizaje de depresión como versión abreviada de 15 preguntas del inventario original (Geriatric Depression Scale) y conserva la efectividad de la escala original, mejorando la facilidad de la administración en menor tiempo[57].

CDR (clinical dementia rating): es una escala global de cinco puntos que evalúan seis ejes (memoria, orientación, juicio y solución de problemas, trabajo en la comunidad, rendimiento en el hogar y en aficiones y cuidado personal). La puntuación va de 0 a 3: estadio 0: sujeto sano, 0.5: demencia cuestionable, 1: demencia leve, 2: demencia moderada y 3: demencia severa [54,55].

GDS (global deterioration scale): es una escala que consiste en la descripción clínica de siete fases diferenciadas desde la normalidad hasta los grados más severos de demencia: estadio 1: normal, estadio 2: queja subjetiva de memoria, estadio 3: deterioro cognitivo leve, estadio 4: demencia leve, estadio 5: demencia moderada, estadio 6: demencia moderadamente severa y estadio 7: demencia severa ([54,55]).

Aclaración sobre puntaje Z (PZ)

Existen numerosos tests en la evaluación cognitiva estándar y estos presentan formas distintas de puntuación, todas basadas en una distribución normal de los datos. Para cada test y subtest existen tablas con baremos de rendimiento o puntajes medios esperables ajustados por edad, nivel de escolaridad y/o sexo que son población y cultura dependientes.

Estas características hacen que, cuando se obtiene un puntaje bruto para un test/subtest determinado en un paciente particular, se requiera establecer cuál es el puntaje medio esperado para las características de dicho paciente y cuál es la dispersión esperable para dicho valor medio. Esto hace que sea indispensable traducir esos valores en una medida única que permita comparar diferentes tests entre sí. Una de las medidas de uso corriente que permite comparar puntajes entre distintos tests es el llamado Puntaje Z (Z Score, PZ) [70], cuyo cálculo implica una fórmula simple que es genérica (cualquier puntaje bruto puede ser convertido a un valor PZ). Por ejemplo: en un test con una media M y una desviación estándar DE, el PZ para un puntaje bruto B es: $(B - M) / DE = PZ$

Una vez obtenido el PZ, éste se aproxima a valores de corte estándar a fin de determinar si la función cognitiva explorada presenta un desempeño normal o, en caso contrario, en qué medida se aleja el resultado de la media esperada. En nuestra práctica los valores de corte estándar del PZ se traducen en las siguientes categorías: rendimiento superior ($PZ \geq 2$), rendimiento alto (PZ entre 1 y 2), rendimiento normal (PZ entre -1 y 1), rendimiento bajo (PZ entre -1 y -2) y rendimiento deficitario ($Z \leq -2$), de forma que resulte más sencilla su interpretación. Si bien el punto de corte del PZ a partir del cual se considera que un paciente tiene un puntaje patológico no es único, en nuestro ámbito se suele utilizar el valor de -1.5, equivalente a un puntaje que está igual o más allá de un desvío estándar y medio del valor esperado para cada test o subtest [71].

A lo largo de este trabajo, en los desenlaces primarios utilizaremos la medida de PZ acompañando al puntaje bruto, ya que refleja mejor el rendimiento del paciente teniendo en cuenta su edad y nivel de instrucción. En los desenlaces secundarios, en cambio, evaluaremos solo el PZ, excepto cuando no existan baremos para nuestra población (como los tests que miden funcionalidad), en cuyo caso utilizaremos solamente el puntaje bruto.

Test computarizados

Luego de finalizados los test tradicionales (T0) y antes de volver al consultorio (T1), todos los participantes se autoadministraron los test computarizados. Esto tuvo lugar en sus propios dispositivos y casas y constó de 3 juegos de habituación a la plataforma y 5 juegos de testeo que explicamos a continuación:

1-test de Corsi: Este test fue desarrollado por Corsi (1972) para evaluar memoria de trabajo espacial (FE básica). La pantalla consiste en una configuración espacial fija de estrellas que pueden “prenderse” o no. El objetivo de la evaluación es reproducir la secuencia de encendido de estrellas previamente observada. Un ensayo correcto es aquel en el que el jugador logra reproducir el patrón de encendido de las estrellas en el mismo orden en el que lo observó, sin presión de tiempo para hacerlo.

Al comenzar la evaluación, un cartel avisa la cantidad de estrellas que se encenderán. En los primeros ensayos solo se enciende una estrella, pero a medida que el jugador avanza va aumentando la cantidad de estrellas que se encienden. Cada 5 ensayos la demanda de memoria de trabajo aumenta en una estrella, independientemente de la respuesta del jugador. La prueba finaliza cuando falla en tres ensayos consecutivos. En los casos en los que se enciende más de una estrella, el tiempo entre que se apaga una y se enciende la próxima es de 1500 ms. En esta evaluación no se da *feedback* al jugador. En T1, en lugar de ser estrellas, los estímulos son lamparitas.

2-ToNi-4: La evaluación de ToNi (Test of Non Verbal Intelligence, Lassiter et al., 2001) fue desarrollada con el objetivo de evaluar la capacidad de los jugadores para resolver nuevos problemas a partir de su aptitud para percibir relaciones y completar analogías (FE de razonamiento lógico, una de las FE complejas). Se trata de un test que no requiere del uso explícito de habilidades verbales, lo que lo convierte en una evaluación óptima para utilizar en poblaciones en las que estas capacidades no están desarrolladas o se encuentran deterioradas. El desarrollo de la evaluación consiste en la resolución de un máximo de 45 ensayos con estímulos visuales abstractos (formas geométricas o símbolos) que son presentados en orden creciente de dificultad. Todos los ensayos requieren que el jugador reconozca patrones y secuencias entre un set de dibujos (de ahora en adelante, “set de estímulos”) y seleccione, de un set de opciones posibles, cuál se adapta mejor a los patrones y/o secuencias reconocidos en el set de estímulos. La dificultad de los ensayos se va incrementando al manipular el número de reglas lógicas y el tipo de razonamiento que deben ser aplicados para llegar a una solución. El dibujo faltante debe seleccionarse del set de opciones de 6 dibujos que se encuentra debajo. La respuesta correcta será aquella que se adapte mejor al patrón del set de estímulos. El jugador no tiene presión de tiempo para responder y, luego de haber tomado la decisión, debe hacer pulsar la figura que considere correcta.

Independientemente de si la respuesta fue correcta o incorrecta, el jugador no recibirá *feedback*. El criterio de corte de este test es que el jugador responda incorrectamente 3 veces en 5 ensayos consecutivos. Si esto no ocurre nunca, el jugador podrá llegar al final del test y completar todos los ensayos.

Esta evaluación tiene dos formas equivalentes en dificultad (el ToNI A y el ToNI B), compuestas por diferentes sets de estímulos visuales y de opciones, que permite renovar el factor de novedad al completar el test por segunda vez en T1.

3-TOL (test): La prueba Torre de Londres (ToL, por Tower of London, Shallice, 1982) es una variante facilitada de la prueba Torre de Hanói (Kotovsky, Hayes, & Simon, 1985). Evalúa procesos de planificación de acciones (FE compleja). Se diseñó una versión computarizada de este test, que usualmente se hace con artefactos de madera tipo ábaco. Al igual que en la versión manual, en la computarizada aparecen dos configuraciones de tres pelotas, una inicial (la que podrá manipular el participante) y otra final (a la que deberá llegar). El objetivo de la tarea es alcanzar una configuración final de las pelotas en las varillas a partir de otra inicial, para lo cual el jugador deberá mover de a una pelota por vez y hacerlo en una cantidad mínima de movimientos explicitada al comienzo de cada ensayo. Además, el jugador deberá tener en cuenta que no se podrá mover una pelota a una varilla que esté llena (en la más alta entran tres pelotas, en la del medio, dos y en la más pequeña, solo una). Cada nivel de dificultad se define como un bloque de cinco ensayos de igual cantidad de movimientos mínimos.

Este test tiene varios puntos en común con el de Corsi: no hay presión de tiempo para responder cada ensayo y la dificultad va aumentando a medida que avanzan los ensayos. Este aumento de dificultad se da según la cantidad de movimientos que hay que hacer para alcanzar la configuración final a partir de la inicial. Cuantos más movimientos haya que hacer, más difícil será el ensayo, dado que requiere una mayor planificación de los movimientos. La prueba finaliza cuando el jugador falla en tres ensayos consecutivos.

Esta evaluación tiene tres versiones equivalentes donde las varillas pueden ser mástiles de barcos (T0) o colas largas de 3 gatitos (T1).

4- test de Stroop: es una prueba desarrollada por Davidson y colaboradores (Davidson et al., 2006) para evaluar control inhibitorio y flexibilidad cognitiva (FE básicas). A lo largo de la evaluación aparece en la pantalla uno de dos estímulos posibles: por ejemplo bicicleta o par de limas. Ambos estímulos tienen dos posiciones posibles: derecha o izquierda de la pantalla. La tarea consiste en pulsar uno de dos botones, de acuerdo con la figura que aparezca en pantalla y con su ubicación. Si la figura que aparece es la bicicleta, el jugador debe apretar el botón del mismo lado de la figura. Pero si aparece el par de limas, tiene que apretar el botón del lado contrario. De este modo, se consideran ensayos congruentes a aquellos en los que el estímulo es la bicicleta (y hay que pulsar el botón del mismo lado) e incongruentes si el estímulo es el par de limas (y hay que pulsar el botón del lado opuesto).

La tarea completa incluye tres bloques a través de los cuales cambian las condiciones de presentación del tipo de estímulos, aumentando progresivamente la dificultad de las demandas de control inhibitorio. El último, además, agrega el componente de flexibilidad cognitiva. Los tres bloques son:

- Bloque 1: ensayos congruentes. Consiste en doce ensayos en los que solo aparece la bicicleta y la consigna es presionar el botón del mismo lado.
- Bloque 2: ensayos incongruentes. Consiste en doce ensayos en los que solo aparece el par de limas y la consigna es presionar el botón del lado opuesto al que aparece.
- Bloque 3: ensayos mixtos. Es la condición en la que se combinan estímulos congruentes e incongruentes. Consiste en veinticuatro ensayos en los que puede aparecer el estímulo de la bicicleta o el del par de limas.

Los estímulos se presentan pseudoaleatoriamente en todas las etapas de testeo (los

ensayos son contrabalanceados para la posición y, el mixto, también para el estímulo). Cada ensayo de este test sigue la siguiente secuencia: (1) se muestra solo una cruz de fijación en el centro de la pantalla por 1500 ms, (2) se presenta el estímulo y permanece en pantalla hasta que el jugador responda o por 2500 ms, y (3) el jugador responde. El ISI es de 1000 ms. En esta evaluación no se da *feedback* al jugador.

5- Child-ANT: test de las Redes Atencionales (Attentional Network Test, ANT) fue diseñada con el objeto de evaluar procesamiento atencional (no evalúa de forma directa ninguna FE): alerta, orientación y red ejecutiva. La tarea adaptada para esta intervención consistió en 64 ensayos separados en dos bloques de 32 ensayos cada uno.

La tarea requiere que el paciente determine si un animal central apunta hacia la derecha o hacia la izquierda y que lo indiquen apretando la flecha correspondiente en la pantalla. En cada ensayo, el animal central se presenta flanqueado por dos animales de cada lado. Esos animales pueden mirar en la misma dirección que el central (ensayo congruente) o en la dirección opuesta (ensayo incongruente). Los ensayos incongruentes suelen ser más difíciles que los congruentes, dado que todos los animales están indicando lo contrario al central, que es el único al que hay que prestar atención. En cambio, en los ensayos congruentes la respuesta es un poco más visible, dado que todos los animales miran para el mismo lado. La distinción entre ensayos congruentes e incongruentes se utilizó en el análisis para medir la red atencional ejecutiva, que se obtiene restando el promedio de tiempos de respuesta (solo de ensayos correctos) en los ensayos congruentes de los incongruentes.

Además, en el 75 % de los ensayos aparece —antes de los animales— una de tres claves espaciales en distintas posiciones de la pantalla. Las claves pueden estar: a) arriba o abajo del centro de la pantalla (“espacial”), b) arriba y abajo del centro de la pantalla (“doble”), o c) en el centro de la pantalla (“central”). El 25% de los ensayos restantes no presentan clave. En ningún momento se hace mención sobre las claves a los pacientes. La clave espacial aparece en el lugar de la pantalla en el que estará el animal del medio y, por lo tanto, le indica al jugador a dónde tiene que mirar. Por otro lado, la clave doble alerta que aparecerá el estímulo, pero no da ninguna pauta de la posición de la pantalla en la que el jugador lo verá. Se compara los ensayos con clave doble con los ensayos sin clave para medir la red atencional de alerta (es decir, para ver si responden distinto si se los alerta de que está por aparecer el estímulo o no). Finalmente, la clave central es una clave espacial “inútil” que se compara con los ensayos en los que hay una clave espacial que sí indica la posición del animal. La diferencia entre estos dos tipos de ensayo da el valor de la red atencional de orientación. El intervalo entre estímulos (ISI) es de 1000 ms.

Los juegos computarizados fueron luego evaluados a partir de las variables que describimos a continuación:

1- **RT promedio:** Velocidad promedio con la que los jugadores respondieron correctamente, es decir, el tiempo de respuesta promedio para los ensayos correctos (RT promedio de ahora en adelante, por sus siglas en inglés “response time”).

2- **RT por dificultad:** Velocidad promedio con la que los jugadores respondieron correctamente dentro de un mismo nivel de dificultad.

3- **SPAN:** El máximo nivel alcanzado. Se obtiene contando cuántos ítems tuvo que recordar el jugador el último trial que respondió correctamente, se utiliza solo para el test de Corsi.

4- **Score**: correlaciona fuertemente con el SPAN, y se obtiene sumando un valor ponderado por la dificultad de cada ensayo. Por ejemplo, un ensayo ganado de dificultad 3 (3 estímulos a recordar), suma 3 puntos, y uno de dificultad 1 suma 1 punto al total. Se utiliza sólo para el test de Corsi.

5- **Promedio de missed**: es el promedio de ensayos que los participantes no llegaron a responder porque se les pasó el tiempo. Se consideran incorrectos. Se utiliza para Stroop y ANT.

Para estas variables se calculó la mediana de cada individuo en lugar de la media, con el fin de reducir los efectos de la variabilidad entre sujetos, dado que la media es un estadístico de tendencia central que se ve muy afectado por los valores extremos [72]. Luego se promediaron estas medianas entre los sujetos de cada grupo experimental para analizar el rendimiento grupal en cada evaluación.

Para estudiar las respuestas correctas se utilizaron distintos métodos según el test: 1- En el caso de los test child-ANT y Stroop se utilizó el **promedio de respuestas correctas** sobre el total de ensayos realizados. Esto es porque estos test tienen una cantidad de ensayos fija (todos los sujetos tienen el mismo total de ensayos realizados).

2- En el caso de los test de Corsi, ToNI y TOL se utilizó el **nivel máximo alcanzado**, ya que en estos test cada sujeto completó distinta cantidad de ensayos de acuerdo a su rendimiento. En esos casos fue más informativo analizar el nivel alcanzado ya que si se analizaran los porcentajes de ensayos correctos se perdería información de la dificultad de los ensayos. Esto es porque podría ocurrir que dos jugadores tuvieran el mismo porcentaje de respuestas correctas sobre su propio total, pero que uno hubiera alcanzado un nivel mucho más difícil que el otro.

Tabla 1. Resumen de las variables analizadas para evaluar el rendimiento de los pacientes en cada test cognitivo.

| Test | Variables |
|--------|--|
| Corsi | <ul style="list-style-type: none"> • RT promedio según la cantidad de estímulos (bloques de 5 ensayos) • Nivel máximo alcanzado • Span • Score |
| ToNI | <ul style="list-style-type: none"> • RT promedio por ensayo • Nivel máximo alcanzado |
| TOL | <ul style="list-style-type: none"> • RT promedio según cantidad de movimientos mínimos (bloques de 5 ensayos) • Nivel máximo alcanzado |
| Stroop | <ul style="list-style-type: none"> • RT promedio • Porcentaje de ensayos ganados • Promedio de missed <p>Para esta evaluación se tiene en cuenta el tipo de ensayo (congruente o incongruente).</p> |

| | |
|-----------|--|
| Child-ANT | <ul style="list-style-type: none"> • RT promedio • Porcentaje de ensayos ganados • Promedio de missed <p>Para calcular las redes atencionales, en esta evaluación se tiene también en cuenta el tipo de ensayo (congruente o incongruente) y el tipo de clave (sin clave, clave central, espacial o doble).</p> |
|-----------|--|

Duración del estudio

Se realizó reclutamiento de pacientes desde Octubre de 2020 hasta agosto de 2022 por lo que se estima que el estudio completo finalizará en agosto de 2023. Los datos preliminares presentados en este trabajo son los correspondientes al primer año de reclutamiento.

7. Roles de los investigadores en el estudio.

INVESTIGADORES PRINCIPALES:

María Emilia Clément y Pablo Ioli: Médicos Neurólogos. Atienden a los pacientes en la Unidad Neurocognitiva. Se encargaron de detectar candidatos para el estudio, dar información sobre el mismo, contestar las preguntas de los pacientes y tomar el consentimiento informado. Además administraron las evaluaciones neurocognitivas en T0 y T1. Fueron responsables de la supervisión y entrenamiento de los investigadores asistentes, del registro de datos en documento fuente y posterior análisis de los mismos como así también del mantenimiento de la confidencialidad de los datos.

Andrea Paula Goldin: Doctora en Ciencias fisiológicas (UBA), investigadora CONICET, laboratorio de Neurociencia de la Universidad de Di Tella. Directora de la tesis. A cargo de la Coordinación del equipo de trabajo y codirección de la intervención. Responsable de la supervisión y entrenamiento de los investigadores asistentes.

INVESTIGADORES ASISTENTES

Carla Agustina Holgado y María Florencia Sica: Médicas residentes de neurología del hospital. Encargadas de la randomización de los pacientes a cada rama del estudio y de la capacitación inicial a los pacientes según grupo asignado.

Lic Julieta Franco: Terapeuta ocupacional especialista en ciencias neurocognitivas. Integrante de la Unidad Neurocognitiva del hospital. Junto con Emilia Clément y Pablo Ioli, realizó las evaluaciones neurocognitivas en T0 y T1.

Diego Fernández Slezak. Investigador CONICET. Coordinación del diseño y programación de la plataforma.

Martin Miguel. Becario doctoral CONICET. Mantenimiento y programación de la plataforma.

Daniela Macario. Estudiante UBA. Programación de la plataforma.

Melina Vladisauskas y Gabriel Paz. Becarios doctorales CONICET. Análisis de datos.

Fernanda Peloso y Cinthya Apelbaum: Tesis de licenciatura en Psicología y de Maestría en neurociencias, Universidad Favaloro, respectivamente. Seguimiento y evaluación telefónica de los participantes y detección de criterios de salida del protocolo.

Todos los investigadores que evaluaron pacientes tienen formación en Guías de Buena Práctica Clínica en investigación.

8. Aclaraciones sobre la intervención

Se propusieron sesiones de juego de aproximadamente 30 minutos y, a fin de incrementar las chances de lograr un entrenamiento efectivo, se intentó que se desarrollen en días no consecutivos [73]. En cada una, los pacientes jugaron a dos juegos de estimulación incluidos en la plataforma por un tiempo mínimo de 12 minutos cada uno. La selección de estos depende de la función ejecutiva entrenada. La plataforma cuenta con varios juegos para estimular control inhibitorio, flexibilidad cognitiva, memoria de trabajo, planificación, razonamiento lógico y razonamiento espacial.

Así, a cada sesión se le corresponde la resolución de dos juegos que estimulan distintas funciones cognitivas y, a fin de mantener la novedad, los dos juegos se fueron alternando entre sesiones de modo que cada 3 sesiones repetiesen al menos un juego. La plataforma fue seteada para cortar automáticamente luego de que se cumpliera el tiempo máximo estipulado por sesión (40 minutos).

Al ingresar a cada nuevo juego los participantes accedían a las instrucciones para jugar, que se encontraban disponibles en modalidad de video explicativo. Las consignas se dictaban de manera clara y concisa y se realizaba una breve repetición de los puntos más importantes al finalizar la explicación. Al inicio de cada juego había una cantidad de ensayos de práctica que, si no eran resueltos de manera satisfactoria, generaban la repetición del video con instrucciones.

Dado que la plataforma de juegos permitía que los investigadores controlaran el flujo de información y el tiempo de juego, los pacientes que “saltaban” sesiones eran informados por teléfono y por email a modo de recordatorio. Las sesiones podían “recuperarse” siempre que no hayan dejado de jugar durante más de 30 días. Para considerar finalizada la intervención se controla que se hayan cumplido las 60 sesiones.

9. Variables a evaluar

Para comparar el efecto de la intervención, los individuos de los dos grupos fueron sometidos a la “Evaluación neurocognitiva” basal (T0) y a otra inmediatamente luego de finalizar el período de entrenamiento de 6 meses (T1). En todos los casos se registró también la cantidad de actividad física, sociabilización y actividades de entrenamiento cognitivo formales e informales (lectura, música, entretenimiento).

a) Desenlace primario

Se evaluó como desenlace primario el desempeño cognitivo global de los individuos antes y después de la intervención midiendo el cambio en el puntaje del test de MoCA en T1 en comparación con T0.

b) Desenlaces secundarios

- Características de la población: edad, sexo, escolaridad, estado civil, comorbilidades.
- Funcionamiento cognitivo global: GDS (global deterioration scale), CDR (Clinical Dementia Rating) [54,55].
- Cambios en otros test administrados: TMT A y B [60], Test de Boston [61], Test de Signoret [62] , test de fluencia verbal Fonológica y Semántica [64] e Ineco Frontal Screening [65] considerado como aumento o disminución en 0,5 o más desvíos estándar (en el puntaje Z) en alguna de estas pruebas administradas.
- Adaptación de los individuos al programa utilizado.
- Cambios en la versión corta de la “Geriatric Depression Scale” [57]
- Cambios en la funcionalidad: Escalas de BARTHEL y FAQ [66], [67].
- Seguridad (índice de mortalidad, cuestionario semiestructurado sobre la presencia de inconvenientes o dificultades en el uso de la plataforma)

9. Consideraciones Éticas y consentimiento informado

Antes de comenzar el estudio, este protocolo fue evaluado por el comité de ética en investigación de la Fundación Médica de Mar del Plata, CIREI: Consejo Institucional de Estudios de Investigación. Luego de su aprobación se dio curso al registro del protocolo (Aspredicted.com y Comisión CONjunta de Investigación en Salud o CCIS) y, posteriormente, se dio inicio al estudio. Se siguieron las pautas éticas de la última Declaración de Helsinki, así como las Pautas Éticas Internacionales del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS, Council for International Organizations of Medical Sciences) y también la Guía de Buenas Prácticas Clínicas (GCP, Good Clinical Practices) de la Conferencia Internacional sobre Armonización (ICH, International Conference for Harmonization). Cabe aclarar que si bien los individuos incluidos presentaban un deterioro en evaluación cognitiva, la categoría diagnóstica de DCL implica la presencia de un rendimiento adecuado para comprender los alcances de la investigación sin afectar su autonomía en la decisión de participar de esta investigación o no. Por lo tanto a los fines de este estudio consideramos que no fue necesario la presencia de un representante legal, tutor o apoyo, aceptando la necesidad de un testigo según la normativa local. Se informó a los individuos acerca de la naturaleza del estudio, voluntariedad de la participación y los objetivos propuestos brindando oportunidad de formular las preguntas correspondientes, haciendo hincapié en que la participación es voluntaria y que podía elegir no participar o retirarse en cualquier momento del estudio sin que se afecte su atención ni perder ningún beneficio por su elección.

En la plataforma de ECC la seguridad de los datos se resguardó mediante comunicación encriptada con el protocolo HTTPS. La información obtenida fue utilizada en el contexto de un proyecto de investigación y el tratamiento de la información fue confidencial, no dándose a conocer datos individuales de ningún tipo a ninguna persona u organismo ajeno al proyecto.

Los autores de este trabajo se comprometen a difundir los resultados del presente investigación de forma clara y veraz, para que la comunidad científica interesada tenga acceso al conocimiento generado.

RESULTADOS

Los resultados se presentan de manera descriptiva y a modo de tabla para mejor comprensión de los datos. Para este análisis parcial de los datos se incluyeron todos los pacientes que atravesaron por completo el protocolo hasta noviembre de 2021. Esto incluye a 6 pacientes del grupo experimental, 12 pacientes del grupo control y 4 pacientes excluidos.

El grupo control estaba compuesto por 4 hombres y 8 mujeres, con edades entre 65 y 84 años de edad (media = 75.08; DE 1.53). La media de escolaridad para el grupo control fue de 10.66 años (SD 1.48) y la media de puntaje obtenida en el test de MoCA fue de 21.41 puntos (DS 0.84).

El grupo experimental estaba compuesto por 2 hombres y 4 mujeres, con edades entre 67 y 85 años de edad (media =75.00; DE 2.84). La media de escolaridad para el grupo control fue de 8.66 años (DE 2.24) y la media de puntaje obtenida en el test de MoCA fue de 21 puntos (DE: 0.89).

La tabla 2 muestra las características basales de los pacientes de cada grupo. El análisis estadístico no mostró diferencias significativas entre sexo, edades, nivel de escolaridad y puntaje obtenido en el test de MoCA de los participantes en el nivel basal (T0). Tampoco se observaron diferencias significativas basales con respecto a estado civil, actividad laboral, presencia de factores de riesgo cardiovascular y funcionalidad para actividades básicas e instrumentales de la vida diaria (BARTHEL y FAQ) por lo que podemos asumir que los grupos son similares al comienzo del estudio. Este hecho nos permitió interpretar causalidad/interacción en los casos donde encontramos diferencias en T1.

Tabla 2. Características basales de la muestra en T0.

| Variable | GRUPO CONTROL (n=12) Media y DE / % | GRUPO EXPERIMENTAL (n=6) Media y DE / % | p |
|--------------------------|---|---|------|
| Edad en años | 75.08 (1.53) | 75.00 (2.84) | 0.97 |
| Género femenino | 66.66% | 66.66% | 1.00 |
| Educación formal en años | 10.66 (1.48) | 8.66 (2.24) | 0.46 |
| Estado Civil (%) | | | 1.00 |
| - casado | 50% | 50% | |
| - viudo | 41.6% | 33.33% | |
| - divorciado | 8.3% | 16.66% | |

| | | | |
|--|------------------|------------------|------|
| Ocupación (%) - trabaja - jubilado | 33.33% 66.66% | 16.66% 83.33% | 0.61 |
| MoCA | 21.41 (0.84) | 21.00 (0.89) | 0.76 |
| pz MoCA | 0.0 (0) | 0.5 (0,7) | 0.91 |
| MIS | 8.75 (1.06) | 8.16 (1.74) | 0.76 |
| Yesavage | 4.66 (2.45) | 4.33 (1.89) | 0.77 |
| FAQ pre | 2.25 (0.41) | 3.50 (1.1) | 0.53 |
| BARTHEL pre | 20.00 (0) | 19.66 (0.65) | 0.10 |
| presencia de HTA | 58.33% | 83.33% | 0.60 |
| presencia de DBT | 16.66% | 66.66% | 0.10 |

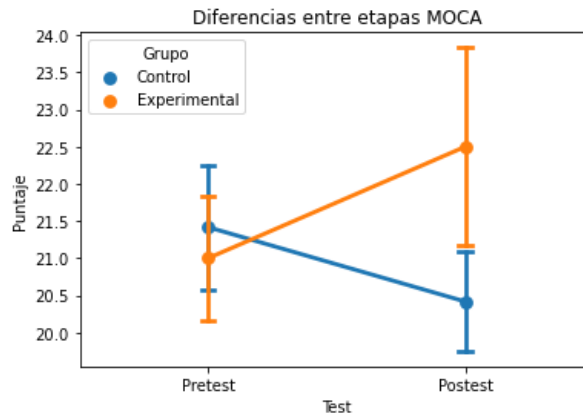
Referencias: DE: desvío estándar. MoCA: Montreal cognitive assessment. MIS: memory impairment screen. FAQ: Functional Activities Questionnaire. HTA: hipertensión arterial. DBT: diabetes mellitus. *p*: p-valor de t-test para variables cuantitativas y test de Fisher para variables frecuencias.

COGNICIÓN GLOBAL (*outcome* primario)

Como desenlace primario de este estudio decidimos evaluar el funcionamiento cognitivo global mediante el test de MoCA. Este test evalúa de manera rápida un gran conjunto de funciones cognitivas (funciones visuoespaciales, funciones ejecutivas, lenguaje, atención, memoria, orientación) y sobre un puntaje máximo de 30 puntos, a mayor puntaje se corresponde mayor rendimiento. Se compararon tanto los puntajes brutos como los valores PZ y delta de cada grupo luego de la intervención.

El análisis estadístico mediante ANOVA no demostró diferencias significativas para la interacción sobre el puntaje bruto ($F(16,1)= 11.67$; $p=0.051$) ni sobre el PZ del test ($F(16,1) = 1.31$; $p=0.268$) por lo que no podemos afirmar que el entrenamiento modifique esta variable de manera significativa para ninguno de los dos grupos. De todas formas se observa (Ver figura 2 y Tabla 3) que los sujetos entrenados tienen significativamente más mejoría que el grupo control, que mantiene similar PZ de MoCA a lo largo del tiempo (ANOVA p grupo = 0.032). El análisis del delta no fue significativo ($t(16)=-1.14$, $p=0.26$). Así, en estos resultados preliminares se sugiere una mejora para el grupo experimental que se corroborará, o no, al final del estudio, con mayor tamaño muestral.

2.A)



2.B)

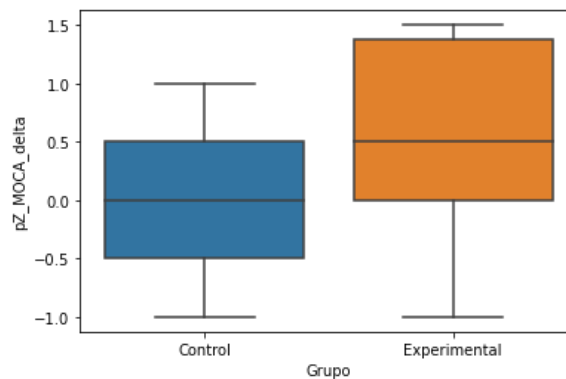


Figura 2. Puntaje bruto y pZ_MOCA entre el grupo control (color azul) y experimental (color naranja). En el eje X las etapas de evaluación T0 y T1 (Pretest y posttest, respectivamente) y en el eje Y, el puntaje bruto (gráfico 2.A) y el delta del PZ (gráfico 2.B).

OUTCOMES SECUNDARIOS:

1- Evaluación del rendimiento en cada dominio cognitivo particular.

En la Batería Neuropsicológica empleada en la evaluación de los pacientes se combinó el test de MoCA con otros test de dominio cognitivo único a fin de sensibilizar y profundizar la medición del funcionamiento cognitivo. Muchas veces las alteraciones neuropsicológicas de los pacientes con DCL ocurren de manera más pronunciada en algunos dominios cognitivos específicos más que en otros, por lo que estudiarlos de manera individual puede aportar información más detallada que el análisis de todos estos dominios en conjunto como aparecen en el resultado global del test de MoCA. A continuación analizaremos cada uno de los test que utilizamos.

1.a) Memoria:

Resulta de vital importancia la evaluación detallada de funciones cognitivas relacionadas con distintos tipos de memoria en los pacientes con DCL dado la frecuencia de afectación de las mismas. Además, los patrones de alteración de la memoria muchas veces ayudan a predecir la transformación a demencia. Para esto, utilizamos el PZ y el delta del Test

de Signoret inmediato y diferido (que mide memoria episódica inmediata y diferida, respectivamente) y también el puntaje bruto y el delta del test MIS, que mide memoria verbal a corto plazo.

El análisis estadístico demostró que no hubo diferencias significativas luego del entrenamiento ni para el PZ ni para el delta de ambos tests de Signoret (inmediato $t(16) = 1.31$, $p = 0.2$ y diferido $t(16) = 0.76$, $p = 0.45$), ver Tabla 3. En cambio el análisis de ANOVA para puntaje bruto del MIS no resultó significativamente diferente ($F(16, 1) = 4,356$; $p = 0.053$) y el análisis del delta tampoco ($t(16) = -2$, $p = 0.053$).

1.b) Funciones ejecutivas y atención:

Dadas las características de la plataforma, otro aspecto muy interesante a evaluar es el desempeño en los test que miden funciones ejecutivas (dado que Mate Marote entrena específicamente estas funciones). Para eso evaluamos las diferencias entre T0 y T1 para los PZ y el delta del TMT-A y el TMT-B que son test que evalúan diversas funciones ejecutivas como la atención, velocidad de procesamiento, flexibilidad cognitiva e inhibición de la interferencia. También evaluamos el PZ y delta del IFS que es un test de screening de funciones ejecutivas. Por último también se analizó el PZ y delta del test de Dígitos que es un test que evalúa la atención sostenida y memoria de trabajo.

El análisis estadístico con ANOVA no mostró diferencias significativas en el PZ de TMT-A ($F(16, 1) = 0.023$; $p = 0.883$) ni del TMT-B ($F(16, 1) = 0.135$, $p = 0.135$) ni del puntaje corregido del IFS ($F(16, 1) = 0.013$; $p = 0.909$). Tampoco se observaron diferencias significativas en el análisis del delta del IFS entre ambos grupos ($t(16) = 0.13$, $p = 0.89$). En el test de Dígitos la media del PZ del grupo control fue 0.0 (Mann–Whitney U $p = 1.0$) y la del grupo experimental fue de 0.06 (Mann–Whitney U $p = 0.06$), con una distribución sin diferencias significativas entre ambos grupos para a comparación de deltas ($t(16) = -0.44$, $p = 0.66$). Ver Tabla 3.

1.c) Lenguaje:

Para medir el impacto en el funcionamiento lingüístico de los pacientes utilizamos el PZ y el delta de tres tests. Por un lado, el test de Boston nos permitió evaluar la capacidad lingüística de nominación de figuras y, por otro lado, ambos test de fluencias verbales (semántica y fonológica) permitieron evaluar aspectos más semánticos del lenguaje.

El análisis estadístico con ANOVA demostró que hay diferencias significativas para los PZ del test de Boston para los factores grupo ($F(16, 1) = 6.263$; $p = 0.038$) e interacción ($F(16, 1) = 6.263$; $p = 0.024$). El análisis de los delta también arrojó diferencias significativas entre los grupos ($t(16) = -2.5$, $p = 0.023$). Al analizar el comportamiento de ambos grupos, observamos que estas diferencias están dadas porque los pacientes del grupo experimental aumentan su PZ de manera significativa, con una media de -0,08 (DE 1.68) para T0 y de 0,92 (DE 0.8) para T1 ($t(16) = -2.7$, $p = 0.04$) mientras que los pacientes del grupo control disminuyen de manera no significativa de -0,54 (DE 0,75) en T0 a una media de -0,87 (DS 1.24) en T1 ($t(16) = -1$, $p = 0.33$). Por lo antes expuesto podemos afirmar que hay evidencia de que el entrenamiento con Mate Marote mejora el rendimiento en aspectos del lenguaje que tienen que ver con la nominación por confrontación visual de figuras (test de Boston) .Ver figura 4 y tabla 3

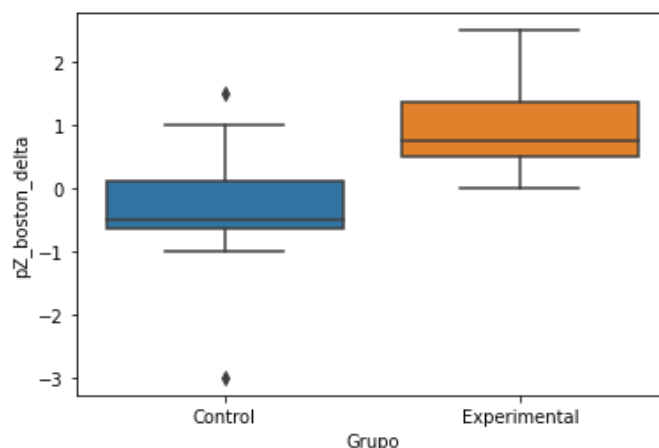


Figura 4. Resultados del delta de PZ del test de Boston por grupo para las dos etapas de evaluación. El grupo control en color azul y el grupo Experimental en color naranja, T0 y T1 representados en el eje X y el valor del delta del PZ representado en el eje Y.

El análisis estadístico con ANOVA no arrojó diferencias significativas en el PZ de las fluencias verbales (fluencia semántica $F(16, 1) = 4.051$; $p = 0.061$ y fluencia fonológica $F(16, 1) = 0.348$; $p = 0.564$) por lo que el entrenamiento no parece mejorar significativamente los aspectos de evocación semántica del lenguaje. Ver tabla 3.

2- Evaluación de funcionalidad y estado de ánimo

2.a) Funcionalidad:

Para medir la funcionalidad o manejo de los pacientes en situaciones cotidianas usamos los puntajes brutos de dos tests. Por un lado evaluamos delta del test de BARTHEL, que mide funcionalidad para actividades de la vida diaria y donde mayor puntaje corresponde a mejor funcionalidad. Por otro lado evaluamos el delta del test FAQ que mide funcionalidad para actividades instrumentales diarias y donde a mayor puntaje corresponde peor funcionalidad. El análisis estadístico demostró que no hay diferencias significativas para el delta test de BARTHEL luego de la intervención (Mann–Whitney $U = 39$, $p = 0.66$), pero sí encontramos diferencias significativas en los delta del test de FAQ (Mann–Whitney $U = 60$, $p = 0.022$). Esta diferencia está dada porque el grupo control aumenta los valores del test de manera significativa (Mann–Whitney $U = 0.0$, $p = 0.006$) mientras que el grupo experimental los mantiene (Mann–Whitney $U = 5$, $p = 0.49$), por lo que podemos afirmar que el entrenamiento con Mate Marote podría tener un efecto protector para mantener la funcionalidad para actividades instrumentales de la vida diaria (como por ejemplo el manejo del dinero y la medicación, la preparación de comida, organización de la economía, etc). Ver tabla 3 y figura 5.

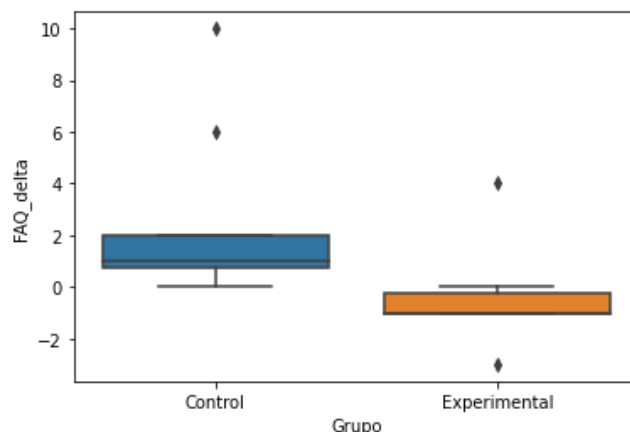


Figura 5. Resultados del delta del PZ del test de test FAQ por grupo para las dos etapas de evaluación. El grupo control en color azul y el grupo Experimental en color naranja representados en el eje X y el valor del delta del PZ representado en el eje Y.

2.b) Reporte de síntomas depresivos.

Otro aspecto que nos resultó relevante evaluar es el efecto del entrenamiento en el estado de ánimo de los pacientes dada la prevalencia de depresión y ansiedad de esta población. Para esto utilizamos el puntaje del test de Yesavage que mide el reporte de síntomas depresivos en adultos mayores. En este test, un mayor puntaje refleja mayor cantidad de síntomas depresivos (mayor grado de depresión).

Las medias para el grupo control fueron de 4.66 (DE 2.45) para T0 y 5.42 (DE 1.78) para T1 mientras que para el grupo experimental fue de 4.33 (DE 1.89) para T0 y 2.83 (DE 2.14) para T1. El análisis estadístico con ANOVA demostró interacción significativa ($F(16, 1) = 11.676$; $p = 0.004$) que, luego de analizar ambos grupos por separado, vemos que al igual que en las diferencias en otros test, presentadas previamente, la diferencia está dada por dos tendencias contrapuestas. Mientras que en T1 el grupo experimental tiende a reportar menos síntomas depresivos ($t(16) = 2.42$, $p = 0.059$), el grupo control tiende a aumentarlos ($t(16) = 2.13$, $p = 0.055$). Se comprueba entonces que el entrenamiento con Mate Marote tendría un efecto beneficioso en el reporte de los síntomas depresivos dado que los pacientes del grupo experimental disminuyeron en promedio 1.5 puntos en la escala de Yesavage. Ver tabla 3 y figura 6.

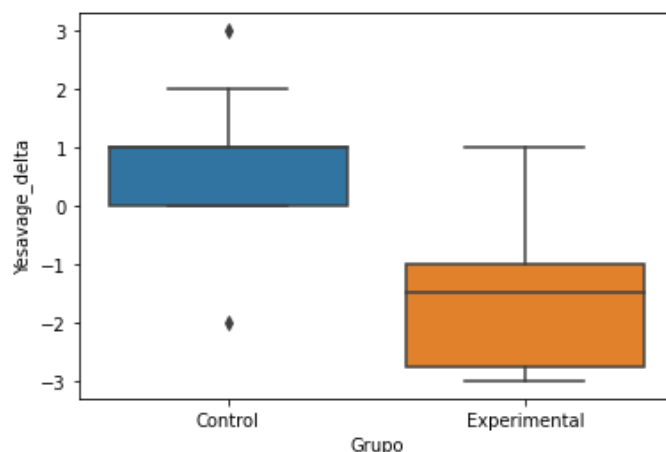


Figura 6 - Resultados del reporte de síntomas depresivos por grupo para las dos etapas de evaluación. El grupo control en color azul y el grupo Experimental en color naranja representados en el eje X y el valor del delta del PZ representado en el eje Y.

Tabla 3. Comparación del PZ y delta en T0 (Pre) y T1 (Post) para ambos grupos.

| Nombre del test y dominio cognitivo explorado | Control (n=12) Media, DS | Experimental (n=6) Media, DS | p value | IC 95% | ANOVA p grupo | ANOVA p interacción |
|---|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------|-------------|---------------|---------------------|
| PZ MOCA (cognición global) Pre Post Delta | 0.0 (0) 0 (0.76) - | 0.5 (0,7) 0.5 (1.09) - | 0.76 0.27 0.26 | -1.31, 0.39 | 0.032 | 0.268 |
| PZ Signoret inmediato (memoria episódica) Pre Post Delta | -1.25 (1.23) -1.66 (1.33) - | -0.75(1.5) -2.16 (1.29) - | 0.46 0.46 0.20 | -0.61, 2.61 | 1.0 | 0.208 |
| PZ Signoret diferido (memoria episódica) Pre Post Delta | -1.79 (1.1) -2.33 (0.88) - | -1.25 (1.5) -2.16 (1.16) - | 0.39 0.73 0.45 | -0.67, 1.42 | | |
| MIS (memoria verbal corto plazo) Pre Post Delta | 8.75(3.69) 9.08 (3.44) - | 8.16(4.26) 10.83 (3.86) - | 0.76 0.34 0.053 | -4.7, 0.04 | 0.748 | 0.053* |
| PZ TMT-A velocidad de procesamiento y atención Pre Post Delta | -0.98 (1.31) -0.41 (0.87) - | -0.75 (1.08) -0.33 (0.81) - | 0.79 0.84 0.088 | -1.09, 1.26 | * 0.788 | ***0.883 |

| | | | | | | |
|---|-----------------------------------|--|--------------------------------------|-------------|--------------|--------------|
| PZ TMT-B. Funciones ejecutivas, (atención alternante, inhibición de la interferencia). Pre Post Delta | -0.58 (0.53) -0.5 (0.90) - | -1.25(1.5) -1.33 (1.4) - | 0.21 0.14 0.71 | -0.79, 1.13 | * 0.138 | ***0.718 |
| PZ IFS (funciones ejecutivas) Pre Post Delta | -1.45 (1.28) -1.5 (1.11) - | -0.75 (1.03) -0.916 (1.2) - | 0.26 0.29 0.89 | -1.21, 1.37 | | |
| PZ Dígitos (atención, memoria de trabajo) Pre Post Delta | -0.62 (0.9) -0.70 (0.81) - | -1.25 (0.68) -1.16 (0.40) - | 0.15 0.21 0.66 | -0.97, 0.63 | | |
| PZ BOSTON (lenguaje) Pre Post Delta | -0.54 (0.75) -0.87 (1.24) - | -0.08 (1.68) 0.92 (0.8) - | 0.42 0.005 0.023 | -2.46, -0.2 | 0.038 | 0.024 |
| PZ Fluencia fonológica (lenguaje) Pre Post Delta | -1 (1.08) -0.75 (1.13) - | -0.25 (0.88) -0.33 (0.51) - | 0.16 0.41 0.84 | - | 0.081 | 0.564 |
| PZ Fluencia semántica (lenguaje) Pre Post Delta | -0.29(1.17) -0.62 (1.15) - | 0.33(1.03) 1.08 (1.06) - | 0.28 0.007 0.061 | -2.22, 0.06 | 0.032 | 0.061 |
| BARTHEL Funcionalidad para AVD Pre Post Delta | 20 (0) 19.91 (0.28) - | 19.33 (0.81) 19.16 (0.98) - | 0.01 0.02 0.66 | - | | |
| FAQ Funcionalidad para AIVD Pre Post Delta | 2.25 (1.42) 4.33 (3.36) - | 3.5 (2.88) 3.16 (-1.77) - | 0.53 0.185 0.022 | - | | |
| Yesavage (Síntomas anímicos, screening de depresión) Pre Post Delta | 4.66 (2.42) 5.41 (1.78) - | 4.33 (2.06) 2.83 (2.13) - | 0.77 0.01 0.003 | 0.85, 3.65 | 0.167 | 0.004 |

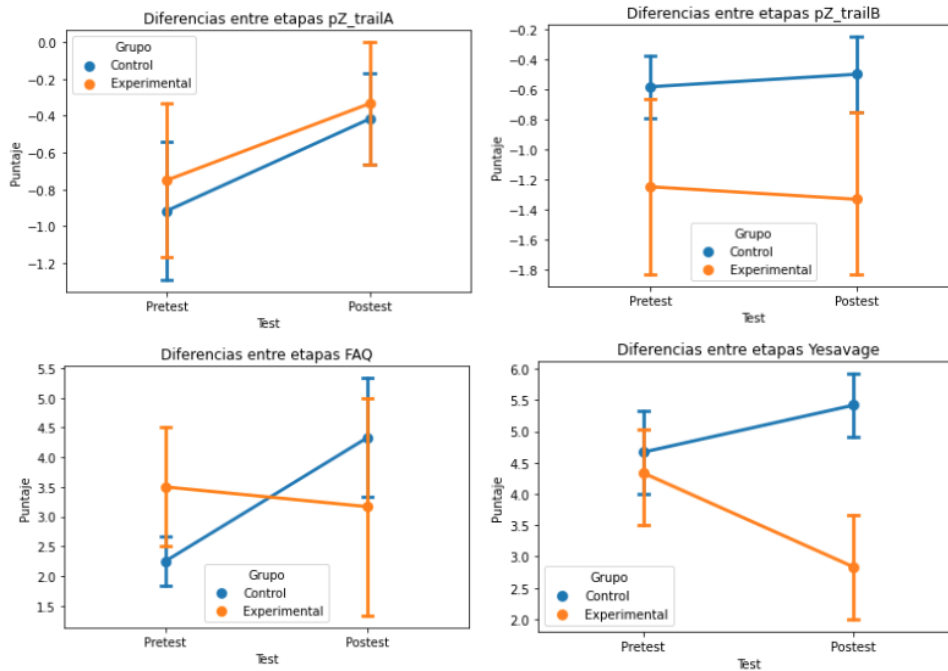
Referencias: pvalue= valor estadístico de la p de comparación entre grupos. ANOVA p grupo= valor de la p para el test de ANOVA entre grupos. ANOVA p interacción= valor de la p para el test de ANOVA en la interacción de grupo y momento del test. Estos dos resultados fueron calculados solo en los casos en los que se cumplían los supuestos de normalidad de residuos y de homocedasticidad. * tendencia estadística.

Resumen gráfico de los resultados de test tradicionales:

La batería neuropsicológica empleada posee, como analizamos previamente, un conjunto de numerosos test que evalúan tanto cuestiones cognitivas como funcionales, clínicas, anímicas, etc. A su vez, en algunas herramientas de medición los mejores puntajes reflejan

mejores rendimientos y en otras sucede lo contrario (un puntaje menor refleja mejor rendimiento). Por eso en esta sección presentamos de manera resumida, los valores de los puntajes brutos y PZ que fueron descriptos anteriormente, con la finalidad de que esto facilite la rápida visualización de los resultados.

Test que a menor puntaje reflejan mejor rendimiento o funcionalidad.



Test que a mayor puntaje reflejan mejor rendimiento o funcionalidad.

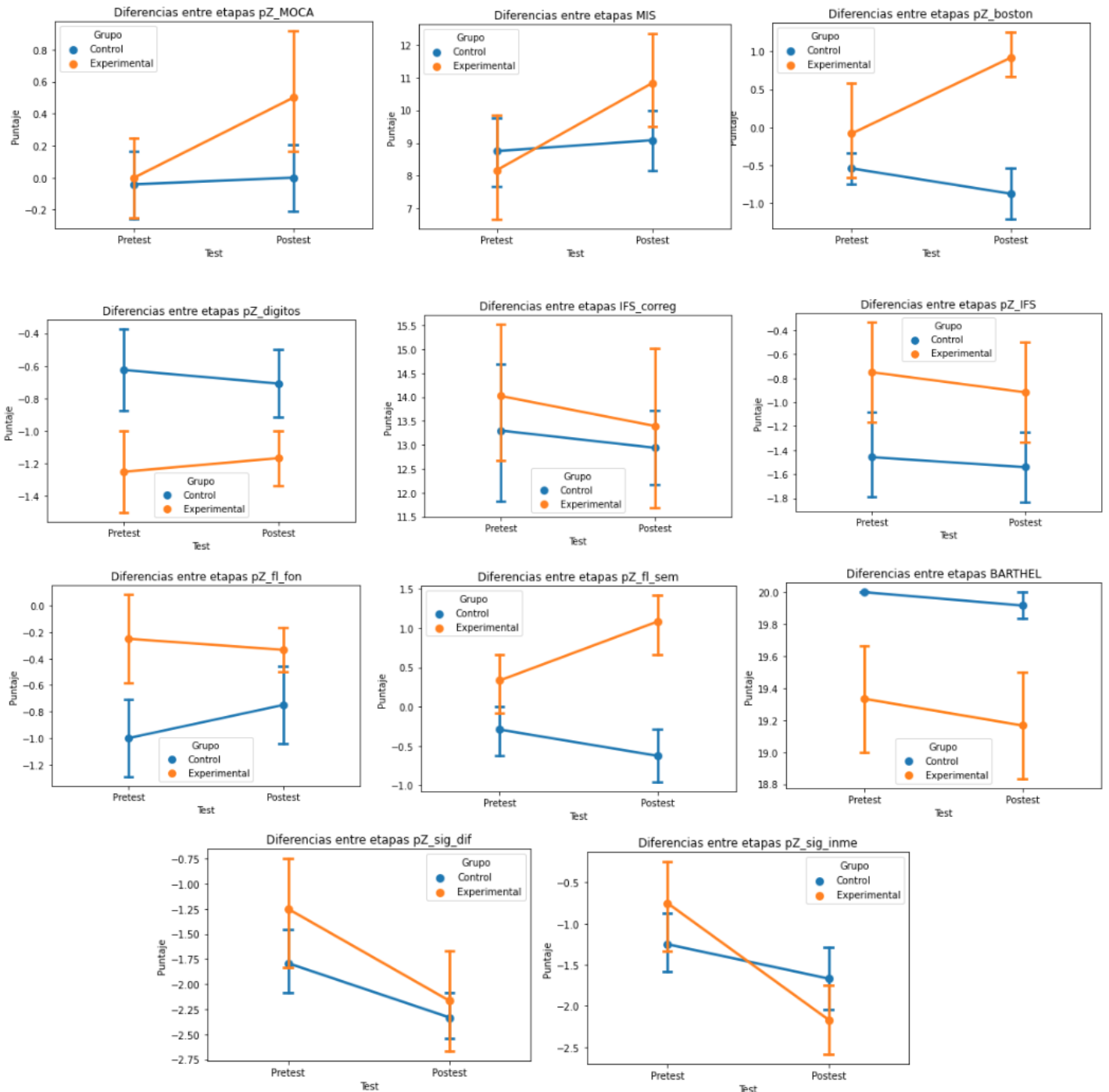


Figura 7. Gráficos de resumen de resultados. Los valores del grupo control en color azul y los del grupo experimental, en color naranja. En el eje X se presentan las etapas de evaluación y en el eje Y se representan los puntajes brutos y los PZ, según corresponda

3- Evaluación del Rendimiento en juegos de testeo computarizado.

Todos los pacientes fueron sometidos a un test computarizado a través de 5 juegos de Mate Marote dispuestos a tal fin en T0 y T1: CORSI, ToNI, TOL, Stroop y Child-ANT. El análisis comparativo por grupos fue realizado analizando distintos parámetros en T0 y T1 en ambos grupos: RT promedio, nivel máximo alcanzado y porcentaje de ensayos ganados. La tabla completa de los resultados se adjunta en el Anexo 1 porque ese análisis excede los objetivos principales de este trabajo.

En el análisis estadístico solo se observaron diferencias significativas para la tarea de Torre de Londres (TOL), que evalúa planificación. Observamos que los pacientes del grupo experimental mejoran sus RT promedio en T1 ($U= 0.0$, $p= 0.031$), lo cual no se observa en el grupo control ($U=15$, $p=0.425$). Para analizar cómo cambia el RT promedio por nivel de dificultad de la tarea, se realizó una regresión lineal que demostró, como era esperable, que ambos grupos aumentaban el tiempo de respuesta mientras se incrementaba la dificultad del juego. Sin embargo, los participantes del grupo experimental demoraban significativamente menos en responder conforme avanzaban los niveles del juego en el análisis de T1 vs T0 ($t(16)= 7.19$, $p=0.01$) mientras que en el grupo control esta diferencia no era significativa ($t(16)= 1.43$, $p=0.23$). Estos resultados afirman que el entrenamiento con Mate Marote podría mejorar la velocidad de respuesta en tareas de planificación mental y que esta mejoría se sostiene conforme avanza la dificultad de la tarea. Ver tabla anexo 1.

DISCUSIÓN

Estudiar el efecto que tiene el ECC sobre la cognición de pacientes con DCL es fundamental para el diseño de intervenciones futuras y para la implementación clínica de este tipo de herramientas que tienen claras ventajas en la actualidad por sus bajos costos y alcance masivo. En este estudio evaluamos el efecto del entrenamiento con Mate Marote a lo largo de 6 meses y encontramos un efecto preliminar beneficioso sobre funciones de nominación de figuras, habilidades de planificación, reporte de síntomas anímicos y funcionalidad para actividades instrumentales de la vida diaria.

Los pacientes entrenados dos a tres veces por semana en sus domicilios durante 6 meses con Mate Marote mejoraron significativamente el rendimiento en el test de Boston, que mide funciones lingüísticas relacionadas con la nominación de figuras. Este es un resultado que no esperábamos, pero acompaña a las tendencias que se observan en otras áreas cognitivas, aunque con significación estadística menor. Las neuroimágenes funcionales han demostrado que las tareas de comprensión del lenguaje en los adultos mayores involucran redes neurales fuera de las redes tradicionales del lenguaje central, como por ejemplo aquellas relacionadas con control ejecutivo [74,75]. En la revisión de la literatura también encontramos un estudio que relacionó el funcionamiento ejecutivo con las habilidades lingüísticas de nominación de figuras y acciones en una muestra de 264 adultos mayores sanos. Al igual que en nuestro trabajo, uno de los test utilizados para medir los desenlaces fue el test de Boston. En ese estudio concluyen que las funciones ejecutivas tienen estrecha relación con los mecanismos cognitivos necesarios para la correcta nominación de figuras y que la disminución de la capacidad de nominación en la edad adulta podría deberse, al menos en parte, a la disminución de estas funciones ejecutivas [76]. Esta evidencia podría explicar en parte por qué nuestros pacientes, entrenando funciones ejecutivas, mejoraron significativamente su habilidad de nominación de figuras.

El entrenamiento con Mate Marote también tuvo un efecto beneficioso sobre la funcionalidad para las actividades instrumentales de la vida diaria. El grupo control disminuyó su funcionalidad para este tipo de actividades en 6 meses mientras que el grupo experimental la mantuvo, por lo que el entrenamiento actuaría como un factor protector para el manejo independiente de asuntos económicos, compras, administración de medicamentos, etc.

Uno de los aspectos más interesantes de este trabajo radica en el efecto del entrenamiento sobre el reporte de síntomas depresivos, siendo significativamente menores en el grupo experimental. Si bien durante la intervención este grupo de personas puede haber sido vulnerable a sufrir cambios del estado de ánimo relacionados al cambio de vida por la pandemia COVID-19, este posible efecto confundidor está controlado experimentalmente por el hecho de que la asignación a ambos grupos fue aleatorizada y todos los procedimientos relacionados fueron realizados bajo doble ciego. Como ya dijimos, Mate Marote entrena específicamente funciones ejecutivas, que se alojan predominantemente en la corteza prefrontal. El área dorsolateral de la corteza frontal desempeña un papel crucial en la regulación de las emociones porque activa los circuitos de control ejecutivo e inhibición del procesamiento emocional en áreas límbicas y por esto se asocia la depresión con una función deficitaria de esta corteza [77]. Por esto, aumentar la actividad de control prefrontal mediante la estimulación de FE podría mejorar la reactividad límbica aumentada y sostenida que se observa en la depresión [78,79] y, como consecuencia, mejorar los síntomas depresivos de los pacientes entrenados. Existe evidencia acerca de los resultados favorables del ECC sobre los síntomas depresivos y un metanálisis analizó 9 trabajos que evaluaban este efecto [80]. En este metanálisis se afirma que existe una disminución del efecto del ECC sobre la depresión con la edad, es decir que a futuro deberíamos realizar un análisis de subgrupos por edad para observar si este efecto que observamos en nuestros pacientes es aún mayor en los menos añosos.

Esperábamos encontrar un mayor efecto del entrenamiento sobre las funciones ejecutivas que medimos en consultorio porque Mate Marote trabaja específicamente sobre estas habilidades y esto no fue observado. Sin embargo, encontramos que la cognición global, la memoria verbal a corto plazo, la atención y la fluencia semántica tienden a mejorar más para el grupo experimental que para el control aunque no de manera estadísticamente significativa (figura 7). Esto sienta un resultado prometedor para cuando realicemos el análisis completo con más pacientes.

En cuanto a los test que se realizaron de manera computarizada observamos que el único que demostró mejoras significativas con el entrenamiento fue el test de TOL. Este test evalúa la capacidad de planificación del individuo y, lamentablemente, no podemos comparar sus resultados con el rendimiento evaluado en consultorio ya que no realizamos allí ningún test convencional que evalúe particularmente esta función. A futuro podríamos incluir una versión tradicional de este test para comparar los resultados con los obtenidos de manera computarizada. En el mismo sentido, el test de matrices (ToNi) que evalúa inteligencia fluida no tiene su correlato en consultorio. De manera global podemos decir que la ausencia de cambios observados en el testeo computarizado también se observa en los test tradicionales del consultorio pero los promisorios cambios que pudimos observar en el testeo computarizado corresponden a funciones específicas que no testeamos en consultorio.

Como ventajas resaltamos que la plataforma de juegos fue utilizada de manera ecológica por los pacientes, que jugaban de manera autónoma en sus domicilios durante la pandemia por SARS-Cov 2 en el momento del día que quisieran y por un tiempo de 30 minutos tres veces por semana. Además los investigadores podían monitorizar la adherencia a la

frecuencia de juego para realizar recordatorios y hacer seguimiento de los pacientes. Estas dos características de la plataforma, su uso ecológico y su posibilidad de monitoreo a distancia, abren una interesante línea de investigación a futuro ya que se podría evaluar en detalle la eficacia de distinta cantidad y calidad de sesiones y de tiempo de juego para ver si esto influye, y de qué manera, en los resultados. El diseño randomizado y doble ciego permite que de los trabajos incluídos en la revisión que evaluó el efecto del ECC para prevenir demencia en pacientes con DCL, no había ninguno que hubiese prevenido el sesgo por cegamiento de participantes [32]. En nuestro estudio los participantes eran ciegos a su asignación de grupo, disminuyendo la probabilidad de sesgo de desarrollo (*performance bias*), lo que lo convierte en el primer trabajo con este tipo de diseño.

Las desventajas de los resultados presentados en esta tesis radican, sobre todo, en el tamaño pequeño de la muestra. El hecho de tener un tamaño muestral pequeño puede hacer que nuestros resultados cambien al incluir más pacientes y que el efecto de la intervención final no sea el observado en este estudio. Dado que el aquí presentado es un análisis preliminar de un estudio que está en marcha y que tiene un tamaño muestral considerable, se esperan resultados más robustos al terminar por completo la intervención y su análisis. Otra desventaja la constituye la cantidad de pacientes excluidos que, para el tamaño de la muestra, es significativo (18%) y que aporta riesgo de sesgo de desgaste. Además, dado el diseño de este trabajo (con un grupo experimental mucho más activo que el control), el número de pacientes excluidos es asimétrico con predominancia en el grupo control, lo que puede introducir un sesgo. Un punto muy importante a tener en cuenta es que este estudio comenzó en octubre de 2020, durante la pandemia por SARS-Cov 2, cuando aún no había vacunas, y esto afectó al estudio de muchas maneras. Los pacientes con DCL disminuyeron la frecuencia de consultas, el personal de salud estaba abocado a tareas asistenciales y, por ende, es posible que esto haya afectado la adherencia de los pacientes a intervenciones de este tipo.

CONCLUSIÓN:

Los resultados preliminares presentados en esta tesis son muy promisorios. Luego de aproximadamente una hora y media de juego autoadministrado semanal dividida en dos a tres sesiones durante 6 meses en el momento y lugar que los pacientes desearan, encontramos efectos estadísticamente significativos a favor de la ECC sobre el lenguaje, la planificación, la depresión y la funcionalidad de pacientes con DCL en comparación con el grupo control. El efecto del ECC sobre otros dominios cognitivos es menos consistente, pero en ningún caso se observa una mejora del grupo control por sobre el entrenado. En el futuro analizaremos una muestra mayor de pacientes esperando esclarecer estos resultados.

FINANCIAMIENTO

Los autores declaran que luego de finalizado el estudio de aproximación,, se presentó este protocolo a un concurso llamado “COVID- 19 Y VULNERABILIDAD SOCIAL” para proyectos de investigación e intervención comunitaria en la pospandemia resultando ganadores. Esto nos otorgó fondos suficientes para la financiación específica de la plataforma. El Hospital Privado de Comunidad y el CONICET pagaron los salarios de los investigadores.

Ninguna de las entidades financiadoras tuvo ningún tipo de injerencia en la realización del estudio ni en el procesamiento de los resultados.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] OMS. Demencia, Una prioridad de salud pública. Washington, DC: Organización Panamericana de La Salud, World Health Organization 2013;112.
- [2] Ferri CP, Sousa R, Albanese E, Ribeiro WS, Honyashiki M. World Alzheimer Report 2009 - Executive Summary. Edited by: Prince M, Jackson J London: Alzheimer's Disease International 2009:1–22.
- [3] American Psychiatric Association. DSM-5. Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales: DSM-5®. 2014.
- [4] Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol* 1999;56:303–8.
- [5] Bartoloni L, Blatt G, Insua I, Furman M, González MA, Hermann B, et al. A population-based study of cognitive impairment in socially vulnerable adults in Argentina. The Matanza Riachuelo study preliminary results. *Dement Neuropsychol* 2014;8:339–44.
- [6] Yuan S, Zhang W, Yao Q, Lü W, Yu W, Zhong F, et al. The Neuropsychiatric Changes After COVID-19 Quarantine in Patients With Cognitive Impairment and Their Caregivers in Chongqing, China: A Cohort Study. *Front Aging Neurosci* 2021;13:762907.
- [7] Soldevila-Domenech N, Forcano L, Boronat A, Lorenzo T, Piera I, Puig-Pijoan A, et al. Effects of COVID-19 Home Confinement on Mental Health in Individuals with Increased Risk of Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis* 2021;79:1015–21.
- [8] Barguilla A, Fernández-Lebrero A, Estragués-Gázquez I, García-Escobar G, Navalpotro-Gómez I, Manero RM, et al. Effects of COVID-19 Pandemic Confinement in Patients With Cognitive Impairment. *Front Neurol* 2020;11:589901.
- [9] Petersen RC, Gill D. Update on mild cognitive impairment. annual meeting of the American Academy of Neurology Institute, Philadelphia, 2014.
- [10] Train the Brain Consortium. Randomized trial on the effects of a combined physical/cognitive training in aged MCI subjects: the Train the Brain study. *Sci Rep* 2017;7:39471.
- [11] Ben-Sadoun G, Sacco G, Manera V, Bourgeois J, König A, Foulon P, et al. Physical and Cognitive Stimulation Using an Exergame in Subjects with Normal Aging, Mild and Moderate Cognitive Impairment. *J Alzheimers Dis* 2016;53:1299–314.
- [12] Manera V, Petit P-D, Derreumaux A, Orvieto I, Romagnoli M, Lyttle G, et al. "Kitchen and cooking," a serious game for mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a pilot study. *Front Aging Neurosci* 2015;7:24.
- [13] Massoud F, Belleville S, Bergman H, Kirk J, Chertkow H, Nasreddine Z, et al. Mild cognitive impairment and cognitive impairment, no dementia: Part B, therapy. *Alzheimers Dement* 2007;3:283–91.
- [14] Jean L, Bergeron M-E, Thivierge S, Simard M. Cognitive intervention programs for individuals with mild cognitive impairment: systematic review of the literature. *Am J Geriatr Psychiatry* 2010;18:281–96.
- [15] Gates NJ, Sachdev PS, Fiatarone Singh MA, Valenzuela M. Cognitive and memory training in adults at risk of dementia: a systematic review. *BMC Geriatr* 2011;11:55.
- [16] Ngandu T, Lehtisalo J, Solomon A, Levälähti E, Ahtiluoto S, Antikainen R, et al. A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial. *The Lancet* 2015;385:2255–63. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(15\)60461-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(15)60461-5).
- [17] Butler M, McCreedy E, Nelson VA, Desai P, Ratner E, Fink HA, et al. Does Cognitive Training Prevent Cognitive Decline?: A Systematic Review. *Ann Intern Med* 2018;168:63–

- 8.
- [18] Liberati G, Raffone A, Olivetti Belardinelli M. Cognitive reserve and its implications for rehabilitation and Alzheimer's disease. *Cogn Process* 2012;13:1–12.
- [19] Grady C. The cognitive neuroscience of ageing. *Nature Reviews Neuroscience* 2012;13:3:491–505. <https://doi.org/10.1038/nrn3256>.
- [20] Park DC, Bischof GN. The aging mind: neuroplasticity in response to cognitive training. *Dialogues Clin Neurosci* 2013;15:109–19.
- [21] Valenzuela MJ, Sachdev P. Brain reserve and dementia: a systematic review. *Psychol Med* 2006;36:441–54.
- [22] Valenzuela M, Sachdev P. Can cognitive training prevent the onset of dementia? A systematic review of randomized clinical trials with longitudinal follow up. *Alzheimer's & Dementia* 2009;5:P157–8. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2009.05.544>.
- [23] Christensen H, Anstey KJ, Leach LS, Mackinnon AJ. Intelligence, education, and the brain reserve hypothesis. *The Handbook of Aging and Cognition* 2008;3:133–88.
- [24] Stern Y. Cognitive reserve. *Neuropsychologia* 2009;47:2015–28.
- [25] Berardi N, Braschi C, Capsoni S, Cattaneo A, Maffei L. Environmental Enrichment Delays the Onset of Memory Deficits and Reduces Neuropathological Hallmarks in a Mouse Model of Alzheimer-Like Neurodegeneration. *Journal of Alzheimer's Disease* 2007;11:359–70. <https://doi.org/10.3233/jad-2007-11312>.
- [26] Milgram NW, Siwak-Tapp CT, Araujo J, Head E. Neuroprotective effects of cognitive enrichment. *Ageing Res Rev* 2006;5:354–69.
- [27] Blázquez Romero G. Enriquecimiento ambiental en ratones 3xTgAD (modelo de Alzheimer) perfiles cognitivos y emotivos 2012.
- [28] Paban V, Jaffard M, Chambon C, Malafosse M, Alescio-Lautier B. Time course of behavioral changes following basal forebrain cholinergic damage in rats: Environmental enrichment as a therapeutic intervention. *Neuroscience* 2005;132:13–32. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2004.11.024>.
- [29] Paban V, Chambon C, Manrique C, Touzet C, Alescio-Lautier B. Neurotrophic signaling molecules associated with cholinergic damage in young and aged rats: Environmental enrichment as potential therapeutic agent. *Neurobiology of Aging* 2011;32:470–85. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2009.03.010>.
- [30] Lambert TJ, Fernandez SM, Frick KM. Different types of environmental enrichment have discrepant effects on spatial memory and synaptophysin levels in female mice. *Neurobiology of Learning and Memory* 2005;83:206–16. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2004.12.001>.
- [31] Alzheimer's Association. 2014 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement* 2014;10:e47–92.
- [32] Gates NJ, Vernooij RW, Di Nisio M, Karim S, March E, Martínez G, et al. Computerised cognitive training for preventing dementia in people with mild cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;3:CD012279.
- [33] Manera V, Ben-Sadoun G, Aalbers T, Agopyan H, Askenazy F, Benoit M, et al. Recommendations for the Use of Serious Games in Neurodegenerative Disorders: 2016 Delphi Panel. *Front Psychol* 2017;8:1243.
- [34] Nin V, Goldin AP, Carboni A. Mate Marote: Video Games to Stimulate the Development of Cognitive Processes. *IEEE Revista Iberoamericana de Tecnologías Del Aprendizaje* 2019;14:22–31. <https://doi.org/10.1109/rita.2019.2909958>.
- [35] Tennstedt SL, Unverzagt FW. The ACTIVE study: study overview and major findings. *J Aging Health* 2013;25:3S – 20S.
- [36] Instituto Nacional de Estadística y Censos (Argentina). Censo nacional de población, hogares y viviendas 2001: Resultados provisionales. Total del país. República Argentina, Ministerio de Economía, Secretaría de Política Económica, Instituto Nacional de Estadística y Censos; 2002.
- [37] Goldin AP, Hermida MJ, Shalom DE, Elias Costa M, Lopez-Rosenfeld M, Segretin MS, et

- al. Far transfer to language and math of a short software-based gaming intervention. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014;111:6443–8.
- [38] Miyake A, Friedman NP, Emerson MJ, Witzki AH, Howerter A, Wager TD. The Unity and Diversity of Executive Functions and Their Contributions to Complex “Frontal Lobe” Tasks: A Latent Variable Analysis. *Cogn Psychol* 2000;41:49–100.
- [39] Diamond A. Executive functions. *Annu Rev Psychol* 2013;64:135–68.
- [40] Pietto ML, Giovannetti F, Segretin MS, Belloli LML, Lopez-Rosenfeld M, Goldin AP, et al. Enhancement of inhibitory control in a sample of preschoolers from poor homes after cognitive training in a kindergarten setting: Cognitive and ERP evidence. *Trends in Neuroscience and Education* 2018;13:34–42.
- [41] Goldin AP, Segretin MS, Hermida MJ, Paz L, Lipina SJ, Sigman M. Training Planning and Working Memory in Third Graders. *Mind Brain Educ* 2013;7:136–46.
- [42] Goldin AP, López-Rosenfeld M. Estimulación de procesos cognitivos en poblaciones infantiles. Incorporación de conocimiento neurocientífico para el desarrollo de contenido en plataformas digitales. *Pensar las TIC desde la ciencia cognitiva y la neurociencia*, Gedisa; 2017, p. 121–46.
- [43] Vladisuskas M, Belloli L, Miguel MA, Fernández Slezak D, Sigman M, Goldin API. *Mate Marote: cognitive training to answer open questions* 2016.
- [44] Nin V, Delgado H, Goldin AP, Fernández Slezak D, Belloli L, Carboni A. Executive Functions development in preschoolers from different socioeconomic backgrounds in Uruguay. *Biennial Conference of the International Mind, Brain and Education Society*. Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas n.d.
- [45] Belloli, Laouen Mayal Louan, Martin Dunn Alejandro Miguel, Andrea Paula Goldin and Diego Fernández Slezak. “Mate Marote: a BigData platform for massive scale educational interventions.” (2016), n.d.
- [46] Lopez-Rosenfeld M, Goldin AP, Lipina S, Sigman M, Fernandez Slezak D. *Mate Marote: A flexible automated framework for large-scale educational interventions*. *Comput Educ* 2013;68:307–13.
- [47] Clément ME, Romano LM, Furnari A, Abrahín JM, Marquez F, Coffey P, et al. Incidencia de enfermedad cerebrovascular en adultos: estudio epidemiológico prospectivo basado en población cautiva en Argentina. *Neurología Argentina* 2018;10:8–15.
- [48] Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med* 2004;256:183–94.
- [49] Folstein MF, Susan E, McHugh PR. “Mini-mental state”: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975;12:189–98.
- [50] Hodson R, Keady J. Mild cognitive impairment: a review and nursing implications. *Br J Nurs* 2008;17:368–73.
- [51] Levey A, Lah J, Goldstein F, Steenland K, Bliwise D. Mild cognitive impairment: an opportunity to identify patients at high risk for progression to Alzheimer’s disease. *Clin Ther* 2006;28:991–1001.
- [52] Brooker D, La Fontaine J, Evans S, Bray J, Saad K. Public health guidance to facilitate timely diagnosis of dementia: Alzheimer’s COoperative Valuation in Europe recommendations. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 2014;29:682–93. <https://doi.org/10.1002/gps.4066>.
- [53] Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc* 2005;53:695–9.
- [54] Hughes CP, Berg L, Danziger WL, Coben LA, Martin RL. A new clinical scale for the staging of dementia. *Br J Psychiatry* 1982;140:566–72.
- [55] Reisberg B, Ferris SH, de Leon MJ, Crook T. The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia. *Am J Psychiatry* 1982;139:1136–9.
- [56] Ojeda N, del Pino R, Ibarretxe-Bilbao N, Schretlen D, Peña J. Test de evaluación cognitiva de Montreal: normalización y estandarización de la prueba en población

- española. *Rev Neurol* 2016;63:488–96.
- [57] Yesavage JA, Sheikh JI. 9/Geriatric Depression Scale (GDS). *Clin Gerontol* 1986;5:165–73.
- [58] Rozzini L, Costardi D, Chilovi BV, Franzoni S, Trabucchi M, Padovani A. Efficacy of cognitive rehabilitation in patients with mild cognitive impairment treated with cholinesterase inhibitors. *Int J Geriatr Psychiatry* 2007;22:356–60.
- [59] Capurro N D, Gabrielli N L, Letelier S LM. Importancia de la intención de tratar y el seguimiento en la validez interna de un estudio clínico randomizado. *Rev Méd Chile* 2004;132:1557–60.
- [60] Ago SPRSCARB, Staff, Personnel Research Section, Branch CAR, AGO. The new Army individual test of general mental ability. *Psychological Bulletin* 1944;41:532–8. <https://doi.org/10.1037/h0063394>.
- [61] H. Goodglass, E. Kaplan y S. Weintraub. Ilustraciones, O. Segal. Evaluación de la afasia y de trastornos relacionados. vol. 11. 1996 (2ª Edición).
- [62] Signoret JL. BEM 144: Batterie d'efficiency mnésique 144 1991.
- [63] Amador JA. La Escala de memoria de Wechsler cuarta edición (WMS-IV) 2015.
- [64] Ruff RM, Light RH, Parker SB, Levin HS. The psychological construct of word fluency. *Brain Lang* 1997;57:394–405.
- [65] Torralva T, Roca M, Gleichgerricht E, López P, Manes F. INECO Frontal Screening (IFS): a brief, sensitive, and specific tool to assess executive functions in dementia. *J Int Neuropsychol Soc* 2009;15:777–86.
- [66] Mahoney FI, Barthel DW. FUNCTIONAL EVALUATION: THE BARTHEL INDEX. *Md State Med J* 1965;14:61–5.
- [67] Pfeffer RI, Kurosaki TT, Harrah CH Jr, Chance JM, Filos S. Measurement of functional activities in older adults in the community. *J Gerontol* 1982;37:323–9.
- [68] Buschke H, Kuslansky G, Katz M, Stewart WF, Sliwinski MJ, Eckholdt HM, et al. Screening for dementia with the memory impairment screen. *Neurology* 1999;52:231–8.
- [69] Beal. Test Review: Wechsler, D.(2003, 2004). Wechsler Intelligence Scale for Children, (WISC-IVCDN). Toronto, ON: The Psychological Corporation. *Can J Sch Psychol* n.d.
- [70] Ostrosky-Solís F, Gutiérrez AL. Factores socioculturales en la valoración neuropsicológica. *Rev Argent Cienc Comport* 2012;4:43–50.
- [71] Carobolante L, Ioli P, Rodríguez Rolfi L, Clément ME, Franco J, Pedernera S, et al. Influencia del criterio de estimación del Puntaje Z en la interpretación de tests cognitivos, n.d.
- [72] McDonald JH. Handbook of biological statistics n.d. <http://biostathandbook.com/HandbookBioStatSecond.pdf> (accessed June 27, 2022).
- [73] Cepeda NJ, Vul E, Rohrer D, Wixted JT, Pashler H. Spacing effects in learning: a temporal ridge of optimal retention. *Psychol Sci* 2008;19:1095–102.
- [74] Peelle JE, Troiani V, Wingfield A, Grossman M. Neural processing during older adults' comprehension of spoken sentences: age differences in resource allocation and connectivity. *Cereb Cortex* 2010;20:773–82.
- [75] Wingfield A, Grossman M. Language and the aging brain: patterns of neural compensation revealed by functional brain imaging. *J Neurophysiol* 2006;96:2830–9.
- [76] Higby E, Cahana-Amitay D, Vogel-Eyny A, Spiro A 3rd, Albert ML, Obler LK. The Role of Executive Functions in Object- and Action-Naming among Older Adults. *Exp Aging Res* 2019;45:306–30.
- [77] Siegle GJ, Thompson W, Carter CS, Steinhauer SR, Thase ME. Increased amygdala and decreased dorsolateral prefrontal BOLD responses in unipolar depression: related and independent features. *Biol Psychiatry* 2007;61:198–209.
- [78] Erk S, Mikschl A, Stier S, Ciaramidaro A, Gapp V, Weber B, et al. Acute and sustained effects of cognitive emotion regulation in major depression. *J Neurosci* 2010;30:15726–34.
- [79] Fales CL, Barch DM, Rundle MM, Mintun MA, Mathews J, Snyder AZ, et al.

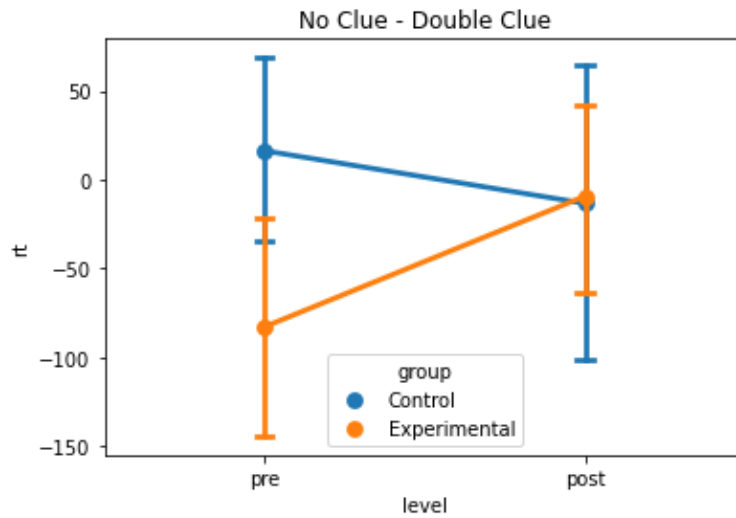
- Antidepressant treatment normalizes hypoactivity in dorsolateral prefrontal cortex during emotional interference processing in major depression. *J Affect Disord* 2009;112:206–11.
- [80] Motter JN, Pimontel MA, Rindskopf D, Devanand DP, Doraiswamy PM, Sneed JR. Computerized cognitive training and functional recovery in major depressive disorder: A meta-analysis. *J Affect Disord* 2016;189:184–91.

Anexo 1. Análisis de los juegos de evaluación computarizados en T0 y T1.

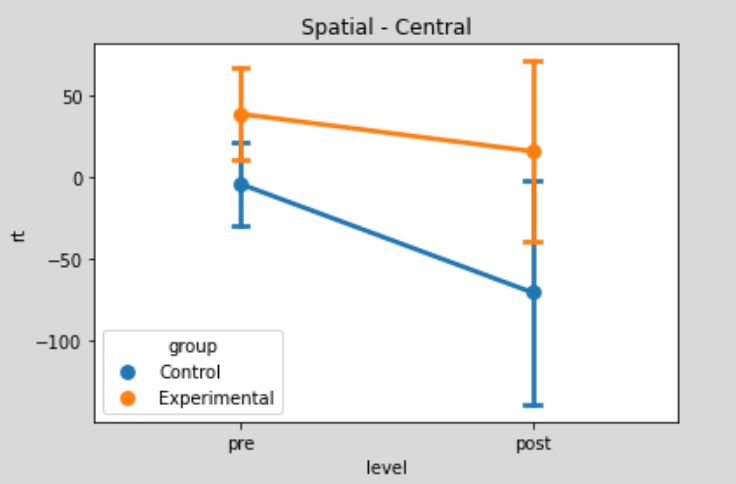
| Juego | Parámetro analizado | CTRL VS EXP PRE TEST (anova O MWu) | PRE VS POST |
|--------|---------------------------------|---|---|
| CORSI | SPAN | ANOVA p=0.82 | WILCOXON Control p=0.9141 Experimental p=0.414 |
| | RT promedio | ANOVA p=0.095 | |
| | Score | ANOVA p=0.085 | ANOV interacción p= 0.337 |
| TONI | Nivel máximo alcanzado | ANOVA p=0.55 | WILCOXON Experimental p=0.5 Control p=0.064 |
| | RT promedio | MWU pvalue=0.361 | WILCOXON Experimental: p=0.43 Control p=0.69 |
| TOL | Nivel máximo alcanzado | MWU p=0.135 | WILCOXON Experimental: p=0.179 Control p=0.705 |
| | RT promedio | MWU p=0.700 | WILCOXON Experimental: p=0.031 Control p=0.425 |
| | RT por dificultad | | REGRESIÓN LINEAL Control <ul style="list-style-type: none"> • dificultad p=0.000012 • nivel: p=0.235 Experimental <ul style="list-style-type: none"> • dificultad p=0.045 • nivel p=0.0102 |
| Stroop | Inhibición -promedio de ganadas | MWU Congruentes p=0.823 Incongruentes P=0.697 | WILCOXON Control Congruentes: p=0.340 p=0.0373 Experimental: Congruentes: p=0.892 Incongruentes p=0.0741 |
| | Inhibición - promedio de missed | MWU Congruentes: p=0.910 | WILCOXON Control Congruentes: p=0.397 |

| | | | |
|-----|--------------------------------------|---|---|
| | | <u>Incongruentes:</u> p=0.782 | Incongruentes: p=0.091 <u>Experimental</u> Congruentes: p=0.890 Incongruentes p=0.067 |
| | Inhibición - tiempos de respuesta | MWU Congruentes: p=0.492 Incongruentes: p=0.313 | Ttest <u>Control</u> Congruentes: p=0.063 Incongruentes p=0.771 <u>Experimental:</u> Congruentes: p=0.636 Incongruentes p=0.072 |
| | Flexibilidad - promedio de ganadas | ANOVA p= 0.686 | Ttest <u>Control</u> Congruentes: p=0.116 Incongruentes: p=0.093 <u>Experimental:</u> Congruentes: p=1.0 Incongruentes: p=0.498 |
| | Flexibilidad - tiempos de respuesta | ANOVA p= 0.860 | ANOVA <u>Control</u> interacción p=0.966 <u>Experimental:</u> interacción p=0.854 |
| ANT | Red ejecutiva - promedio de ganadas | ANOVA p= 0.970 | WILCOXON Control: Congruentes: p=0.578 Incongruentes: p=0.468 ANOVA Experimental interacción p=0.846 |
| | Red ejecutiva - promedio de missed | MWU Congruente: p=0.415 Incongruente: p=0.222 | WILCOXON Control: Congruentes: p=0.578 Incongruentes: p=0.468 ANOVA Experimental interacción p=0.780 |
| | Red ejecutiva - tiempos de respuesta | ANOVA p= 0.784 | ANOVA <u>Control</u> interacción p=0.792 <u>Experimental:</u> |

| | | | interacción p=0.661 | | | | | | | | | |
|--------------------------------------|---|--|---------------------|-------|-----|------|---------|-----|------|--------------|-----|------|
| | <p style="text-align: center;">incongruent-congruent</p> <table border="1"> <caption>Data from the 'incongruent-congruent' graph</caption> <thead> <tr> <th>Group</th> <th>pre</th> <th>post</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Control</td> <td>~75</td> <td>~105</td> </tr> <tr> <td>Experimental</td> <td>~35</td> <td>~100</td> </tr> </tbody> </table> | | | Group | pre | post | Control | ~75 | ~105 | Experimental | ~35 | ~100 |
| Group | pre | post | | | | | | | | | | |
| Control | ~75 | ~105 | | | | | | | | | | |
| Experimental | ~35 | ~100 | | | | | | | | | | |
| Red de alerta - promedio de ganadas | MWU Doble clave: p=0.925 Sin clave: p=0.780 | ANOVA <u>Control</u> interacción p=0.828 <u>Experimental:</u> interacción p=0.840 | | | | | | | | | | |
| Red de alerta - promedio de missed | MWU Doble clave: p=0.926 Sin clave: p=1.0 | WILCOXON <u>Control</u> Doble clave: p=0.820 Sin clave: p=1.0 <u>Experimental:</u> Doble clave: p=0.5 Sin clave: p=1.0 | | | | | | | | | | |
| Red de alerta - tiempos de respuesta | ANOVA p= 0.586 | ANOVA <u>Control</u> interacción p=0.877 <u>Experimental:</u> interacción p=0.753 | | | | | | | | | | |



| | | |
|---|--|---|
| Red de orientación - promedio de ganadas | MWU Clave espacial: p=0.254 Clave central: p=0.231 | ANOVA <u>Control</u> interacción p=0.786 <u>Experimental</u> : interacción p=0.771 |
| Red de orientación - promedio de missed | MWU Clave espacial: p=0.203 Clave central: p=0.479 | WILCOXON <u>Control</u> : Clave espacial: p=0.248 Clave central: p=0.723 <u>Experimental</u> : Clave espacial: p=0.261 Clave central: p=1.0 |
| Red de orientación - tiempos de respuesta | ANOVA p= 0.795 | ANOVA <u>Control</u> interacción p=0.609 <u>Experimental</u> : interacción p=0.902 |



EVALUACIÓN DE UN PROGRAMA DE JUEGOS COMPUTARIZADOS PARA LA ESTIMULACIÓN COGNITIVA Y LA PREVENCIÓN DE DEMENCIA EN PACIENTES CON DETERIORO COGNITIVO LEVE

Ensayo Clínico randomizado, doble ciego.
Hospital Privado de Comunidad. Mar del Plata

Registro RENIS:

Número: NO-2020-18067054-GDEBA-DPEGSFFMSALGP

Referencia: Estudio observacional Exp 2919/2216/20

ÍNDICE

| | |
|--|-------------------------------|
| 1. RECURSOS | 51 |
| 1.1 Recursos humanos | 51 |
| 1.1.2 Vías de comunicación entre los miembros del equipo | 53 |
| 1.1.3 Entrenamiento y certificaciones | 53 |
| 1.2 Recursos físicos | 53 |
| 1.3 Recursos materiales | 54 |
| 1.4 Recursos económicos | 54 |
| 2. CRONOGRAMA DEL ESTUDIO | 54 |
| 3.4 Duración del reclutamiento, objetivo. | 57 |
| 3.5 Seguimiento de los participantes | 57 |
| 4. CONSENTIMIENTO INFORMADO | 58 |
| 5. RANDOMIZACIÓN | 58 |
| 7. INTERVENCIÓN | 58 |
| 7.1 Indicaciones iniciales de uso de la plataforma | 59 |
| 8. PILOTO | 59 |
| 9.3 Agenda de visitas | 59 |
| 9.4. SEGUIMIENTO Y ADHERENCIA | 59 |
| 12. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES | 60 |
| 12.1 Variables de exposición: | 60 |
| Estimulación cognitiva computarizada | 60 |
| 13. CIRCUITO DE CALIDAD | 64 |
| 14. ANEXO 1 | ¡Error! Marcador no definido. |
| 15. BIBLIOGRAFÍA | 16 |

1. RECURSOS

1.1 Recursos humanos

| Rol | Funciones y responsabilidades | Requerimientos | Hs/ sem/ persona |
|-----|-------------------------------|----------------|---------------------|
|-----|-------------------------------|----------------|---------------------|

| Inv. principales: | | | |
|--|--|--|---------------|
| Emilia Clément y Pablo Ioli | <p>Confección y cumplimiento del protocolo</p> <p>Responsable de presentación ante organismos: CIREI, becas, subsidios, etc.</p> <p>Cumplimiento de los requisitos establecidos en las GCP</p> <p>Garantizar la protección de los derechos, la seguridad y el bienestar del participante.</p> <p>Conducir y supervisar el estudio.</p> <p>Realización de evaluaciones cognitivas</p> <p>Confirmación de elegibilidad del participante.</p> <p>Toma de consentimiento informado.</p> <p>Seguimiento de participantes.</p> <p>Entrenamientos y control de sub-investigadores.</p> <p>Análisis estadístico de los datos y presentación de resultados.</p> | <p>Conocimientos en investigación clínica.</p> <p>Entrenamiento en Buenas Prácticas Clínicas.</p> <p>Entrenamiento en toma de consentimiento informado</p> <p>Experiencia en reclutamiento de pacientes para ensayos clínicos.</p> <p>Manejo de software estadísticos.</p> | 15 Hs |
| Inv. principales: Andrea Goldin | <p>Confección y cumplimiento del protocolo</p> <p>Responsable de presentación ante organismos: CIREI, becas, subsidios, etc.</p> <p>Cumplimiento de los requisitos establecidos en las GCP</p> <p>Entrenamientos y control de sub-investigadores.</p> <p>Presentación de resultados.</p> | <p>Conocimientos en investigación clínica.</p> <p>Entrenamiento en Buenas Prácticas Clínicas.</p> | 10 hs |
| Sub investigadores: | | | |
| Terapistas ocupacionales y neuropsicóloga (Lic Franco, Pedernera y Sanjurjo) | <p>Realizan evaluaciones cognitivas pre y post intervención. Cumplimiento de los requisitos establecidos en las GCP</p> | <p>Entrenamiento en Buenas Prácticas Clínicas</p> <p>Entrenamiento en evaluaciones neurocognitivas.</p> | 5 Hs cada una |
| Residentes de neurología (Dras Sica Holgado) | <p>Cumplimiento de los requisitos establecidos en las GCP</p> <p>Randomización e indicaciones iniciales según grupo asignado.</p> | <p>Entrenamiento en Buenas Prácticas Clínicas y en el proceso de randomización.</p> | 3Hs |
| Secretaria | Soporte administrativo | | 20 Hs |
| Programadores Diego Fernández Slezak, Daniela Macario, Martín Miguel. | <p>Coordinación del diseño y programación de la plataforma.</p> <p>Mantenimiento de la plataforma.</p> | <p>Conocimientos en investigación.</p> | |
| Bióloga, becaria doctoral: Melina Vladisauskas | Análisis de datos. | | |
| Tesista de licenciatura en de psicología: Fernanda Peloso | <p>Seguimiento telefónico de los participantes y detección de criterios de salida del protocolo. Control de cumplimiento de sesiones de juego. Cuestionario y entrevista semiestructurada telefónica semanal.</p> | | |

1.1.2 Vías de comunicación entre los miembros del equipo

Antes de comenzar el protocolo:

Este trabajo involucra a dos grupos de investigación de distintos establecimientos, por un lado al equipo de la Unidad Neurocognitiva del Hospital Privado de Comunidad (HPC), en Mar del Plata; y por otro al Laboratorio de Neurociencias de la Universidad de Di Tella con investigadores del CONICET, ubicado en CABA. Dos investigadores/as principales pertenecen al primer grupo y una al segundo grupo. Antes de dar inicio al protocolo se realizaron varias reuniones tanto entre los investigadores principales de cada grupo como reuniones dentro de cada grupo. Se pautarán dos reuniones internas de grupo antes de comenzar el protocolo. En la actualidad, cada miembro del equipo tiene su rol asignado e incluso documentación con instrucciones.

Al comenzar el protocolo:

Se pautarán más reuniones de equipo según sea necesario. Los tres investigadores principales mantendrán comunicación permanente con mensajería, email y reuniones virtuales según la necesidad.

En el equipo de la Unidad Neurocognitiva se realizará una reunión grupal semanal de una hora, los días lunes a las 15.00hs.

Todo el equipo de investigación de la unidad deberá participar de la reunión y estas tendrán como objetivo exponer dificultades, dudas, novedades y estrategias de mejora en todos los procesos que se requieran. La secretaria confeccionará y mandará mail con copia a todos los integrantes del equipo de la minuta de las reuniones.

1.1.3 Entrenamiento y certificaciones

Todos los investigadores principales deberán tener certificación de entrenamiento en normas de Buena Práctica Clínica* y toma del consentimiento informado. Ellos serán los encargados de realizar el entrenamiento específico de los sub-investigadores en las diferentes actividades. Se realizarán para esto talleres coordinados por los investigadores principales bajo la modalidad “role play”, donde uno de los participantes pertenecerá al equipo de investigación y otro jugará el rol de sujeto de estudio. Actividades de los talleres:

1. Registro en la base primaria.
2. Manejo del dato y bases de datos.
3. Seguimiento del paciente incluido, entrevistas semiestructuradas telefónicas.
4. Proceso de randomización
5. Indicaciones iniciales de uso de la plataforma a cada participante.
6. Detección de criterios de salida del estudio

*realización del Curso de Buenas Prácticas Clínicas que ofrece de manera gratuita el HPC, modalidad online.

1.2 Recursos físicos

Todas las evaluaciones cognitivas y encuentros que requieran la presencia del participante se realizarán en los consultorios médicos de la Unidad Neurocognitiva del HPC, cede de la Av. Tejedor, Mar del Plata, Prov de Buenos Aires. Las entrevistas semanales, indicaciones iniciales y randomización serán realizadas de manera remota (telefónica) dado la pandemia actual y de acuerdo a lo explicitado el Plan de mitigación de COVID-19 autorizado por el comité de ética del hospital. El equipo de la Universidad de Di Tella actualmente realiza las tareas de programación y mantenimiento de la plataforma en los domicilios de cada investigador (trabajo remoto).

1.3 Recursos materiales

Tanto para la evaluación cognitiva de los pacientes como para el registro en base de datos primaria se utilizarán las computadoras que se encuentran disponibles en los consultorios de la Unidad Neurocognitiva del hospital. Para asegurar un almacenamiento seguro de los datos ante una eventual rotura, robo o pérdida de la computadora, todos los datos serán resguardados en la red hospitalaria con acceso únicamente para el equipo de investigación. También se utilizarán otros materiales que se detallan en el anexo como “presupuesto”.

1.4 Recursos económicos

Tal como se detalla en el anexo I, los gastos extra de la institución calculados para este proyecto son aproximadamente \$1.414.000. Para afrontar estos gastos se presentó el proyecto a varios subsidios:

- convocatoria noviembre 2019 para Proyectos de Investigación Científica y Tecnológica (PICT) de la Agencia Nacional de Promoción Científica y Tecnológica (ANPCyT), a través del Fondo para la Investigación Científica y Tecnológica (FONCyT). El proyecto pasó a segunda instancia de evaluación, luego no ganó el subsidio.
- convocatoria de “Beca Estímulo a la investigación en Medicina” de la Fundación Florencio Florini. El proyecto no ganó este subsidio
- Concurso de proyectos de investigación e intervención comunitaria en la post pandemia “COVID-19 y vulnerabilidad social” de la Fundación Bunge y Born. El proyecto pasó a la segunda etapa de evaluación. El proyecto ganó este concurso, con lo cual se pudo gestionar todos los gastos de esta investigación.

2. CRONOGRAMA DEL ESTUDIO

Flujograma:

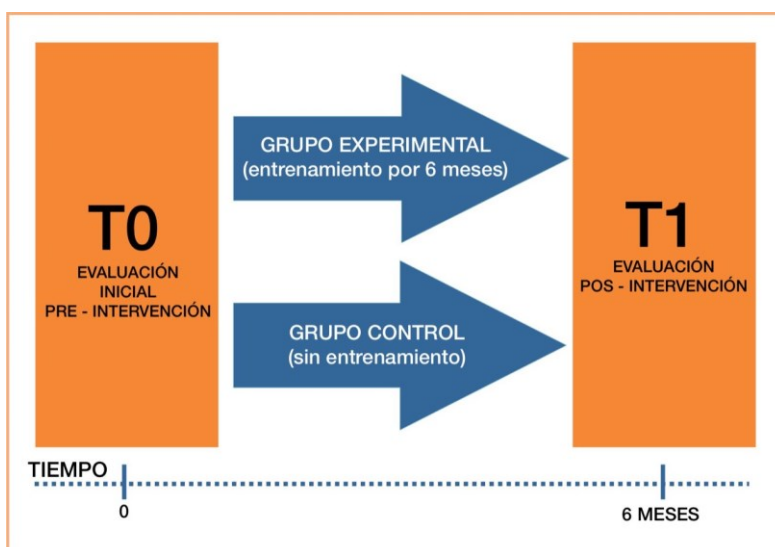


Figura 1. Curso temporal de la investigación. Luego de la evaluación inicial de pacientes se determina el reclutamiento y división ciega en grupos. Se evaluará al grupo control y al entrenado en dos oportunidades: antes de comenzar en entrenamiento (T0) y luego de terminar el entrenamiento (T1). El grupo entrenado tendrá además una capacitación presencial de uso de la plataforma.

LÍNEA DE TIEMPO PARA LA IMPLEMENTACIÓN DEL PROTOCOLO EN SITUACIÓN REAL

Antes de comenzar intervención:

| Eventos en orden cronológico | Responsables |
|---|---------------------|
| 1- Paciente realiza evaluación y CUMPLE CRITERIOS DE SELECCIÓN | Clément, Ioli |
| 2- Se le da información sobre el protocolo y si está interesado, hoja de información al paciente | Clément, Ioli |
| 3- Firma consentimiento informado (en ese momento o en diferido). Tener en cuenta: Primeros 5 c/ monitor fedatario, y luego 2 cada 8. <ul style="list-style-type: none">● Se escribe en la HC el procedimiento de toma del CI.● Se escribe el Código del paciente en la HC. | Clément |
| 4- Randomización e indicaciones iniciales telefónicas. <ul style="list-style-type: none">● Se lo randomiza en alguna de las dos ramas, estratificado por nivel de instrucción (>12 años o <a 12 años).● Se escribe en la planilla de Excel el grupo asignado, datos filiatorios y código del paciente.● Se les hace el usuario en la plataforma Mate Marote● Se los coloca en grupo 1 EMI PRETEST● Se le dan indicaciones telefónicas sobre ingreso a la plataforma, logueo, cantidad de sesiones, etc.● Se le indica qué día empezar a jugar y le da aviso a Peloso. | Sica, Holgado |
| 5- Llenado de planillas de datos y reporte de eventos adversos, internaciones, etc. | Clément |
| 6- Comunicación telefónica dentro de la semana. <ul style="list-style-type: none">● Encuestas sobre actividades realizadas.● Se chequea que haya jugado y que no haya problemas de accesibilidad. | Peloso |

Luego de comenzar intervención:

| Control | responsables |
|--|----------------|
| <ul style="list-style-type: none"> Juegan 4 sesiones separadas de un día cada una. A la semana son contactados para entrevista telefónica y luego cada viernes. Se controla flujo de juego y ver que cumplan las sesiones. Reporta si eventos adversos o pérdidas de seguimiento a Sica y Holgado) | Peloso |
| Traspaso de eventos adversos o pérdidas de seguimiento a planilla de seguimiento de datos. | Sica y Holgado |
| <ul style="list-style-type: none"> Contacto a los 6 meses para hacer RE-evaluación. | Clément |
| Experimental | |
| <ul style="list-style-type: none"> Juegan 4 sesiones separadas de un día. A la semana son contactados para entrevista telefónica y luego cada viernes. Reporta si eventos adversos o pérdidas de seguimiento a Sica y Holgado) | Peloso |
| <ul style="list-style-type: none"> Chequear flujo de juego y CAMBIARLOS a Gameflow “ 2 Emi” luego de que pase las primeras 4 sesiones. Le avisa a Peloso que los pasó de Gameflow y Peloso rompe el ciego | Vladisauskas |
| Traspaso de eventos adversos o pérdidas de seguimiento a planilla de seguimiento de datos. | Sica y Holgado |
| <ul style="list-style-type: none"> Contacto a los 6 meses para hacer RE evaluación. | Clément |

Cronograma de tareas:

| Tareas | Fecha de Inicio | Fecha de Finalización | Duración (en meses) |
|--|-----------------|-----------------------|---------------------|
| Puesta a punto de todos los protocolos y herramientas en la Unidad Neurocognitiva | 1/11/2020 | 30/11/2020 | 1 |
| Evaluación cognitiva pre-intervención, selección y reclutamiento de pacientes. Firma del consentimiento informado y capacitación inicial a los participantes. | 1/12/2020 | 1/06/2021 | 6 |
| Desarrollo de la intervención (6 meses) | 15/12/2020 | 15/12/2021 | 12 |

| | | | |
|---|------------|------------|---|
| Evaluaciones post intervención (T1) | 15/06/2021 | 30/12/2021 | 6 |
| Análisis estadístico e interpretación de los datos | 15/01/2022 | 15/04/2022 | 3 |
| Escritura del trabajo / presentación de los resultados | 15/04/2022 | 15/10/2022 | 6 |

3. RECLUTAMIENTO

El reclutamiento de participantes se irá haciendo de manera escalonada y será llevado a cabo por los investigadores principales entre los pacientes que acudan a la Unidad Neurocognitiva de manera espontánea o derivada por profesionales del mismo hospital o de otras instituciones tanto de la ciudad de Mar del Plata como de alrededores.

Los investigadores principales, actualmente son ambos los únicos dos neurólogos de la Unidad Neurocognitiva y finalizan todas las evaluaciones cognitivas de los pacientes que allí concurren. Si el paciente cumple con los criterios de inclusión y exclusión al finalizar la evaluación de práctica clínica habitual, estos investigadores brindarán información estandarizada sobre el estudio y se remarcará el respeto por la autonomía y la confidencialidad de los datos. Asimismo se facilitará el mail de contacto con los investigadores principales y el coordinador del comité de ética, para aquellos que deseen participar del estudio.

Dada la pandemia COVID-19, si no se alcanza a completar el número de 60 participantes totales en los 6 primeros meses, se pondrá en marcha un sistema de reclutamiento con carteles y folletos en las instalaciones del Hospital.

Podrán seleccionarse aquellos voluntarios que vivan en Mar del Plata o ciudades vecinas, sin la necesidad de que residan cerca del hospital ya que la intervención es mayoritariamente remota (en domicilio).

3.4 Duración del reclutamiento, objetivo.

Según el cálculo muestral se incluirán un total de 60 pacientes (30 en cada rama), en un periodo de 6 meses, con un objetivo de reclutamiento de 2,5 pacientes por semana. En las reuniones semanales de equipo se evaluará la tasa de reclutamiento y se discutirá estrategias para que la misma sea la adecuada. El periodo de reclutamiento podrá extenderse si no se lograra la cantidad de pacientes mínimos según el cálculo muestral. Para el análisis preliminar se incluirán a los pacientes que hayan finalizado t1 en noviembre de 2021.

3.5 Seguimiento de los participantes

Se establecerán las siguientes estrategias de seguimiento durante todo el período de estudio, para evitar pérdidas de pacientes que puedan afectar los resultados:

- Explicación minuciosa de las instrucciones de acceso y uso de la plataforma, así como la importancia de la intervención en estudio.
- Aclaraciones y recordatorios de la evaluación post-intervención.
- Información de contacto exhaustiva del participante, incluyendo dirección, teléfono particular, teléfono celular, mail, teléfono de contacto de familiar o amigo cercano. Registro en historia clínica de estos datos.
- El uso de recordatorios de visita apropiados y oportunos a cargo de la secretaria, con llamados telefónicos y envío de mails 48 horas antes de la visita agendada.
- Uno de los sub-investigadores está específicamente abocado a la realización de llamados telefónicos semanales para hacer registro de actividades mediante entrevista semiestructurada y además chequear adherencia a las sesiones de juego programadas.

De haber salteado alguna sesión, este contacto oportuno permite que se “recupere” esa sesión de entrenamiento en esa misma semana de ser posible.

4. CONSENTIMIENTO INFORMADO

El consentimiento informado se realizará de manera escrita, en la última visita (práctica médica habitual), tal como se estableció en el Plan de mitigación COVID19, con el fin de que el paciente no deba concurrir al hospital y así minimizar el riesgo epidemiológico. Durante la toma del mismo, el investigador principal evacuará todas las dudas del potencial participante, asegurándose de que haya comprendido que la participación en el estudio es voluntaria, los datos son personales y confidenciales y que podrá retirarse del estudio cuando lo desee sin que esto modifique la relación médico-paciente. Se hará hincapié en el seguimiento, que incluye llamados semanales y reevaluación cognitiva a los 6 meses. Se les brindará un teléfono y mail de contacto de los investigadores principales y del Comité de Ética del HPC para consultas. Quedará registro en la historia clínica y se archivarán los consentimientos informados con los documentos esenciales de la investigación.

5. RANDOMIZACIÓN

Se realizó una asignación aleatoria a grupo experimental o control, en bloques de tamaño variable. Los bloques fueron estratificados teniendo en cuenta el nivel de educación. La secuencia de asignación fue realizada por los investigadores que no son ciegos, utilizando el programa Access de Microsoft Office.

6. CIEGO

Todos los investigadores que evalúan y realizan seguimiento de los pacientes, son ciegos a la asignación de los grupos de investigación. Los dos sub-investigadores que realizan la randomización no serán ciegos a la asignación de los grupos. La asignación de cada participante se guardará en sobres sellados, que sólo podrán abrirse en caso de extrema necesidad (ruptura del ciego).

7. INTERVENCIÓN

Los participantes serán aleatorizados 1:1 a una de las dos ramas del estudio:

- grupo experimental: realizará el entrenamiento cognitivo computarizado (ECC) de manera individual, en la plataforma Mate Marote. El periodo inicial consiste en 3 meses de sesiones con una frecuencia de tres veces por semana (primeras 36 sesiones), seguido por otro periodo de 3 meses en los que la frecuencia de juego disminuirá a 2 veces por semana (segundas 24 sesiones). Todas las sesiones tendrán una duración de 30 minutos.
- Grupo control pasivo: A este grupo no se le prescribirá ningún tipo de juego computarizado. Estos pacientes mantendrán un cegamiento parcial. Es decir que si bien los sujetos de esta rama no mantendrán una intervención semanal, no conocerán la existencia del “grupo entrenado”, y por lo tanto no podrán estimar el impacto de otro esquema de intervención en el eventual efecto de estimulación.

Independientemente del grupo al que sean asignados, en la consulta todos los pacientes recibirán las indicaciones médicas habituales.

7.1 Indicaciones iniciales de uso de la plataforma

Se otorgarán indicaciones telefónicas al paciente luego de la randomización. En ese momento se le darán indicaciones precisas sobre método de ingreso a la plataforma, problemas que pudieran surgir, frecuencia en la que tiene que jugar y duración de cada sesión.

Además, en ambos grupos, se le dará al paciente un cuadernillo impreso con las indicaciones detalladas y también se le enviará esta información vía telefónica y vía mail. .

Se le explicará al participante que deberá comunicarse con el investigador principal en caso de alguna duda o inconveniente en el acceso a la plataforma.

8. PILOTO

En febrero de 2020 se inició un estudio piloto previo al inicio del estudio. En este estudio participaron 11 adultos mayores voluntarios que no tenían deterioro cognitivo. Se evaluó la factibilidad de uso de la plataforma en adultos mayores, y se detectaron potenciales dificultades. Se logró identificar algunos puntos claves en los que se hicieron ajustes y mejoras.

9. EVALUACIÓN COGNITIVA

La evaluación del participante será realizada en la Unidad Neurocognitiva del HPC de lunes a viernes, entre las 8 y las 16 horas, con turno asignado previamente.

Todos los pacientes deberán tener una evaluación cognitiva estandarizada para poder ingresar al estudio. Esta evaluación permite la selección de estos pacientes y consta de:

a- revisión de historia clínica digital y entrevista al paciente y al familiar o acompañante.

c- registro de antecedentes personales, escolaridad, actividad física y medicación habitual.

d- Batería para evaluación neuropsicológica compuesta por los siguientes tests: MoCA [53], TMT A y B [60], Test de Boston [61], Test de Signoret [62], test de fluencia verbal Fonológica y Semántica [64] e Ineco Frontal Screening [65].

e- Evaluación de Depresión (versión corta de la “Geriatric Depression Scale”) [57].

f- Evaluación de funcionalidad: escalas de BARTHEL para actividades de la vida diaria [66] y FAQ para actividades instrumentales de la vida diaria [67].

g- Funcionamiento cognitivo global: GDS (global deterioration scale), CDR (Clinical Dementia Rating) [54,55].

9.3 Agenda de visitas

Las visitas necesarias (únicamente a los 6 meses de la intervención) se programarán mediante una turnera en donde están cargados los datos administrativos de los participantes, la fecha de incorporación al estudio y fechas estimadas de visita. Los horarios estipulados para las visitas de seguimiento son: de lunes a viernes, de 8 a 16 horas. Asimismo la secretaria le recordará al participante por mail y por teléfono que debe concurrir a la visita de seguimiento. En los llamados telefónicos semanales se recordará también al paciente la fecha en la que debe concurrir a la reevaluación.

9.4. SEGUIMIENTO Y ADHERENCIA

Los investigadores principales seguirán a los participantes desde su inclusión en el estudio hasta la finalización del mismo, a los 6 meses (llamados semanales y luego evaluación a los 6 meses). La adherencia se evaluará todas las semanas mediante el llamado telefónico con el

control de las sesiones en las que el paciente jugó esa semana (registrado en el mismo software). Se dejará registro de todo lo valorado. También se evaluará adherencia a los control finales presencial.

10. MONITOREO DE SEGURIDAD Y REPORTE DE EVENTOS ADVERSOS

Los sub-investigadores que hacen seguimiento de los pacientes son los responsables del monitoreo cercano y continuo de posibles efectos adversos. Tanto estos eventos como los posibles inconvenientes en el acceso a la plataforma se registran en las planillas de seguimiento. Al no ser una intervención con potencial peligro, no se cuenta con un formulario de reporte de eventos adversos sino que los posibles eventos relevantes (ejemplo: muerte, internación) se registrarán en planillas de seguimiento y se notificará debidamente al investigador principal.

11. TERMINACIÓN PRECOZ

No se realizará un análisis interino dado el tamaño de la muestra. Los pacientes que cumplan con los criterios de retirada del estudio se considerarán para el análisis según intención de tratar, al igual que aquellos con pérdida de seguimiento.

12. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

12.1 Variables de exposición:

| | |
|---|---|
| Estimulación cognitiva computarizada | Nombre: ECC. Tipo de variable: independiente, predictora. Indica presencia o ausencia de estimulación cognitiva en plataforma computarizada. Valores posibles: EXP/CTRL. Características: Variable categórica y dicotómica. Se considerarán dos grupos de 30 participantes cada uno: <ul style="list-style-type: none"> • ECC EXP paciente del grupo experimental que realizó las sesiones de estimulación cognitiva computarizada por 6 meses. • ECC CTRL: paciente del grupo control, solo sesiones computarizadas de evaluación pre y post test. |
| Edad en años | Nombre: edad. Variable independiente. Rango: número desde 65 a 99. Números positivos Características: Variable cuantitativa discreta. Se calculará como cantidad de años (en número entero) desde el nacimiento hasta el momento de ingresar al estudio. |
| Ocupación | Nombre: ocupacion. Valores posibles: jubilado / trabaja actualmente Características: Variable cualitativa dicotómica. Se registra la ocupación actual del paciente. |
| Sexo | Nombre: sexo. Valores posibles: 0 (femenino), 1 (masculino), 2 (otro) Características: variable cualitativa nominal. Se registrará según entrevista al estudio. |

| | |
|--|--|
| Escolaridad alcanzada | <p>Nombre: escolaridad</p> <p>Valores posibles: PI (primaria incompleta), PC (primaria completa), SI (secundaria incompleta), SC (secundaria completa), UI (Universitario incompleto), UC (universitario completo), TI (terciario incompleto), TC (terciario incompleto).</p> <p>Características: variable cualitativa ordinal.</p> <p>Se considerará la categoría según la entrevista con el paciente como el máximo nivel de escolaridad alcanzado y completado.</p> |
| Cantidad de años de educación alcanzada | <p>Nombre: años_educación</p> <p>Rango: del 0 al 24. Números positivos</p> <p>Características: Variable cuantitativa discreta. Se calculará como cantidad de años (en número entero) de educación formal completados hasta el momento de ingresar al estudio.</p> |
| Estado civil | <p>Nombre: estado_civil</p> <p>Valores posibles: S (soltero), C (casado), V (viudo), D (divorciado), C (conviven)</p> <p>Características: variable cualitativa nominal.</p> <p>Se registrará según entrevista el estado civil al ingresar al estudio.</p> |
| Antecedentes cardiológicos | <p>Nombre: antec_cardio</p> <p>Tipo de variable: independiente, predictora. Indica presencia o ausencia de antecedentes cardiológicos según los datos recabados en la historia clínica y la entrevista al paciente.</p> <p>Valores posibles: NO/HTA/CI/FA/ICC/Otra.</p> <p>Características: Variable categórica --- 6 categorías</p> |
| Antecedentes de Diabetes | <p>Nombre: antec_dbt</p> <p>Tipo de variable: independiente, predictora. Indica presencia o ausencia de diabetes tipo 1 o tipo 2 según los datos recabados en la historia clínica y la entrevista al paciente.</p> <p>Valores posibles: SI/NO</p> <p>Características: Variable categórica dicotómica</p> |
| Antecedentes de hipotiroidismo | <p>Nombre: hipotiroidismo</p> <p>Tipo de variable: independiente, predictora. Indica presencia o ausencia de hipotiroidismo según los datos recabados en la historia clínica y la entrevista al paciente.</p> <p>Valores posibles: SI/NO</p> <p>Características: Variable categórica dicotómica</p> |
| Antecedentes psiquiátricos. | <p>Nombre: antec_psiq</p> <p>Tipo de variable: independiente, predictora. Indica la presencia o ausencia de enfermedades psiquiátricas según los datos recabados en la historia clínica y la entrevista al paciente.</p> <p>Valores posibles: NO/adicción a sustancias/depresión mayor/depresión menor/trast de ansiedad/psicosis/otra</p> <p>Características: Variable categórica -- 7 categorías</p> |
| Antecedentes neurológicos | <p>Nombre: antec_neurol</p> <p>Tipo de variable: independiente, predictora. Indica la presencia o ausencia de enfermedades neurológicas según los datos recabados en la historia clínica y la entrevista al paciente.</p> |

| | |
|-------------------------------------|--|
| | Valores posibles: NO/ACV/epilepsia/AIT/tumor/otra Características: Variable categórica -- 6 categorías |
| Antecedentes renales | Nombre: antec_renales Tipo de variable: independiente, predictora. Indica la presencia o ausencia de enfermedades renales según los datos recabados en la historia clínica y la entrevista al paciente. Valores posibles: NO/IRC en diálisis/IRC sin diálisis/otra Características: Variable categórica -- 4 categorías |
| Antecedentes oncológicos | Nombre: antec_renales Tipo de variable: independiente, predictora. Indica la presencia o ausencia de enfermedades oncológicas según los datos recabados en la historia clínica y la entrevista al paciente. Valores posibles: NO/SI Características: Variable categórica dicotómica |
| Consumo anticolinesterásicos | Nombre: anticolinesterásicos Tipo de variable: independiente, predictora. Indica si el paciente recibe actualmente medicación de tipo anticolinesterásicos según los datos recabados en la historia clínica y la entrevista al paciente. Ejemplos: donepecilo, rivastigmina, piridostigmina, galantamina. Valores posibles: NO/SI Características: Variable categórica dicotómica |
| Consumo Antagonistas NMDA | Nombre: antagonistas NMDA Tipo de variable: independiente, predictora. Indica si el paciente recibe actualmente medicación de tipo antagonistas de NMDA según los datos recabados en la historia clínica y la entrevista al paciente. Ejemplos: memantina, amantadina y metadona Valores posibles: NO/SI Características: Variable categórica dicotómica |

12.2 Variables de resultado:

| | |
|---|---|
| Puntaje test de MoCA (pre intervención) | Nombre: moca_pre Valores posibles: desde 0 a 30 puntos. Números positivos. Características: Variable cuantitativa discreta. Se evaluará antes del ingreso al estudio como parte de la evaluación neurocognitiva. |
| Puntaje test de MoCA (post intervención) | Nombre: moca_pos Valores posibles: desde 0 a 30. Números positivos Características: Variable cuantitativa discreta Se evaluará en la evaluación neurocognitiva luego de 6 meses de la randomización. |

| | |
|--|--|
| Variación del puntaje en el test MoCA | Nombre: delta_moca Valores posibles: desde 0 a 30. Puede tomar valores positivos o negativos. Características: Variable cuantitativa discreta. Se calculará esta variable como la diferencia entre moca_pre y moca_pos |
| Puntaje escala GDS (pre intervención) | Nombre: gds_pre. Valores posibles: desde 0 a 6 puntos. Números positivos Características: Variable cuantitativa discreta. Se evaluará antes del ingreso al estudio como parte de la evaluación neurocognitiva. |
| Puntaje escala GDS (post intervención) | Nombre: gds_pos. Valores posibles: desde 0 a 6. Números positivos Características: Variable cuantitativa discreta Se evaluará en la evaluación neurocognitiva luego de 6 meses de la randomización. |
| Variación escala GDS | Nombre: delta_gds. Valores posibles: desde 0 a 6 puntos. Puede tomar valores positivos o negativos. Características: Variable cuantitativa discreta. Se calculará esta variable como la diferencia entre gds_pre y gds_pos. |
| Puntaje escala CDR (pre intervención) | Nombre: cdr_pre Valores posibles: desde 0 a 3 puntos. Números positivos Características: Variable cuantitativa discreta Se evaluará antes del ingreso al estudio como parte de la evaluación neurocognitiva. |
| Puntaje escala CDR (post intervención) | Nombre: cdr_pos Valores posibles: desde 0 a 3 puntos. Números positivos Características: Variable cuantitativa discreta Se evaluará en la evaluación neurocognitiva luego de 6 meses de la randomización. |
| Variación escala CDR | Nombre: delta_cdr. Valores posibles: desde 0 a 3 puntos. Puede tomar valores positivos o negativos. Características: Variable cuantitativa discreta. Se calculará esta variable como la diferencia entre cdr_pre y cdr_pos |
| Puntaje escala Geriatric Depression Scale abreviada (pre intervención) | Nombre: ysv_pre Valores posibles: desde 0 a 15 puntos. Números positivos Características: Variable cuantitativa discreta Se evaluará antes del ingreso al estudio como parte de la evaluación neurocognitiva. |
| Puntaje escala Geriatric Depression Scale abreviada (post intervención) | Nombre: cdr_pos Valores posibles: desde 0 a 15 puntos. Números positivos Características: Variable cuantitativa discreta Se evaluará en la evaluación neurocognitiva luego de 6 meses de la randomización. |
| Variación escala Geriatric Depression Scale abreviada | Nombre: delta_ysv. Valores posibles: desde 0 a 3 puntos. Puede tomar valores positivos o negativos. Características: Variable cuantitativa discreta. Se calculará esta variable como la diferencia entre ysv_pre y ysv_pos |
| Puntaje escala BARTHEL (pre intervención) | Nombre: barthel_pre. Valores posibles: desde 0 a 20 puntos. Números positivos. Características: Variable cuantitativa discreta. Se evaluará antes del ingreso al estudio como parte de la evaluación neurocognitiva. |

| | |
|---|--|
| Puntaje escala BARTHEL (post intervención) | Nombre: barthel_pos Valores posibles: desde 0 a 30 puntos. Números positivos Características: Variable cuantitativa discreta Se evaluará en la evaluación neurocognitiva luego de 6 meses de la randomización. |
| Variación escala BARTHEL | Nombre: delta_barthel Valores posibles: desde 0 a 30 puntos. Puede tomar valores positivos o negativos. Características: Variable cuantitativa discreta Se calculará esta variable como la diferencia entre barthel_pre y barthel_pos |
| Puntaje escala FAQ (pre intervención) | Nombre: faq_pre Valores posibles: desde 0 a 30 puntos. Números positivos Características: Variable cuantitativa discreta Se evaluará antes del ingreso al estudio como parte de la evaluación neurocognitiva. |
| Puntaje escala FAQ (post intervención) | Nombre: faq_pos. Valores posibles: desde 0 a 30 puntos. Números positivos Características: Variable cuantitativa discreta. Se evaluará en la evaluación neurocognitiva luego de 6 meses de la randomización. |
| Variación escala FAQ | Nombre: delta_faq. Valores posibles: desde 0 a 3 puntos. Puede tomar valores positivos o negativos. Características: Variable cuantitativa discreta. Se calculará esta variable como la diferencia entre faq_pre y faq_pos |

13. CIRCUITO DE CALIDAD

El equipo de investigación será entrenado durante las reuniones previas al inicio del estudio y además se corregirán inconvenientes en las reuniones semanales de equipo una vez comenzado el protocolo (ver sección 1.1.2). Se evaluará: número de participantes reclutados hasta el momento, dificultades en el llenado de planillas, dificultades en la comunicación telefónica semanal, posibles pérdidas de adherencia a las sesiones de juego y cualquier dificultad o problema que pudiera surgir durante la implementación del protocolo. Se discutirán estrategias de mejora y se realizará feedback a cargo de los investigadores para mantener motivado al equipo de investigación.

Todas las variables serán pre-definidas, estandarizadas y operacionalizadas para este estudio. Las planillas de seguimiento y recolección de datos fueron diseñadas por un investigador principal en concordancia con la operacionalización de variables. El reclutamiento de los participantes se realizará mediante múltiples estrategias de búsqueda con el objetivo de minimizar el sesgo de selección. Los pacientes potencialmente elegibles serán evaluados por el investigador principal, quien conoce en detalle los criterios de inclusión y exclusión del estudio.

Los formularios de la entrevista semiestructurada telefónica semanal serán completados en tiempo real. Para evitar errores y variables vacías en el cargado de los datos se construye una base con restricciones en los campos de ingreso. Los campos considerados vitales para el objetivo del estudio, tendrán que ser completados de forma obligatoria para poder finalizar la carga de datos.

En todos los procesos anteriores se mantendrá la confidencialidad de los datos a través del acceso a los mismos por el investigador principal y recolectores de datos. Se protegen los datos según la ley de protección de datos personales (Ley 25.326).

Todo lo descrito anteriormente será documentado en cada uno de sus pasos por el investigador principal. Se reporta los responsables, problemas detectados, la solución, la

fecha y las eventuales versiones modificadas.

14. ANEXO 2.b

Presupuesto año 2020.

| Rubro | Descripción | Monto aproximado |
|-----------------------------------|--|---------------------|
| Insumos | Librería, materiales consumibles para investigaciones, papelería. Cuadernillos impresos para pacientes. Dispositivos de soporte para el almacenamiento de datos y mouses y teclados externos para las notebooks. Materiales consumibles para tests de evaluación cognitiva | 370.000 |
| Servicios técnicos especializados | Digitalización de datos, mantenimiento de la plataforma de juegos y de la historia clínica electrónica. Arreglos de programación y diseño del sitio. Colaboradores con la carga y obtención de datos | 380.000 |
| Viajes y viáticos | Viajes a reuniones de equipo y programas de capacitación. Gastos para la inscripción a congresos y a otras reuniones científicas y para la realización de trabajos de campo. | 300.000 |
| Equipamiento | Una computadora de escritorio y tres notebook para registro y procesamiento de datos y para capacitaciones y entrenamiento presencial. Una impresora. Mesa, sillas y pizarras móviles para talleres de capacitación de los participantes | 359.000 |
| | | total: 1.414.000 |