

# Rehabilitación neuropsicológica en personas con cáncer pediátrico

Neuropsychological rehabilitation in people  
with paediatric cancer

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias  
SESCS

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



MINISTERIO  
DE SANIDAD



RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN  
de Tecnologías y Prácticas Sanitarias (REDAE)



Gobierno  
de Canarias



# Rehabilitación neuropsicológica en personas con cáncer pediátrico

Neuropsychological rehabilitation in people  
with paediatric cancer

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias  
SESCS

**INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN**



MINISTERIO  
DE SANIDAD



RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN  
DE TECNOLOGÍAS Y PRESTACIONES DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD



Gobierno  
de Canarias

RIVERO SANTANA A.

Rehabilitación neuropsicológica en personas con cáncer pediátrico / A. Rivero Santana et al. – Madrid: Ministerio de Sanidad. Santa Cruz de Tenerife: Servicio Canario de la Salud. – 220 p.; 24 cm. – (Colección: Informes, estudios e investigación / Ministerio de Sanidad) (Serie: Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias / SESCS)

NIPO: 133-23-069-9

1. Cáncer pediátrico
2. Efectos adversos
3. Déficit neurocognitivo
4. Rehabilitación neuropsicológica

I. Canarias. Servicio Canario de la Salud    II. España. Ministerio de Sanidad

El Servicio de Evaluación de la Dirección del Servicio Canario de la Salud asume la responsabilidad exclusiva de la forma y el contenido final de este informe. Las manifestaciones y conclusiones de este informe son las del Servicio de Evaluación y no las de sus revisores externos.

Edita: Ministerio de Sanidad. Servicio Canario de la Salud

Este documento ha sido realizado por el Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud en el marco de la financiación del Ministerio de Sanidad para el desarrollo de las actividades del Plan anual de Trabajo de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS, aprobado en el Pleno del Consejo Interterritorial del SNS el 15 de junio de 2022

Para citar este informe:

Rivero Santana A, Perestelo-Pérez L, Álvarez-Pérez Y, Duarte-Díaz A, Guirado-Fuentes C, Linertová R, Torres-Castaño A, Abt-Sacks A, Ramos-García V, Toledo-Chávarri A, González-Pacheco H, Cazaña-Pérez V, Santos-Álvarez A, García-Bello MA, León-Salas B, Infante-Ventura D, de Pascual Medina AM, Serrano-Pérez P, Nieto-Barco MA, Hernández-Expósito S, Gómez-Sirvent J, Rodríguez Fernández-Oliva CR, Carmona-Rodríguez M, Rodríguez-Rodríguez L. Rehabilitación neuropsicológica en personas con cáncer pediátrico. Ministerio de Sanidad. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud; 2023. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.



MINISTERIO  
DE SANIDAD



RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN  
DE TECNOLOGÍAS Y PRESTACIONES DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD



Gobierno  
de Canarias

## Agradecimientos

Los autores de este informe quieren expresar su agradecimiento a Carlos González Rodríguez por su apoyo en las tareas de documentación y edición.

# Índice

<b>RESUMEN EN LENGUAJE NO ESPECIALIZADO</b>	<b>17</b>
<b>PLAIN LANGUAGE SUMMARY</b>	<b>19</b>
<b>RESUMEN EJECUTIVO</b>	<b>21</b>
<b>EXECUTIVE SUMMARY</b>	<b>26</b>
<b>I. INTRODUCCIÓN</b>	<b>31</b>
I.1. Problema de salud	31
I.2. Descripción y características técnicas de la tecnología	32
I.2.1. Marco regulatorio en España y situación actual de la tecnología en el Sistema Nacional de Salud	34
I.3. Justificación de la evaluación	35
<b>II. OBJETIVOS</b>	<b>37</b>
II.1. Objetivo general	37
II.2. Objetivos específicos	37
II.3. Preguntas de investigación	37
<b>III. METODOLOGÍA</b>	<b>39</b>
III.1. Efectividad y seguridad	39
III.1.1. Criterios de selección de estudios	39
III.1.2. Fuentes de información y estrategia de búsqueda	41
III.1.3. Proceso de selección de estudios	41
III.1.4. Evaluación crítica del riesgo de sesgo	42
III.1.5. Extracción de datos	42
III.1.6. Método de análisis y síntesis de los datos	42
III.1.7. Valoración de la calidad de la evidencia de eficacia y seguridad	43
III.2. Revisión de evaluaciones económicas	44

III.2.1. Criterios de selección de estudios	44
III.2.2. Fuentes de información y estrategia de búsqueda	45
III.2.3. Proceso de selección de estudios	45
III.2.4. Evaluación de la calidad metodológica	45
III.2.5. Extracción y síntesis de datos	45
III.3. Análisis económico	46
III.3.1. Estudio de costes	46
III.3.2. Análisis de impacto presupuestario	47
III.4. Análisis de aspectos medioambientales, éticos, de pacientes, sociales, legales y organizacionales	47
III.4.1. Alcance de la revisión	47
III.4.2. Criterios de selección de estudios	48
III.4.3. Fuentes de información y estrategia de búsqueda y proceso de selección de estudios	48
III.4.4. Proceso de extracción de datos, análisis y síntesis de los hallazgos	49
III.5. Necesidades de investigación futura	49
III.5.1. Análisis de las necesidades de investigación identificadas en las RS realizadas para el presente informe	49
III.5.2. Revisión de estudios específicos sobre necesidades de investigación	50
III.6. Estimación de la fecha de actualización del informe	51
III.7. Participación de grupos de interés	52
III.7.1. Participación de los pacientes	52
III.7.2. Participación de los profesionales sanitarios	52
III.7.3. Revisión externa	53
<b>IV. RESULTADOS</b>	<b>55</b>
IV.1. Eficacia y seguridad	55
IV.1.1. Resultados de la búsqueda bibliográfica	55
IV.1.2. Características de los estudios incluidos	56
IV.1.3. Riesgo de sesgo de los estudios incluidos	62
IV.1.4. Eficacia y seguridad	63
IV.1.5. Calidad de la evidencia de eficacia y seguridad	79

IV.2. Revisión sistemática de evaluaciones económicas	84
IV.2.1. Resultado de la búsqueda bibliográfica	84
IV.3. Análisis económico	86
IV.3.1. Estudio de costes	86
IV.3.1. Análisis del impacto presupuestario	87
IV.4. Aspectos medioambientales, éticos, de pacientes, sociales, legales y organizacionales	88
IV.4.1 Aceptabilidad	100
IV.4.2 Factibilidad	104
IV.5. Necesidades de investigación e identificación de medidas de resultado estándares	111
IV.5.1. Necesidades de investigación identificadas a partir de la RS realizada para el presente informe	111
IV.5.2. Necesidades de investigación identificadas en estudios específicos de necesidades	112
IV.5.3. Medidas de resultados estándares	113
IV.6. Estudios en marcha	113
<b>V. DISCUSIÓN</b>	<b>115</b>
V.1 Eficacia y seguridad	115
V.2 Coste-efectividad	116
V.3 Aspectos medioambientales, éticos, de pacientes, sociales, legales y organizacionales	117
V.4 Estimación de la fecha de actualización del informe	118
<b>VI. CONCLUSIONES</b>	<b>119</b>
<b>VII. RECOMENDACIONES</b>	<b>121</b>
<b>CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES Y REVISORES EXTERNOS</b>	<b>123</b>
<b>REPRESENTANTES DE ASOCIACIONES DE PACIENTES Y SOCIEDADES CIENTÍFICAS</b>	<b>128</b>

<b>DECLARACIÓN DE INTERESES</b>	<b>129</b>
<b>REFERENCIAS</b>	<b>131</b>
<b>ANEXOS</b>	<b>139</b>
Anexo 1. Estrategia de búsqueda	139
Anexo 2. Estimación fecha de actualización del informe	161
Anexo 3. Estudios excluidos a texto completo	162
Anexo 4. Riesgo de sesgo de los estudios incluidos	166
Anexo 5. Resultados de los ECAs incluidos	199
Anexo 6. Evaluación de la calidad de los estudios cualitativos (CASPe)	202
Anexo 7. Revisiones del informe	207

# Índice de tablas

Tabla 1. Bases de datos consultadas (efectividad y seguridad) .....	41
Tabla 2. Bases de datos bibliográficas consultadas. Análisis de los aspectos éticos, legales, organizativos, sociales, de pacientes y ambientales .....	49
Tabla 3. Bases de datos bibliográficas consultadas. Necesidades de investigación.....	50
Tabla 4. Resultados de la búsqueda bibliográfica.....	55
Tabla 5. Características de los estudios incluidos (seguridad y efectividad) .....	58
Tabla 6. Riesgo de sesgo de los ECA incluidos (resumen). Escala RoB-2 de la Cochrane .....	62
Tabla 7. Calidad de la evidencia.....	80
Tabla 8. Uso de recursos al año y costes relacionados con la intervención de rehabilitación cognitiva.....	87
Tabla 9. Impacto presupuestario bruto a los 5 años por CCAA y España para dos modalidades de la intervención neuropsicológica .....	88
Tabla 10. Resultados de la búsqueda bibliográfica (aspectos medioambientales, éticos, de pacientes, sociales, legales y organizacionales).....	89
Tabla 11. Características de los estudios incluidos (aspectos medioambientales, éticos, de pacientes, sociales, legales y organizacionales).....	92
Tabla 12. Características de los estudios incluidos (necesidades de investigación en la rehabilitación neuropsicológica en cáncer pediátrico).....	113
Tabla 13. Medidas de resultados estándares.....	113
Tabla 14. Estudios en marcha .....	114

# Índice de figuras

Figura 1. Proceso de selección de estudios de eficacia y seguridad.....	56
Figura 2. Función ejecutiva/conducta reportadas por los padres/profesores (post intervención) .....	65
Figura 3. Gráfico de embudo para la función ejecutiva/conducta reportadas por los padres/profesores .....	66
Figura 4. Función ejecutiva/conducta reportadas por los padres/profesores (seguimiento) .....	67
Figura 5. Lectura .....	68
Figura 6. Matemáticas .....	69
Figura 7. Atención / memoria inmediata verbal .....	70
Figura 8. Atención / memoria inmediata visoespacial .....	71
Figura 9. Memoria de trabajo verbal (post intervención) .....	73
Figura 10. Gráfico de embudo para la memoria de trabajo verbal (post intervención) .....	74
Figura 11. Memoria de trabajo verbal (seguimiento) .....	75
Figura 12. Memoria de trabajo visoespacial (post intervención) .....	76
Figura 13. Memoria de trabajo visoespacial (seguimiento) .....	76
Figura 14. Velocidad de procesamiento (post intervención) .....	77
Figura 15. Velocidad de procesamiento (seguimiento).....	78
Figura 16. Proceso de selección de evaluaciones económicas .....	85
Figura 17. Proceso de selección de estudios de aspectos éticos, legales, organizacionales y de pacientes .....	89

## Siglas y acrónimos

ANT	Questionario sobre redes atencionales, del inglés <i>Attention Network Task</i>
APT	Questionario sobre Percepción de Mejora Atencional, del inglés <i>Attention Process Training</i>
AVAC	Años de vida ajustados por calidad
AVG	Años de vida ganados
BRIEF	Inventario de evaluación Conductual de la Función Ejecutiva, del inglés <i>Behavior Rating Inventory of Executive Functions</i>
BTA	Test breve de atención, del inglés <i>Brief Test of Attention</i>
CANTAB	Batería automatizada de pruebas neuropsicológicas de Cambridge, del inglés <i>Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery</i>
CBCL	Questionario de Conducta Infantil, del inglés <i>Child Behavior Checklist</i>
CGPE	Consejo General de la Psicología en España
CIS	Checklist Individual Strength
CMS	Escala de memoria para niños, del inglés <i>Children's Memory Scale</i>
COMET	<i>Core Outcome Measures in Effectiveness Trials</i>
CPAF	Comisión de Prestaciones, Aseguramiento y Financiación
CPRS-3	Escala de calificación Conners para padres, tercera edición, del inglés <i>Conners' Parent Rating Scale, third edition</i>
CPSS	Escala Infantil de Síntomas Del Trastorno de Estrés Postraumático, del inglés <i>Child PTSD Symptom Scale</i>
CPT-II	Prueba de atención sostenida de Conners, segunda edición, del inglés <i>Conners' Continuous Performance Test, second edition</i>
CVRS	Calidad de vida relacionada con la salud
DKEFS	Test de función ejecutiva de Delis Kaplan, del inglés <i>Delis-Kaplan Executive Function System</i>

DOTCA-Ch	Escala sobre evaluación cognitiva en terapia ocupacional dinámica para niños, del inglés <i>Dynamic Occupational Therapy Cognitive Assessment for Children</i>
ECA	Ensayo controlado aleatorizado
ELOPS	Aspectos éticos, legales, organizacionales, sociales, ambientales y de perspectiva de pacientes
EVA	Escala visual analógica
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
IC	Intervalo de confianza
ICHOM	<i>International Consortium for Health Outcomes Measurement</i>
JLA	<i>James Lind Alliance</i>
KABC-II	Batería de evaluación de Kaufman para niños: segunda edición, del inglés <i>Kaufman Assessment Battery for Children—Second Edition</i>
LLA	Leucemia linfoblástica aguda
MA	Meta-análisis
MT	Memoria de trabajo
NIMHANS	Batería neuropsicológica para niños NIMHANS, del inglés <i>NIMHANS Neuropsychological battery for children</i>
NTCB	Batería de cognición Toolbox del <i>National Institutes of Health</i> (NIH), del inglés, <i>NIH Toolbox Cognition Battery</i>
PedsQoL	Cuestionario sobre Calidad de Vida Pediátrica, del inglés <i>Pediatric quality of life</i>
PIAT-R	Prueba de rendimiento individual de Peabody-Revisada, del inglés <i>Peabody Individual Achievement Test-Revised</i>
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>
RAVLT	Test de aprendizaje auditivo verbal de Rey, del inglés <i>Rey Auditory Verbal Learning Test</i>
RCEI	Ratio de coste-efectividad incremental

RedETS	Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias
ROCFT	Test de la figura compleja de Rey-Osterrieth, del inglés <i>Rey-Osterrieth Complex Figure Test</i>
RS	Revisión sistemática
SCWT	Test de Colores y Palabras, del inglés <i>Stroop Color-Word Test</i>
SDSC	Escala de trastornos del sueño para niños, del inglés <i>Sleep Disturbance Scale for children</i>
SDQ	Cuestionarios de capacidades y dificultades, del inglés <i>Strengths and Difficulties Questionnaires</i>
SNS	Sistema Nacional de Salud
TMT-B	Test del Trazo-parte B, del inglés <i>Trail Making Test-B</i>
TONI-4	Test de Inteligencia No Verbal TONI-4, del inglés <i>Test of Nonverbal Intelligence Fourth Edition</i>
TSNC	Tumores del Sistema Nervioso Central
VMI	Prueba Beery – Buktenica del Desarrollo de la Integración Visomotriz, del inglés <i>Beery-Buktenica Developmental Test of Visual-Motor Integration</i>
WAIS-III	Test de inteligencia Wechsler para adultos, tercera versión, del inglés <i>Wechsler Adult Intelligence Scale third version</i>
WeeFIM	Escala de Independencia Funcional para niños, del inglés <i>Functional Independence Measure for Children</i>
WIAT-II	Prueba de rendimiento individual de Wechsler-II, del inglés <i>Wechsler Individual Achievement Test-II</i>
WISC-IV	Test de inteligencia Wechsler para niños, cuarta versión, del inglés <i>Wechsler Intelligence Scale for Children Fourth Edition</i>
WJ-III	Pruebas de rendimiento Woodcock-Johnson III, del inglés <i>Woodcock-Johnson III Tests of Achievement</i>
WMTBC	Batería de prueba de memoria de trabajo para niños, del inglés <i>Working Memory Test Battery for Children</i>

WRAML	Prueba de rendimiento de amplio rango de memoria y aprendizaje, del inglés <i>Wide Range Achievement Test of Memory and Learning</i>
WRAT-3	Prueba de rendimiento de amplio rango, tercera edición, del inglés <i>Wide Range Achievement Test-Third Edition</i>

# Resumen en lenguaje no especializado

El cáncer es la primera causa de muerte por enfermedad en la infancia y la adolescencia. Gracias a los avances terapéuticos, el número de pacientes que sobrevive al cáncer ha aumentado progresivamente en las últimas décadas. Sin embargo, un número considerable de los pacientes padecen secuelas neuropsicológicas, es decir, problemas de atención, memoria a corto y largo plazo, orientación espacial, del lenguaje o de la capacidad para realizar operaciones matemáticas, entre otras. Estos problemas pueden ser secuelas directas de la enfermedad sobre el sistema nervioso central, o pueden ser efectos secundarios de los tratamientos que se usan contra el cáncer (quimioterapia, radioterapia, cirugía, etc.). En los pacientes menores de edad, especialmente durante la primera infancia, el riesgo de tener estos problemas es mayor, dado que su cerebro está todavía en desarrollo cuando aparece la enfermedad y se aplican los tratamientos.

Por tanto, es necesario evaluar las funciones neuropsicológicas de pacientes menores que están siendo tratados de cáncer, para poder tomar medidas a tiempo en caso de que se detecten estos problemas. Entre estas medidas se encuentra el tratamiento farmacológico y/o la rehabilitación neuropsicológica, que incluye diferentes tipos de intervenciones para restaurar o compensar los problemas cognitivos presentes, así como la adaptación de los niños/as en su entorno familiar, social y escolar. Entre estas intervenciones se encuentra el entrenamiento cognitivo, que consiste en diferentes tareas que ejercitan la atención, la memoria, el lenguaje y otras funciones cognitivas. Este informe tiene como objetivo evaluar: 1) si este tipo de entrenamiento realmente es efectivo mejorando dichas funciones cognitivas, y si esta mejoría se traduce en cambios beneficiosos para el niño en el ámbito familiar, social y escolar, y en su calidad de vida en general; 2) cuál es la visión de los pacientes y sus padres/cuidadores sobre los problemas neuropsicológicos y sus consecuencias en su calidad de vida, así como sobre los programas de rehabilitación neuropsicológica; 3) evaluar el coste e impacto presupuestario de estos programas, y si su eficacia compensa dicho coste para el sistema sanitario y la sociedad.

Para conseguir estos objetivos, se llevaron a cabo dos revisiones sistemáticas de la literatura científica y se realizaron análisis económicos. Los resultados muestran que el entrenamiento cognitivo podría mejorar

de forma significativa procesos cognitivos como la atención, la memoria inmediata y de trabajo, así como la velocidad de procesamiento, entre otras. Sin embargo, estos resultados se basan en pocos estudios con determinadas limitaciones, por lo que las conclusiones no pueden ser definitivas. Además, apenas existen datos sobre los efectos de estos programas de entrenamiento sobre la calidad de vida de los menores, su conducta o su rendimiento académico.

El coste anual de la intervención por paciente/familia se estimó en 687 € y depende sobre todo del número de sesiones ofrecidas a cada paciente y/o su familia. Dadas las dudas comentadas sobre la efectividad de estos programas, no existe evidencia clara de si esta efectividad compensa el coste económico para la sociedad o el sistema de salud. A los 5 años, el impacto presupuestario de la implementación de la intervención para todos los pacientes oncológicos entre 0 y 14 años en España sería entre 700 000 € y 1 525 000 €.

# Plain language summary

Cancer is the leading cause of death by disease in childhood and adolescence. Because of medical advances, the number of patients has steadily increased over the last few decades. However, a significant number of these survivors suffer from neuropsychiatric seizures, which include problems with attention, short and long-term memory, spatial orientation, language, and mathematical ability. These issues could be the result of a central nervous system infection, or they could be unintended consequences of cancer treatment (chemotherapy, radiotherapy, surgery, etc.). The risk of having these problems is higher in younger patients, particularly children, because their brain is still developing when the disease appears and treatment is administered.

Therefore, it is necessary to evaluate the neuropsychological functions of minors who are being treated for cancer, in order to take timely measures in case these problems are detected. These measures include pharmacological treatment and/or neuropsychological rehabilitation, which includes different types of interventions to restore or compensate for the present cognitive problems, as well as the adaptation of children in their family, social and school environment. Among these interventions is cognitive training, which consists of different tasks that exercise attention, memory, language, and other cognitive functions. This report aims to evaluate: 1) if this type of training is really effective in improving these cognitive functions, and if this improvement leads to positive changes for the child in the family, social, school environment and in their quality of life in general; 2) what is the patients' and their parents/caregivers' vision on neuropsychological problems and their consequences on their quality of life, as well as on neuropsychological rehabilitation programs; 3) to evaluate the cost and budget impact of these programs, and if their effectiveness compensates for this cost to the healthcare system and society..

To achieve these goals, two systematic reviews of the scientific literature were conducted, along with economic analyses. The findings show that cognitive training could significantly improve cognitive processes such as attention, immediate and working memory, and processing speed, among others. However, because these findings are based on a small number of studies with specific limitations, the conclusions cannot be considered definitive. Furthermore, there is no data on the effects of these education programs on the children's quality of life, behavior, or academic performance.

The annual cost of the intervention per patient/family was estimated at €687 and depends above all on the number of sessions offered to each patient and/or their family. Given the doubts about the effectiveness of these programs, there is no clear evidence as to whether this effectiveness outweighs the financial cost to society or the health system. At 5 years, the budgetary impact of implementing the intervention for all cancer patients between 0 and 14 years of age in Spain would be between €700,000 and €1,525,000.

# Resumen ejecutivo

## Introducción

El cáncer es la primera causa de muerte por enfermedad en la infancia y la adolescencia. En España, alrededor de 1 100 niños/as entre 0 y 14 años enferman de cáncer cada año. El porcentaje de supervivencia a los 5 años ha ido en aumento desde 1980, situándose por encima del 80% en la actualidad. El aumento de pacientes que superan la enfermedad hace necesario evaluar los efectos tardíos del tumor y del tratamiento recibido. En comparación con supervivientes de otro tipo de tumores, los diagnosticados en la infancia conllevan mayor riesgo de déficits neuropsicológicos que pueden afectar a la adaptación familiar, el ámbito escolar, su desarrollo psicosocial y su vida profesional. Más de un 40% de supervivientes de tumores cerebrales pediátricos muestran algún déficit neurocognitivo.

Las terapias para el tratamiento del cáncer infanto-juvenil incluyen quimioterapia, radioterapia, cirugía, trasplante de progenitores hematopoyéticos o inmunoterapia, entre otras. Estos tratamientos, especialmente los que se utilizan para combatir los tumores del sistema nervioso central, provocan efectos secundarios, entre ellos alteraciones neuropsicológicas que pueden presentarse años después de los tratamientos recibidos. Algunos de los dominios cognitivos que pueden verse afectados son la inteligencia, capacidad de atención, velocidad de procesamiento de la información, memoria, funciones motoras, funciones ejecutivas, lenguaje, habilidades académicas, emociones y/o conducta.

Por tanto, es necesario evaluar el estado de la función cognitiva durante el tratamiento y posteriormente, para poder aplicar intervenciones restauradoras o compensatorias que hayan demostrado su eficacia. La rehabilitación neuropsicológica abarca cualquier estrategia de intervención que tenga como objetivo permitir a los niños y a sus familiares reducir los déficits cognitivos, conductuales y emocionales, manejar estas dificultades y reducir su impacto en la vida diaria. Entre estas intervenciones, el entrenamiento neuropsicológico en tareas que rehabiliten los procesos cognitivos tiene como objetivo restaurar el correcto funcionamiento de dichos procesos o minimizar el deterioro producido.

## Objetivos

- Evaluar la efectividad y la seguridad de la rehabilitación neuropsicológica en personas tratadas o en tratamiento por cáncer pediátrico.
- Determinar el coste-efectividad de la rehabilitación neuropsicológica en personas tratadas o en tratamiento por cáncer pediátrico.
- Determinar el impacto presupuestario de la rehabilitación neuropsicológica en personas tratadas o en tratamiento por cáncer pediátrico.
- Describir los aspectos éticos, legales, organizacionales, sociales, ambientales y de la perspectiva de los pacientes relacionados con el uso de la rehabilitación neuropsicológica en personas tratadas o en tratamiento por cáncer pediátrico.
- Describir las necesidades de investigación futura sobre la rehabilitación neuropsicológica en personas tratadas o en tratamiento por cáncer pediátrico desde la perspectiva de pacientes, familiares/cuidadores, profesionales y gestores sanitarios.

## Método

Para los apartados de efectividad/seguridad y coste-efectividad, se realizó una revisión sistemática de ensayos controlados aleatorizados y evaluaciones económicas, respectivamente, en las bases de datos MEDLINE, EMBASE, CINAHL y PsycINFO. Se incluyeron intervenciones no farmacológicas que evaluaran procesos neurocognitivos, función ejecutiva/conducta evaluada por padres y profesores, sintomatología psicológica, calidad de vida relacionada con la salud o rendimiento académico. Se realizó un meta-análisis de resultados cuando hubo datos disponibles.

Para llevar a cabo la evaluación económica se realizó un estudio de costes desde la perspectiva del sistema sanitario y con el horizonte temporal de 1 año. Además, se analizó el impacto presupuestario que tendría la implementación de la intervención para el sistema sanitario a los 5 años.

Para evaluar los aspectos éticos, legales, organizacionales, sociales, ambientales y de la perspectiva de los pacientes, se realizó una revisión sistemática de estudios cualitativos o mixtos en las bases MEDLINE, EMBASE.

## Resultados

### Efectividad/seguridad

Se incluyeron 11 estudios (n total = 703). El único que aplicó neurofeedback no obtuvo beneficios significativos de la intervención. Los restantes aplicaron exclusivamente un programa de entrenamiento cognitivo salvo en un caso, que también trabajó aspectos psicosociales en una intervención grupal con padres, madres y niños/as. Entre los que aplicaron programas de entrenamiento cognitivo, uno no encontró diferencias significativas en calidad de vida relacionada con la salud. Un estudio con niños hospitalizados obtuvo un efecto significativo de la intervención en independencia funcional y fatiga (en ambos casos muy baja calidad de la evidencia ⊕○○○). La función ejecutiva/conducta reportada por padres/profesores mejoró significativamente tras la intervención (6 estudios;  $g = -0.34$ , IC95%: -0.61, -0.06; muy baja calidad ⊕○○○), pero no hubo diferencias significativas en el seguimiento. No hubo diferencias significativas en lectura y matemáticas (3 estudios en cada caso, baja calidad ⊕⊕○○). Un estudio con un programa específico de lectura y seguimiento a 5 años no obtuvo diferencias significativas.

No hubo diferencias significativas en atención/memoria verbal inmediata (4 estudios, baja calidad ⊕⊕○○) y de trabajo (6 estudios, baja calidad ⊕⊕○○), pero sí en memoria visoespacial inmediata (2 estudios  $g = 0.96$ , IC95%: 0.48, 1.95; baja calidad ⊕⊕○○) y de trabajo (3 estudios  $g = 0.76$ , IC95%: 0.38, 1.13; baja calidad ⊕⊕○○), y en velocidad de procesamiento (3 estudios  $g = -0.31$ , IC95%: -0.56, -0.05; baja calidad ⊕⊕○○). Estos resultados positivos están influenciados principalmente por un estudio.

No se observaron efectos adversos en los artículos que informan de ellos.

### Coste-efectividad

No se identificó evidencia sobre el coste-efectividad de la rehabilitación neuropsicológica en pacientes oncológicos pediátricos. La incertidumbre

sobre la validez y consistencia de los resultados de efectividad no permitieron abordar un análisis de coste-efectividad “de novo”.

### **Estudio de costes**

El estudio de costes en el contexto de España, basado en una intervención de rehabilitación cognitiva ofrecida por una asociación de pacientes, estimó el coste por paciente/familia en 687 €.

### **Impacto presupuestario**

El impacto presupuestario a los 5 años de la implementación de la intervención para los pacientes oncológicos de 0 a 14 años en España sería entre 700 000 y 1 500 000 €, dependiendo del número de sesiones ofrecidas.

### **Aspectos medioambientales, éticos, de pacientes, sociales, legales y organizacionales**

Se han identificado los siguientes facilitadores de la aceptación y adherencia a los programas de rehabilitación neuropsicológica: evaluación en el momento del alta, cuyos resultados sean compartidos con todos los agentes implicados; información personalizada clara y precisa sobre cómo realizar las pruebas de seguimiento, actuación coordinada entre profesionales sanitarios, padres y profesores; e intervenciones psicosociales. Entre las barreras se encuentran: dificultades logísticas y organizativas, falta de comprensión de las necesidades de la población de supervivientes de cáncer, pobre comunicación y coordinación entre los distintos organismos implicados, o barreras culturales o sociales que dificulten el acceso de un superviviente de cáncer a los programas de rehabilitación neuropsicológica.

## **Conclusiones**

- La calidad de la evidencia sobre rehabilitación neuropsicológica en población pediátrica tratada de cáncer está focalizada en el entrenamiento cognitivo y es de baja calidad, con pocos estudios y un tamaño muestral pequeño para cada variable evaluada, entre otras limitaciones metodológicas.
- Solo un estudio evaluó la aplicación de neurofeedback, sin obtener beneficios significativos.
- La evidencia disponible no permite afirmar que el entrenamiento cognitivo mejore la competencia en lectura y matemáticas, la

sintomatología psicológica o la calidad de vida relacionada con la salud.

- El entrenamiento cognitivo podría producir una mejoría de pequeña intensidad en la función ejecutiva/conducta percibida por los padres al final del tratamiento, aunque los resultados disponibles en el seguimiento (3-6 meses) no fueron significativos.
- Un programa computerizado de auto-aplicación en el domicilio podría producir beneficios de intensidad moderada-fuerte en atención sostenida, velocidad de procesamiento, y memoria visoespacial (tanto inmediata como de trabajo).
- No existe evidencia de que estos programas conlleven un riesgo de efectos adversos de carácter emocional o conductual.
- No se identificó evidencia sobre el coste-efectividad de la rehabilitación neuropsicológica en pacientes oncológicos pediátricos.
- El coste de la intervención por paciente/familia se estimó en 687 € y depende sobre todo del número de sesiones ofrecidas a cada paciente y/o su familia.
- A los 5 años, el impacto presupuestario de la implementación de la intervención para todos los pacientes oncológicos entre 0 y 14 años en España sería entre 700 000 € y 1 525 000 €.

## Recomendaciones

Debido a la baja calidad de la evidencia disponible actualmente no es posible recomendar el entrenamiento cognitivo para la restauración de la función cognitiva y la promoción de la adaptación familiar, social y escolar de pacientes menores de edad tratados de cáncer.

# Executive summary

## Introduction

Cancer is the leading cause of death by disease in childhood and adolescence. Every year, approximately 1100 children between the ages of 0 and 14 are diagnosed with cancer in Spain. Since 1980, the percentage of children who survive to the age of five has increased, and it now exceeds 80%. The increasing number of patients who survive the disease necessitates assessing the long-term effects of the tumor and the treatment received. When compared to survivors of other types of tumors, those diagnosed in infancy are more likely to experience neuropsychological deficits that could affect family adaptation, academic environment, psychosocial development, and professional life. More than 40% of pediatric brain tumor survivors have some form of neurocognitive deficit.

Treatment options for pediatric cancer include chemotherapy, radiation therapy, surgery, hematopoietic stem cell transplantation, and immunotherapy, among others. These treatments, particularly those used to treat central nervous system tumors, have unintended consequences, including neuropsychological changes that can manifest years after the treatments are administered. Some of the cognitive domains that may be affected are intelligence, attention capacity, information processing speed, memory, motor functions, executive functions, language, academic abilities, emotions, and behavior.

Therefore, it is necessary to evaluate the state of cognitive function during treatment and afterwards, in order to apply restoring or compensatory interventions that have proven their effectiveness. Neuropsychological rehabilitation encompasses any intervention strategy aimed at allowing children and their families to reduce cognitive, behavioral, and emotional deficits, manage these difficulties, and reduce their impact on daily life. Among these interventions, neuropsychological training in tasks that rehabilitate cognitive processes aims to restore proper functioning of these processes or minimize the deterioration produced.

## Objectives

- Evaluate the efficacy and safety of neuropsychological rehabilitation in children treated for or undergoing treatment for pediatric cancer.
- Determine the cost-effectiveness of neuropsychological rehabilitation in children treated for or undergoing treatment for pediatric cancer.
- Determine the pre-budgetary impact of neuropsychological rehabilitation in children treated for or undergoing treatment for pediatric cancer.
- Describe the ethical, legal, organizational, social, and environmental aspects, as well as patient perspectives, associated with the use of neuropsychological rehabilitation in children treated for or undergoing treatment for pediatric cancer.
- Describe the future research needs for neuropsychological rehabilitation in children treated for or undergoing treatment for pediatric cancer from the viewpoints of patients, family members/caregivers, medical professionals, and facility managers.

## Methods

For the effectiveness/security and cost-effectiveness sections, a systematic review of randomized controlled trials and economic evaluations, respectively, was conducted in the databases MEDLINE, EMBASE, CINAHL, and PsycINFO. Non-pharmacological interventions that evaluate neurocognitive processes, executive function/conduct as evaluated by parents and teachers, psychiatric symptoms, health-related quality of life, or academic performance were included. When data was available, a meta-analysis of the results was performed.

To carry out the economic evaluation, a study of costs was carried out from the perspective of the health system and with a time horizon of 1 year. In addition, the budgetary impact that the implementation of the intervention would have for the health system at 5 years was analyzed.

To assess the economic, legal, organizational, social, and environmental aspects as well as the patients' perspectives, a systematic

review of qualitative or mixed studies in the databases MEDLINE and EMBASE was conducted.

## Results

### Effectiveness/safety

A total of 11 studies were included (n = 703). The one study that used neurofeedback failed to see any appreciable benefits from the intervention. The rest exclusively applied a cognitive training program except in one case, which also worked on psychosocial aspects in a group intervention with parents and children. Among those who used cognitive training programs, one found no significant differences in life quality related to health. A study involving hospitalized children found a significant impact of intervention on functional independence and fatigue (in both cases, the quality of the evidence was very poor ⊕○○○). Parents' and professors' reports of executive and conductive function improved significantly after intervention (6 studies; g = -0.34, IC95%: -0.61, -0.06; very poor quality ⊕○○○), but there were no significant differences in follow-up. There were no significant differences in reading comprehension or mathematics (3 low-quality studies in each case ⊕⊕○○). A study that used a specific program of reading and monitoring for five years did not find significant differences.

There were no significant differences in immediate attention/memory verbal (4 studies, poor quality) or work (6 studies, poor quality ⊕⊕○○), but there were in immediate visuospatial memory (2 studies, g = 0.96, IC95%: 0.48, 1.95; poor quality ⊕⊕○○) and work (3 studies, g = 0.76, IC95%: 0.38, 1.13; poor quality ⊕⊕○○). These positive outcomes are primarily influenced by one study.

In the articles reporting them, no adverse effects were reported.

### Cost-effectiveness

No evidence on the cost-effectiveness of neuropsychological rehabilitation in pediatric cancer patients was identified. The uncertainty about the validity and consistency of the effectiveness results did not allow us to undertake a “de novo” cost-effectiveness analysis.

### Cost study

The cost study in the Spanish context, based on a cognitive rehabilitation intervention offered by a patient association, estimated the cost per patient/family at €687.

## **Budget impact**

The budgetary impact after 5 years of the implementation of the intervention for cancer patients from 0 to 14 years of age in Spain would be between €700 000 and €1 500 000, depending on the number of sessions offered.

## **Ethical, legal, organizational, social, environmental factors and patient's perspective**

The following facilitators of acceptance and adherence to neuropsychological rehabilitation were identified: evaluation at the time of discharge, the results of which are shared with all the agents involved; clear and precise personalized information on how to carry out follow-up tests, coordinated action between health professionals, parents and teachers; psychosocial interventions. Among the barriers are: logistical and organizational difficulties, lack of understanding of the needs of the population of cancer survivors, poor communication and coordination between the different organizations involved, or cultural or social barriers that make it difficult for a cancer survivor to access to rehabilitation programs.

## **Conclusions**

- The quality of the research on the effectiveness of neuropsychological rehabilitation in pediatric cancer patients is poor-quality and focused on cognitive training, with few studies and a small sample size for each variable evaluated, among other methodological limitations.
- Only one study examined neurofeedback, with no significant benefits.
- There is no evidence to back up the claim that neurocognitive training improves reading and math skills, psychological symptoms, or health-related quality of life.
- Cognitive training may result in a minor improvement in executive/conductive function as perceived by parents at the end of the treatment, but the results available during the follow-up period (between 3-6 months) were not statistically significant.
- A computerized self-guided program at home can provide moderate-to-high benefits in terms of attention, processing

speed, and visual spatial memory (both immediate and long-term).

- There is no evidence that these programs may have negative emotional or behavioral consequences.
- The cost-effectiveness of these interventions has yet to be determined. Future studies should consider health-related quality of life or academic performance in economic evaluations.
- There is no evidence of cost-effectiveness of neuropsychological rehabilitation in pediatric oncology patients.
- The cost of the intervention per patient/family was estimated at €687 and depends above all on the number of sessions offered to each patient and/or their family.
- At 5 years, the budgetary impact of implementing the intervention for all cancer patients between 0 and 14 years of age in Spain would be between €700 000 and €1 525 000.

## Recommendations

With the available evidence, it is not possible to recommend neuropsychological training for cognitive rehabilitation in pediatric cancer.

# I. Introducción

## I.1. Problema de salud

El cáncer es la primera causa de muerte por enfermedad en la infancia y la adolescencia, a pesar de los avances terapéuticos. En España, entre los años 1980 y 2020 se han registrado 32 921 casos de tumores en pacientes entre 0 a 18 años [1]. Los tumores más frecuentes son leucemias (30%), seguidos de tumores del Sistema Nervioso Central (TSNC) (22%) y linfomas (13%). En España, alrededor de 1 100 niños/as entre 0 y 14 años enferman de cáncer cada año. Los datos de incidencia son estables desde los años 90, pero a estos nuevos pacientes hay que añadir pacientes en tratamiento y seguimiento de años anteriores.

El porcentaje de supervivencia a los 5 años ha ido en aumento desde 1980, situándose por encima del 80% en la actualidad. Entre los años 1980 y 2016 han sobrevivido a un tumor 26 023 pacientes de 0 a 14 años [1]. El aumento de pacientes que superan la enfermedad influye en la necesidad de conocer la naturaleza y la magnitud de los efectos tardíos del tumor y del tratamiento recibido. En comparación con supervivientes de otro tipo de tumores, los diagnosticados en la infancia conllevan mayor riesgo de déficits neuropsicológicos que tendrán una repercusión fundamental en la adaptación familiar, en el ámbito escolar, en su desarrollo psicosocial y en su vida profesional [2–6], requiriendo atención neuropsicológica, de por vida en algunos casos. Más de un 40% de supervivientes de tumores cerebrales pediátricos muestran algún déficit cognitivo [7,8].

Ante la imposibilidad actual de una prevención primaria o secundaria del cáncer infantil, el abordaje de esta enfermedad reside en el diagnóstico y tratamiento. Las terapias que se usan actualmente en el tratamiento del cáncer infanto-juvenil incluyen quimioterapia, radioterapia, cirugía, trasplante de progenitores hematopoyéticos o inmunoterapia, entre otras. Ciertas combinaciones de tratamientos, especialmente las que se utilizan en los TSNC, que combinan habitualmente cirugía, quimioterapia y radioterapia, son las que provocan efectos secundarios más frecuentemente, manifestando alteraciones neuropsicológicas en la población pediátrica, que pueden presentarse años después de los tratamientos recibidos [5,9–12]. Entre los factores moduladores de los déficits cognitivos encontrados en pacientes con cáncer pediátrico, además de los efectos secundarios de los tratamientos, están: la edad temprana al diagnóstico, la localización e

histología del tumor, la presencia de un aumento en la presión intracraneal y/o hidrocefalia, las complicaciones derivadas de la cirugía, la aparición de crisis convulsivas, las deficiencias hormonales, el tiempo transcurrido desde el diagnóstico, la recidivas del tumor y la reserva cognitiva o el grado de funcionamiento cognitivo anterior a la enfermedad [6,10,11,13,14].

Algunos de los dominios cognitivos que pueden verse afectados por el tratamiento recibido, son la inteligencia, la capacidad de atención, la velocidad de procesamiento de la información, la memoria, las funciones motoras y ejecutivas, el lenguaje, las habilidades académicas, las emociones, y la conducta [5,9–12,15]. Estas secuelas afectan al adecuado desarrollo neuropsicológico que se manifiesta en dificultades académicas, funcionamiento psicosocial y, por extensión, en la calidad de vida [16–18].

La evaluación neuropsicológica en las personas con cáncer pediátrico persigue objetivos distintos en función del momento temporal en el que se realiza. Cuando es posible realizar la evaluación antes de la implementación de cualquier tipo de tratamiento (restringido a leucemias y a TSNC que no supongan incremento de la presión intracraneal), se podrán identificar los déficits cognitivos derivados del propio proceso neoplásico. Por lo general, la evaluación neuropsicológica se realiza tras la cirugía o tras la administración de tratamiento coadyuvante (quimioterapia, radioterapia). En este caso, se podrán identificar las secuelas neurocognitivas derivadas del propio tumor y de los tratamientos implementados. La evaluación neuropsicológica supone una situación privilegiada para el desarrollo y la implementación de intervención basada en la evidencia. A partir de la consideración de que la mayor frecuencia de aparición del cáncer pediátrico se observa en torno a los tres años de edad, se puede colegir la necesidad de atención temprana que presentan estos niños y niñas, aprovechando así la existencia de los periodos críticos o ventanas evolutivas donde se maximizan las posibilidades de aprendizaje [19,20].

## **I.2. Descripción y características técnicas de la tecnología**

La rehabilitación neuropsicológica es un concepto amplio que abarca cualquier estrategia de intervención que tenga como objetivo permitir a los niños y a sus familiares reducir los déficits cognitivos, conductuales y emocionales, manejar estas dificultades y reducir su impacto en la vida

diaria [21]. La rehabilitación neuropsicológica integra diferentes tipos de intervención [22,23]:

- Entrenamiento cognitivo: restauración o mejoría de las funciones cognitivas alteradas mediante ejercicios de atención, memoria, función ejecutiva, etc.

- Técnicas de compensación: estrategias alternativas que ayudan al niño/a a compensar sus dificultades cognitivas, reduciendo el impacto funcional del déficit cognitivo en su vida diaria.

- Modificación del entorno: cambios que se realizan en el entorno del niño/a con el fin de reducir sus alteraciones funcionales.

- Intervención emocional y conductual: dirigidas a los problemas emocionales y conductuales mediante técnicas de psicoterapia.

- Intervención en la familia y escuela: trabajar con las familias en el proceso de adaptación a las dificultades que presenta el niño/a.

La intervención neuropsicológica ha de estar sustentada en un paradigma o modelo integrador que desde una perspectiva biopsicosocial promueva un abordaje multipasos y multinivel, implicando de forma coordinada a los distintos agentes profesionales y familiares implicados [24]. Otros requisitos a considerar son [25]:

1. Basarse en una teoría del funcionamiento cognitivo que permita entender el déficit.
2. Debe ser individual, perfectamente adaptado a sus déficits y que aproveche su potencial; debe adaptarse a las necesidades individuales de cada menor y ha de ser útil para su vida cotidiana.
3. Debe intervenir en todas las áreas afectadas, de forma seriada y organizándolas en un orden jerárquico. El entrenamiento cognitivo debe comenzar por los aspectos más nucleares y se debe programar la generalización en un ámbito más amplio, trabajando con tareas de la vida diaria del menor que activen las funciones cognitivas objeto de entrenamiento.
4. Debe comenzar con tareas que exijan del menor unas demandas mínimas de su capacidad atencional, de tal modo que sea necesario un pequeño esfuerzo para realizarlas, pero que aseguren que se va a tener éxito en ellas. La dificultad debe aumentar, poco a poco, según se vaya alcanzando el criterio adecuado.

5. Para facilitar la generalización, se debe entrenar a la persona en varios tipos de tareas –visuales, auditivas y táctiles– que exijan distintas respuestas, como son el hablar, apretar una tecla o escribir. Además de distintos tipos de tareas neuropsicológicas básicas se deben incluir progresivamente tareas y actividades semejantes a las que se dan en los entornos naturales de desarrollo, promoviendo la generalización de las estrategias de aprendizaje y conceptos con el fin de aumentar la validez ecológica de la intervención neuropsicológica [24].
6. Se ha de realizar un entrenamiento metacognitivo. Esto implica explicar qué es la atención y aportar estrategias para dirigirla de forma adecuada.
7. Siempre hay que informar al menor sobre su rendimiento. Si la persona no sabe qué hace mal ni por qué, no tendrá la oportunidad de ajustar su rendimiento a uno más correcto.
8. Hay que recompensar tanto los logros que se obtengan como el esfuerzo que se realice.

### I.2.1. Marco regulatorio en España y situación actual de la tecnología en el Sistema Nacional de Salud

Según el Consejo General de la Psicología en España (CGPE), la práctica de la Neuropsicología Clínica requiere de una formación especializada. En el contexto español, pueden ejercer la práctica de la neuropsicología, en el ámbito público, los profesionales con el título de Especialista en Psicología Clínica [26], y en el ámbito privado, quienes tengan la consideración de psicólogos sanitarios, bien por homologación del título, o a través del Máster en Psicología General Sanitaria [27]. En 2015 el CGPE aprobó un documento que recoge cuáles son los criterios que deben reunir los profesionales de la psicología para recibir la Acreditación Nacional de Profesional Experto en Neuropsicología Clínica [28].

Un informe de la Federación Española de Daño Cerebral (FEDACE) sobre los modelos de atención y normativa respecto a la atención del daño cerebral en España [29] concluye que la atención en fase aguda está muy estructurada en el caso del ictus pero no tanto para otras etiologías, y no existe un modelo unificado que abarque y coordine todos los sistemas de atención desde la fase aguda a la crónica.

En el caso concreto del cáncer pediátrico, la Unidad de Oncología Pediátrica del Hospital Infantil “La Fe” de Valencia, ha aplicado el programa Attention Process Training (APT) desarrollado por Sohlberg y

Mateer [30], para mejorar problemas de atención y concentración en niños con tumor cerebral y leucemia [31].

El APT es un programa de aplicación individualizada de ejercicios atencionales con diferente complejidad en atención sostenida, selectiva, alternante y dividida. Las tareas que se emplean para mejorar los aspectos atencionales citados son pruebas de cancelación, cintas de audio, pruebas de control mental y vida cotidiana. El programa combina métodos y técnicas de rehabilitación de daño cerebral así como psicología educativa y clínica. Cada sesión de entrenamiento sigue una pauta específica: en primer lugar se explica al menor en qué consiste la atención y qué problemas le pueden ocasionar cuando ésta no funciona bien. A continuación, se inicia la práctica repetida con las tareas del programa. Cada ejercicio se repite hasta que se realiza correctamente tres veces consecutivas. Se da por válido un ejercicio cuando se hace en menos de cinco minutos o no se cometen más de cinco errores [25]. Se completa con un entrenamiento en autoinstrucciones para que se apliquen en situaciones de la vida cotidiana [25].

### **I.3. Justificación de la evaluación**

A pesar de la experiencia que existe, tanto internacionalmente como a nivel nacional, y de que las Sociedades Profesionales de cáncer infantil recomiendan la evaluación y la intervención neuropsicológica en el cáncer infantil, en la actualidad ésta dista de ser la más idónea.

El objetivo de este informe es la evaluación de la efectividad, seguridad y coste-efectividad, así como de los aspectos éticos, legales, organizacionales, sociales, ambientales y de perspectiva de pacientes (ELOPS), de las intervenciones para la rehabilitación de déficits neuropsicológicos que aparecen como consecuencia del cáncer pediátrico y de su tratamiento, para su posible implementación en el SNS.

Este informe surge a petición de la Comisión de Prestaciones, Aseguramiento y Financiación (CPAF) en el proceso de identificación y priorización de necesidades de evaluación que se realiza para conformar el Plan de Trabajo Anual de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y prestaciones del SNS (RedETS).



## II. Objetivos

### II.1. Objetivo general

El objetivo principal de este informe es la evaluación de la efectividad, seguridad, coste-efectividad, impacto presupuestario y aspectos éticos, legales, organizacionales, sociales, ambientales y de la perspectiva de los pacientes, de las intervenciones para la rehabilitación de déficits neuropsicológicos que aparecen como consecuencia del cáncer pediátrico y de su tratamiento.

### II.2. Objetivos específicos

- Evaluar la efectividad y la seguridad de la rehabilitación neuropsicológica en personas tratadas o en tratamiento por cáncer pediátrico.
- Determinar el coste-efectividad de la rehabilitación neuropsicológica en personas tratadas o en tratamiento por cáncer pediátrico.
- Determinar el impacto presupuestario para el SNS de la rehabilitación neuropsicológica en personas tratadas o en tratamiento por cáncer pediátrico.
- Describir los aspectos éticos, legales, organizacionales, sociales, ambientales y de la perspectiva de los pacientes relacionados con el uso de la rehabilitación neuropsicológica en personas tratadas o en tratamiento por cáncer pediátrico.
- Describir las necesidades de investigación futura sobre la rehabilitación neuropsicológica en personas tratadas o en tratamiento por cáncer pediátrico desde la perspectiva de pacientes, familiares/cuidadores, profesionales y gestores sanitarios.

### II.3. Preguntas de investigación

#### **Efectividad clínica/seguridad:**

- ¿Cuál es la efectividad y seguridad de rehabilitación neuropsicológica en personas tratadas o en tratamiento por cáncer pediátrico?

#### **Coste-efectividad:**

- ¿Es coste-efectiva la rehabilitación neuropsicológica en personas tratadas o en tratamiento por cáncer pediátrico?

**Impacto presupuestario:**

- ¿Cuál es el impacto presupuestario para el SNS de la rehabilitación neuropsicológica en personas tratadas o en tratamiento por cáncer pediátrico?

**Aspectos medioambientales, éticos, de pacientes, sociales, legales y organizacionales:**

- ¿La rehabilitación neuropsicológica en personas tratadas o en tratamiento por cáncer pediátrico daría lugar a problemas medioambientales, éticos, de pacientes, sociales, legales u organizacionales?

**Necesidades de investigación futura**

- ¿Cuáles son las necesidades de investigación relacionadas con la rehabilitación neuropsicológica en personas tratadas o en tratamiento por cáncer pediátrico?

# III. Metodología

Para abordar los objetivos del presente informe se realizó una revisión sistemática (RS) de la literatura disponible sobre la efectividad, seguridad, coste-efectividad y aspectos medioambientales, éticos, de pacientes, sociales, legales u organizacionales.

## III.1. Efectividad y seguridad

Se realizó una RS de la literatura, de acuerdo con la metodología desarrollada por la Colaboración Cochrane [32] y presentada siguiendo las directrices de la declaración PRISMA [33].

### III.1.1. Criterios de selección de estudios

Se seleccionaron estudios originales que cumplieron los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

#### III.1.1.1. Diseño de estudio

- RS con meta-análisis (MA). Solo se incluyeron RS sin MA en caso de que aportaran información no incluida en las primeras.
- Ensayos controlados aleatorizados (ECA).

Se excluyeron revisiones no sistemáticas, estudios no aleatorizados o no controlados, estudios observacionales y estudios cualitativos.

#### III.1.1.2. Tipo de participantes

La población diana son pacientes que padecen o han padecido cualquier tipo de cáncer antes de los 18 años, y que muestran déficits neuropsicológicos debidos al cáncer o su tratamiento.

#### III.1.1.3. Intervención

Intervenciones no farmacológicas de rehabilitación neuropsicológica, en régimen interno o ambulatorio, dirigidas a restablecer o mejorar las funciones neurocognitivas afectadas por el cáncer o su tratamiento. Se

excluyen las intervenciones que tengan como propósito la prevención y no la rehabilitación neuropsicológica, y las intervenciones farmacológicas.

#### III.1.1.4. Comparadores

- Atención habitual / No intervención.
- Lista de espera.
- Control activo.

#### III.1.1.5. Medidas de resultado

- Efectividad:
  - Resultados de medidas neuropsicológicas estandarizadas que afecten a cualquier dominio cognitivo: inteligencia, velocidad de procesamiento, atención, aprendizaje, función ejecutiva, memoria, lenguaje, habilidad lectora y matemática, funciones visoespaciales, visoperceptivas y visoconstructivas. Se excluyen variables exclusivamente relacionadas con la función motora.
  - Funcionamiento ejecutivo/conductual evaluado por los padres, cuidadores/tutores o profesorado.
  - Síntomas psicológicos (e.g., depresión, ansiedad, estrés, insomnio), y calidad de vida relacionada con la salud, evaluados por el propio paciente o por sus padres, cuidadores/tutores o profesorado.
  - Rendimiento académico.

Se excluyen medidas referidas a los padres, cuidadores/tutores o profesorado, y medidas de procesos psicológicos mediadores (e.g., autoestima, estrategias de aprendizaje).

- Seguridad: eventos adversos, tal y como se definan en los estudios incluidos.

#### III.1.1.6. Tipo de publicación

Artículos originales publicados en revistas con revisión por pares. Se excluirán editoriales, opiniones y resúmenes de congresos.

### III.1.1.7. Idioma de la publicación

Se incluyeron los estudios publicados en inglés y español.

### III.1.1.8. Fecha de publicación

Sin límite.

## III.1.2. Fuentes de información y estrategia de búsqueda

En la Tabla 1 se describen las bases de datos electrónicas consultadas hasta marzo de 2022 y en el Anexo 1 se describen las estrategias de búsqueda realizadas sin restricciones por idioma.

<b>Tabla 1. Bases de datos consultadas (efectividad y seguridad)</b>		
Base de datos	Plataforma de acceso	Periodo buscado
MEDLINE	Ovid	1946-2022
EMBASE	Elsevier	1974-2022
CINAHL	EBSCOhost	1937-2022
PsycINFO	EBSCOhost	1995-2022

### III.1.3. Proceso de selección de estudios

El proceso de selección de los estudios se realizó por dos revisores de forma paralela e independiente y, en caso de duda y/o desacuerdo entre ellos, se acudió a un tercer revisor que comprobó los criterios del protocolo e intentó llegar a un consenso con los otros dos revisores. Las discusiones y los acuerdos quedaron documentados. La selección de los estudios se realizó a partir de los resúmenes recuperados en las bases de datos según los criterios de selección establecidos y previa valoración de la relevancia para este informe.

A continuación, se recuperaron las publicaciones completas (incluyendo todas aquellas en las que su elegibilidad no se podía determinar por el resumen) y se volvió a comprobar la concordancia con los criterios de la revisión.

Además, la búsqueda en las diferentes bases de datos electrónicas se complementó con la búsqueda manual de referencias a partir de los estudios incluidos en el informe, así como mediante la consulta a

personas expertas en el área para identificar otras posibles publicaciones de interés, no incluyéndose ningún estudio adicional.

### III.1.4. Evaluación crítica del riesgo de sesgo

La evaluación del riesgo de sesgo fue realizada de forma independiente por dos revisores y las discrepancias fueron resueltas por consenso o con la ayuda de un tercer revisor. Las revisiones sistemáticas fueron evaluadas con el instrumento AMSTAR 2 [34] y los ECA mediante la herramienta RoB-II de la Colaboración Cochrane [35].

### III.1.5. Extracción de datos

La extracción de datos de los estudios incluidos fue llevada a cabo por un revisor y comprobada por un segundo revisor. Cuando hubo desacuerdo entre ambos se resolvió tras discusión y cuando no hubo consenso se consultó con un tercer revisor. Las discusiones y los acuerdos quedaron documentados. Se diseñó una hoja de extracción de datos (en formato Excel) que recogía datos relacionados con la identificación del artículo (autores, fecha de publicación, país donde se realizó el estudio, etc.), el diseño y metodología (tipo de estudio, duración del estudio, características de las intervenciones en comparación, características de la población), y con los resultados del estudio (medidas de efectividad y medidas de seguridad).

### III.1.6. Método de análisis y síntesis de los datos

Se realizó un meta-análisis (MA) para cada variable, cuando hubo datos disponibles. En caso contrario, se describieron narrativamente los resultados de los estudios individuales. Respecto a los tests neuropsicológicos, dada la imposibilidad de delimitar inequívocamente los procesos cognitivos implicados en cada uno de ellos, se adoptó una estrategia conservadora a la hora de agruparlos, realizándose MA solo cuando se trató de la misma prueba o de pruebas similares. Si un estudio incluyó diferentes tests para evaluar un mismo constructo y ofreció un índice compuesto, se seleccionó este, salvo que surgiesen dudas sobre la homogeneidad de la agrupación y su similitud respecto al resto de estudios incluidos. En tal caso, se seleccionó la medida más similar a las usadas por el resto de estudios. Se comentarán los resultados

discrepantes, si los hubiese, con el resto de tests usados para evaluar el mismo constructo en el estudio en cuestión.

Se calculó, para cada estudio, la diferencia de medias estandarizada (g de Hedges), tanto en la post-intervención como en el seguimiento, de haberlo. Se seleccionaron los datos analizados por intención de tratar, si estaban disponibles. Para la realización del MA se usó en todos los casos un modelo de efectos aleatorios [36].

La heterogeneidad estadística se analizó mediante los estadísticos Q de Cochrane (con un nivel de significación de 0.10) y la  $I^2$  de Higgins [37]. Se analizó la influencia de cada estudio en la heterogeneidad y efecto global eliminando uno cada vez, y se realizó un análisis de sensibilidad excluyendo los estudios con alto riesgo de sesgo (si estos eran la mitad o menos de los incluidos).

El sesgo de publicación se evaluó mediante inspección visual del gráfico de embudo (cuando hubo al menos 6 estudios) y mediante el test de Egger y un análisis “*trim-and-fill*” (estimación de estudios no publicados y su efecto, para imputarlos en el MA y recalculando el tamaño del efecto), cuando hubo al menos 10 estudios.

### III.1.7. Valoración de la calidad de la evidencia de eficacia y seguridad

La calidad de la evidencia se ha evaluado mediante el sistema *Grading of Recommendations Assessment Development and Evaluation* (GRADE) [38]. En primer lugar se clasificaron las variables como críticas o importantes para la toma de decisiones. Las variables definidas como críticas fueron los resultados finales de salud o rendimiento: 1) Calidad de vida relacionada con la salud; 2) Funcionamiento ejecutivo /conductual evaluado por los padres, cuidadores/tutores o profesorado; 3) Síntomas psicológicos; 4) Rendimiento académico, o en su defecto habilidad lectora y matemática. Las restantes variables neuropsicológicas así como los eventos adversos fueron clasificados como importantes.

El sistema GRADE contempla varias dimensiones a partir de las cuales se establece la calidad de la evidencia en 4 categorías (alta, moderada, baja o muy baja).

- Diseño del estudio: 4 puntos para los ECA y 2 para estudios observacionales (en este informe no se incluyen estos últimos).

Los siguientes factores pueden reducir esta puntuación inicial (penalización de un punto por riesgo serio y dos puntos por riesgo muy serio):

- Riesgo de sesgo de los estudios individuales.

- Inconsistencia entre estudios: valorada a partir de la variabilidad del tamaño del efecto, el índice  $I^2$  y el solapamiento de los intervalos de confianza.
- Naturaleza indirecta de la evidencia: en lo referente a la población, intervención y medidas de resultado.
- Imprecisión de la estimación global: para las variables continuas se penalizó con un punto si la muestra global es inferior a 400, o si el intervalo de confianza cruza un efecto estandarizado de 0.30 a favor o en contra de la intervención. Se penalizó con 2 puntos si el intervalo cruza dicho umbral a favor y en contra de la intervención, y con 3 si cruza el valor de 0.50 también en ambos sentidos (en ambos casos independientemente del tamaño muestral).
- Sesgo de publicación.

Por su parte, los siguientes factores pueden incrementar la puntuación, siempre que el riesgo de sesgo de los estudios individuales sea bajo: 1) Efecto observado fuerte; 2) Factores de confusión presentes que deberían influenciar el resultado en dirección opuesta a la observada; 3) Identificación de un gradiente dosis-respuesta.

## **III.2. Revisión de evaluaciones económicas**

Se realizó una revisión sistemática de evaluaciones económicas completas centradas en cualquier intervención de rehabilitación neuropsicológica dirigida a recuperar o mejorar los déficits neuropsicológicos producidos por el cáncer o su tratamiento en población infantil. La estrategia de búsqueda fue la misma que para la efectividad, pero con el filtro de evaluaciones económicas.

### **III.2.1. Criterios de selección de estudios**

Los criterios de selección de los estudios económicos fueron los siguientes:

- Tipo de participantes: Personas menores de 18 años que padecen o han padecido cualquier tipo de cáncer.
- Tipo de intervención: Intervenciones de rehabilitación neuropsicológica dirigidas a recuperar o mejorar el déficit neuropsicológico producido por el cáncer o su tratamiento
- Tipo de comparador: Atención habitual o no intervención, tratamiento diferido, control activo o placebo (en caso de intervenciones farmacológicas).

- Tipo de medidas de resultado: costes directos de España, beneficios expresados en años de vida ajustados por calidad (AVAC), años de vida ganados (AVG) o unidades monetarias, ratio de coste-efectividad incremental (RCEI).
- Tipo de estudios: evaluaciones económicas completas en paralelo a estudios primarios o consistentes en modelos económicos: análisis coste-beneficio, coste-utilidad, coste-efectividad y minimización de costes; estudios de costes realizados en España.

### III.2.2. Fuentes de información y estrategia de búsqueda

Se llevó a cabo una búsqueda específica de evaluaciones económicas en las mismas bases de datos electrónicas consultadas para la búsqueda de efectividad y seguridad. La estrategia de búsqueda utilizada en cada base de datos se puede consultar en el Anexo 1.

### III.2.3. Proceso de selección de estudios

El proceso de selección de evaluaciones económicas se realizó, al igual que en la RS de estudios de efectividad, por dos revisores de forma independiente. En caso de duda y/o desacuerdo entre ellos se acudió a un tercer revisor, que comprobó los criterios predefinidos en el protocolo e intentó llegar a un consenso con los otros dos revisores.

### III.2.4. Evaluación de la calidad metodológica

Se previó valorar, de forma independiente y por dos revisores, la calidad metodológica de las evaluaciones económicas incluidas. Las discrepancias entre ambos se resolverían por consenso o, en ausencia del mismo, con la ayuda de un tercer revisor. El instrumento empleado para esta evaluación sería la Ficha de Lectura Crítica FLC 2.0 de OSTEBa ([www.lectura crítica.com](http://www.lectura crítica.com)) [39].

### III.2.5. Extracción y síntesis de datos

Se previó realizar la extracción de datos de los estudios incluidos por parte de un revisor y ser comprobada por un segundo revisor. En caso de

desacuerdo se resolvería tras discusión y cuando no hubiese consenso se consultaría con un tercer revisor.

Los datos previstos para ser extraídos fueron los relacionados con la identificación del artículo (autores, fecha de publicación, país donde se realizó el estudio, financiación, etc.), con el diseño y metodología (tipo de análisis, perspectiva del análisis, horizonte temporal, población, características de las alternativas en comparación, medidas evaluadas, costes incluidos, etc.), y con los resultados del estudio (costes y beneficios de cada alternativa en comparación, ratio coste-efectividad incremental, resultados del análisis de sensibilidad, etc.). Estos datos serían recogidos en hojas electrónicas en formato Excel (Microsoft) diseñadas ad hoc.

La información recopilada sería resumida a través de una síntesis narrativa con tabulación de resultados de los estudios incluidos. Los costes de cada alternativa se presentarían en unidades monetarias originales.

### **III.3. Análisis económico**

Se realizó un estudio de costes de la intervención de la rehabilitación neuropsicológica en la población oncológica pediátrica, y se estimó su impacto presupuestario para el sistema sanitario a nivel nacional y por cada CCAA. No se ha desarrollado un modelo de coste-efectividad por falta de datos de efectividad.

#### **III.3.1. Estudio de costes**

Se estimaron los costes directos relacionados con la rehabilitación neuropsicológica ambulatoria dirigida a la población oncológica infantil.

Como primer paso se identificaron los recursos necesarios para la implantación de un programa de la rehabilitación neuropsicológica en un centro hospitalario u otro centro socio-sanitario. En un segundo paso se estimó el uso de estos recursos en unidades naturales, con ayuda de expertos y basándonos en los datos aportados por la Asociación Infantil Oncológica de Madrid ([www.asion.org](http://www.asion.org)). Por último, se valoraron los recursos con datos del Instituto Nacional de Estadística (INE) de coste laboral de la CNAE-09 86 - Actividades Sanitarias.

### III.3.2. Análisis de impacto presupuestario

Se realizó un análisis del impacto presupuestario que supondría la implantación de una intervención de rehabilitación neuropsicológica para pacientes pediátricos oncológicos, desde la perspectiva del sistema sanitario y con el horizonte temporal de 5 años. Dada la disponibilidad de datos, se ha restringido el análisis al rango de edad de 0 a 14 años.

### **III.4. Análisis de aspectos medioambientales, éticos, de pacientes, sociales, legales y organizacionales**

Para la evaluación de los aspectos éticos, sociales, legales, organizacionales y ambientales relativos a la tecnología, se adaptó el marco evaluativo del Core Model 3.0. de EUnetHTA y los criterios establecidos por la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (RedETS) del SNS [40,41]. El marco evaluativo de EUnetHTA plantea un enfoque multimétodo y una aproximación axiológica que consiste en los siguientes pasos: identificar y analizar las necesidades y áreas no cubiertas respecto a las dimensiones éticas, sociales, legales, organizacionales y relacionadas con los pacientes y la intervención, identificar los actores implicados, seleccionar las preguntas relevantes para la implementación de la intervención, realizar una búsqueda de literatura en relación a las preguntas anteriores, analizar la literatura, responder a las preguntas y resumir los aspectos más importantes. Conjugando los criterios de análisis de estos modelos se realizó una revisión sistemática.

#### III.4.1. Alcance de la revisión

El alcance de la evaluación partió de la misma población, intervención y comparación consideradas en la evaluación de la seguridad, efectividad y coste-efectividad. Los aspectos éticos están relacionados con valores, moral, cultura y autonomía del paciente, balance de riesgos y beneficios, derechos humanos y dignidad. Los aspectos legales recogen las leyes, normas, protección de datos y regulación de mercado relacionados con la intervención a evaluar. Los aspectos organizacionales analizan cómo impacta la intervención en el proceso o flujo de trabajo, la planificación o implementación, las necesidades informativas y formativas, así como en

la aceptabilidad por parte de los profesionales del sistema sanitario. Los aspectos sociales y relacionados con los pacientes buscan recoger el impacto en la salud, la perspectiva de pacientes y cuidadores, las experiencias de la enfermedad/condición y de la aplicación de la intervención, las preferencias y medidas de resultado importantes para los pacientes, el automanejo del problema de salud, las necesidades de información y apoyo de los pacientes y la aceptabilidad de la intervención. Los aspectos medioambientales incluyen el análisis de las huellas de carbono, hídrica y ecológica originadas por la intervención y los materiales empleados en ella durante su ciclo de vida completo (obtención de materias primas, fabricación, transporte, conservación, uso y gestión de los residuos).

### **III.4.2. Criterios de selección de estudios**

Se incluyeron revisiones sistemáticas de estudios con metodología cualitativa o mixta, metátesis de estudios cualitativos, meta-etnografías, revisiones narrativas, revisiones realistas, estudios observacionales, que cubrieran aspectos éticos, organizativos, sociales y de pacientes, opiniones y editoriales referentes a la población e intervención mencionada. Se excluyeron las cartas al editor, resúmenes de congresos, estudios en animales o estudios in vitro.

### **III.4.3. Fuentes de información y estrategia de búsqueda y proceso de selección de estudios**

Se consultaron las siguientes bases de datos electrónicas: MEDLINE y EMBASE (Tabla 2). En el Anexo 1 se muestra la estrategia de búsqueda. La búsqueda se restringió a los estudios publicados hasta el 24 de Mayo de 2022. Sólo se tomaron estudios en inglés y español.

Dos revisores seleccionaron por pares, de forma paralela e independiente, los estudios a partir de la lectura de los títulos y resúmenes localizados a través de la búsqueda de la literatura. Los artículos seleccionados como relevantes fueron analizados a texto completo por las dos revisoras de forma independiente, que los clasificaron como incluidos o excluidos de acuerdo con los criterios de selección especificados. Las revisoras contrastaron sus opiniones y, cuando hubo dudas o discrepancias, éstas fueron resueltas tras discusión. Cuando no hubo consenso, se consultó con un tercer revisor. Las discusiones y los acuerdos quedaron documentados.

**Tabla 2. Bases de datos bibliográficas consultadas. Análisis de los aspectos éticos, legales, organizativos, sociales, de pacientes y ambientales**

Base de datos	Plataforma de acceso	Fecha de búsqueda
MEDLINE	Ovid	24/05/2022
EMBASE	Elsevier	24/05/2022

### III.4.4. Proceso de extracción de datos, análisis y síntesis de los hallazgos

La extracción de datos de los estudios incluidos se llevó a cabo por dos revisoras. Los datos a extraídos fueron los relacionados con la identificación del artículo (autores, fecha de publicación, país donde se realizó el estudio, etc.), metodología (diseño, características de las intervenciones, características de los pacientes y del contexto) y resultados del estudio relevantes para este informe basado en las categorías y dominios del CoreModel 3.0. Estos datos fueron recogidos en hojas electrónicas diseñadas *ad hoc*.

## III.5. Necesidades de investigación futura

Este apartado tiene como objetivo: 1) identificar las necesidades de investigación actuales, es decir, las áreas de incertidumbre que requieren de más investigación por no disponer de evidencia científica y; 2) identificar las medidas de resultado consideradas como estándares o necesarias para evaluar de manera adecuada el efecto de una intervención.

En concreto, para este informe, se han buscado las necesidades de investigación y las medidas de resultado relacionadas con las intervenciones para la rehabilitación neuropsicológica en cáncer pediátrico, desde el punto de vista de los diferentes actores implicados. Para llevar a cabo estos objetivos se realizaron las siguientes fases:

### III.5.1. Análisis de las necesidades de investigación identificadas en las RS realizadas para el presente informe

A lo largo del proceso de evaluación de efectividad, seguridad y coste-efectividad y de los aspectos éticos, de pacientes, sociales, legales,

organizacionales y ambientales, se identificaron las áreas de incertidumbre que requieren de más investigación.

### III.5.2. Revisión de estudios específicos sobre necesidades de investigación

Se realizó una revisión de los estudios identificados en la base de datos *James Lind Alliance (JLA)* que incluye estudios específicos sobre necesidades de investigación. Para identificar las medidas de resultados estándares se acudió a las bases de datos específicas: a) *Core Outcome Measures in Effectiveness Trials (COMET)* y b) *International Consortium for Health Outcomes Measurement (ICHOM) Standards Sets*.

La consulta a las fuentes específicas de información COMET, ICHOM y JLA (Tabla 3) se realizó utilizando los términos de búsqueda “rehabilitation”, “cancer”, “neuropsychology”, “neoplasms”, “cognitive”.

**Tabla 3. Bases de datos bibliográficas consultadas. Necesidades de investigación**

Base de datos	Plataforma de acceso	Período de búsqueda
JLA	<a href="http://www.jla.nihr.ac.uk/">http://www.jla.nihr.ac.uk/</a>	09/06/2022
COMET	<a href="http://www.comet-initiative.org/">http://www.comet-initiative.org/</a>	09/06/2022
ICHOM	<a href="https://www.ichom.org/">https://www.ichom.org/</a>	09/06/2022

#### III.5.2.1. Alcance de la revisión

La revisión se centró en identificar las necesidades de investigación actuales desde el punto de vista de los agentes implicados (pacientes/familiares, profesionales sanitarios, investigadores y gestores sanitarios) e identificar medidas de resultados estándares, sobre el desarrollo neuropsicológico en población infantil con cáncer, ya que no se encontraron estudios específicos sobre la medida de resultado principal.

#### III.5.2.2. Criterios de selección de estudios

Para la identificación de necesidades de investigación y medidas de resultados estándares, se incluyeron estudios, tanto primarios como

secundarios, que cubriesen específicamente estos aspectos referentes a la población, intervención y comparación mencionada.

Se excluyeron resúmenes de congresos, estudios en animales o estudios in vitro. Se incluyeron documentos en español e inglés y se excluyeron otros idiomas

### III.5.2.3. Proceso de selección de estudios, extracción de datos y síntesis de los hallazgos

La selección de estudios y extracción de datos fue realizada por una revisora a partir de la lectura de los títulos y resúmenes en primer lugar y, posteriormente, del texto completo de los estudios localizados a través de la búsqueda de la literatura. Las dudas se consultaron con otra revisora.

Se realizó una síntesis narrativa de los principales hallazgos encontrados y se realizó una breve descripción de las características de los estudios (autor principal, año, objetivo, diseño y población).

## **III.6. Estimación de la fecha de actualización del informe**

En el marco actual del funcionamiento de RedETS, la fecha de actualización de cada informe de ETS se establece ocasionalmente y de forma individualizada a partir de la valoración conjunta entre las agencias evaluadoras, que proponen una fecha razonable de forma procedimentalmente no establecida aún; y la Secretaría de RedETS, que señala el grado de necesidad/prioridad política. Este informe de RedETS propone una fecha prevista de actualización, a partir de la consideración de criterios específicos; lo que permite una aproximación transparente y reproducible. Este ejercicio es especialmente relevante cuando, haciendo uso de la terminología GRADE, las conclusiones no permiten elaborar una recomendación, por requerirse de investigación adicional (recomendación para el uso únicamente en investigación); o la recomendación propuesta no es fuerte, independientemente de que su sentido sea favorable o desfavorable.

Los criterios concretos que, en este informe, serán utilizados por el evaluador para proponer una fecha de actualización pertinente, incluyen el ritmo de publicaciones observado durante los últimos años del período revisado y las fechas de publicación anunciadas por los posibles estudios en curso. Otros criterios complementarios, más difícilmente predecibles,

y que quedan fuera del ámbito de actuaciones del evaluador, incluyen: 1) los cambios en los precios de las tecnologías o en los costes operativos, a propósito de cambios organizativos mediados por las TICs o por la reorganización funcional, que obligarían a actualizar tanto el análisis coste-efectividad, como los impactos presupuestario y organizativo; 2) cambios en la situación epidemiológica, expresados por las variaciones en la prevalencia o mortalidad, que impactarían en los costes tanto por incrementar el número de usuarios como la utilización más intensa de los recursos sanitarios; además de 3) los posibles cambios en las indicaciones clínicas (Anexo 2).

## **III.7. Participación de grupos de interés**

### **III.7.1. Participación de los pacientes**

La implicación de personas afectadas por las intervenciones a evaluar se planteó desde el inicio del proceso de evaluación con el objetivo de que pudieran realizar aportaciones sobre los aspectos relevantes para ellas. Se invitó a participar a las siguientes organizaciones: Asociación Española Contra el Cáncer (AECC); Grupo Español de Pacientes con Cáncer (GEPAC); Federación Española de Padres de Niños con Cáncer (FEPNC); Fundación Aladina; Asociación de Adolescentes y adultos jóvenes con cáncer; Asociación Española de Neuropsicología Clínica Infantil (ASENCI). Se recibieron respuestas favorables a participar por parte de GEPAC, Fundación Aladina y ASENCI. Finalmente, la Fundación Aladina y ASENCI revisaron el protocolo del informe y/o versión final del informe.

### **III.7.2. Participación de los profesionales sanitarios**

Complementariamente, se difundió el propósito de realizar este informe entre las sociedades científicas cuya actividad profesional tuviera relación con el problema de salud. Los responsables de la elaboración de este informe invitaron a participar a las siguientes sociedades científicas profesionales: Sociedad Española de Neurorehabilitación (SENOR); Sociedad Española de Neurología Pediátrica (SENEP); Sociedad Española De Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria (SEPEAP); Red infancia - Sociedad científica para el avance de la psicología clínica y de la salud infanto-juvenil; Consejo General de la Psicología de España; Red Menni de Daño Cerebral; Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátrica (SEHOP); Sociedad Española de Oncología Médica

(SEOM); Sociedad Española de Pediatría Hospitalaria (SEPIH); Asociación Española de Investigación sobre el Cáncer (ASEICA); Asociación Española de Pediatría (AEP); Sociedad Española de Enfermería Oncológica (SEEO); Sociedad Española de Neurología (SEN).

Se recibieron respuestas favorables a participar por parte de SENR, SENEP, SEPEAP, Red infancia - Sociedad científica para el avance de la psicología clínica y de la salud infanto-juvenil, Consejo General de la Psicología de España y Red Menni de Daño Cerebral. Finalmente, la SENEP, el Consejo General de la Psicología de España, la Red Menni de Daño Cerebral y SEHOP revisaron el protocolo del informe y/o versión final del informe.

### III.7.3. Revisión externa

El presente informe, una vez finalizado y antes de su publicación, se sometió a un proceso de revisión crítica por parte de reconocidos expertos en el tema para asegurar su calidad, precisión y validez. A los revisores se les solicitó que aportaran todos aquellos cambios o modificaciones que consideraran oportunos, debiendo estar sustentados en evidencia científica y acompañados de la bibliografía correspondiente. Los comentarios recibidos fueron valorados por los autores del informe y estas valoraciones fueron remitidas a los revisores con las debidas justificaciones.



# IV. Resultados

## IV.1. Eficacia y seguridad

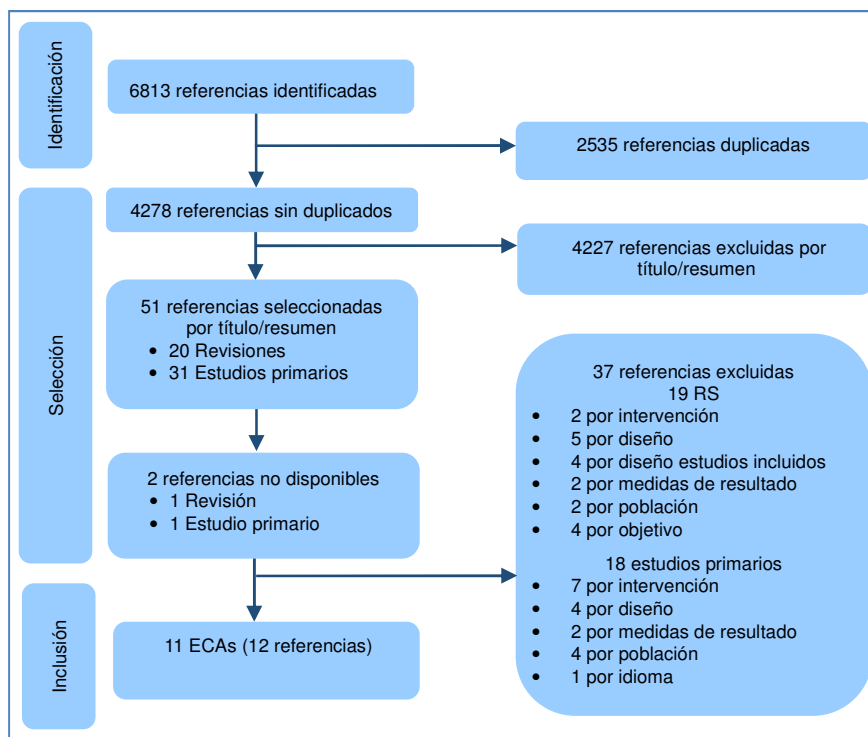
### IV.1.1. Resultados de la búsqueda bibliográfica

La búsqueda en las bases de datos electrónicas identificó 4278 referencias una vez eliminados duplicados (Tabla 4).

Tabla 4. Resultados de la búsqueda bibliográfica				
Base de datos	Plataforma de acceso	Periodo buscado	Fecha de acceso	Nº de resultados
MEDLINE	Ovid	1946-2022	12/04/2022	2289
EMBASE	Elsevier	1974-2022	13/04/2022	2083
PsycINFO	EBSCOhost	1967-2022	25/04/2022	181
CINAHL	EBSCOhost	1965-2022	18/04/2022	2260
TOTAL				6813
Duplicados				2535
TOTAL sin duplicados				4278

La Figura 1 muestra el proceso de selección de estudios. A partir de la lectura de títulos y resúmenes se seleccionaron 51 referencias para su lectura a texto completo. Finalmente fueron incluidos 11 ECAs reportados en 12 referencias [42–53]. Un estudio incluyó pacientes hasta los 21 años [53], pero la edad media en el momento del diagnóstico fue de 9 años, por lo que se decidió incluirlo dado el bajo número de estudios. No se identificó ninguna RS con MA y dos RS sin MA identificadas no son recientes y no incluyen ningún ECA adicional a los 11 mencionados, por lo que fueron excluidas [2,54]. En el Anexo 3 se presentan los estudios excluidos.

**Figura 1. Proceso de selección de estudios de eficacia y seguridad**



## IV.1.2. Características de los estudios incluidos

La Tabla 5 muestra las características de los estudios incluidos. Seis se realizaron en los EEUU [45–48,50,53] y el resto en India [44], Países Bajos [49], Rusia [51], Suiza [43] y Turquía [42]. Se incluyeron pacientes con tumor cerebral [45,49], leucemia linfoblástica aguda [52], alguna de las dos anteriores [47,48,50], tumor de la fosa posterior [51], meduloblastoma [53], cáncer del sistema nervioso central (SNC) [46], cáncer del SNC o daño en el SNC por otro tipo de cáncer [43], cáncer no cerebral [42] y cualquier tipo de cáncer [46]. Los tamaños muestrales estuvieron entre 20-161 (total 703, mediana 63). La edad media se situó entre 10.5 y 13.9 (mediana 11.9), y el porcentaje de niñas entre 10-52% (mediana 42%).

En cuatro estudios (cinco referencias) se usó el programa computerizado Cogmed®, auto-aplicado en casa tras una primera sesión

de entrenamiento con el profesional [43,45,47,48,50] (uno de ellos incluyó otro grupo de intervención con un programa de ejercicio-juego [43]); cuatro aplicaron otros programas de carácter cognitivo [42,46], de lectura (auto-aplicado en casa) [53] o viso-motor [51]. Un estudio aplicó neurofeedback, consistente en la retroalimentación de la actividad encefalográfica reforzando positivamente el mantenimiento de frecuencias beta (>12 Hz) [49]; mientras que en otros dos la intervención estaba dirigida a los padres, para que ellos aplicaran el entrenamiento a los niños en casa [46], o en formato grupal junto con sus hijos [52]. Este último programa fue el único que incluyó no solo entrenamiento cognitivo sino otros componentes de carácter psicosocial, también dirigidos a resultados psicológicos de los padres, que no son claramente descritos en el artículo. La duración de los programas osciló entre 4-20 semanas.

**Tabla 5. Características de los estudios incluidos (seguridad y efectividad)**

Autor (año) País	N	Población	Edad media (% de mujeres)	Intervención	Comparador	Seguimiento (semanas) <sup>1</sup>	Medidas de resultado (solo las de interés para este informe)
Akel (2019) Turquía	40	6-12 años, con cáncer no cerebral, hospitalizados	10.52 (45%)	Rehabilitación cognitiva gamificada (15 sesiones)	Atención habitual	Post (NI)	-Habilidades cognitivas: orientación, percepción especial, praxis, construcción viso-motora, operaciones cognitivas (DOTCA-Ch) - Fatiga (EVA) - Independencia funcional (WeeFIM)
Benzing (2020) Suiza	69	7-16 años, con daño en el SNC, al menos un año tras finalizar tratamiento	11.21 (10%)	1) Entrenamiento cognitivo computerizado (Cogmed®) 2) Ejercicio-juego (ShapeUP®) (25 sesiones de 45 min.; 3 por semana);	Tratamiento diferido	8 (post) 20	- MT visual: Block Recall Test (WMTBC); - Inhibición: Color-Word Interference Test (DKEFS) - Inteligencia no verbal (TONI-4) - MT verbal: Number Recall; Word Order (KABC-II). - Memoria verbal: Atlantis; Atlantis recall (KABC-II) - Planificación: Rover (KABC-II) - Atención selectiva: Cancellation (WISC-IV) - Velocidad de procesamiento: Coding; Symbol Search (WISC-IV) - Función ejecutiva (BRIEF)
Butler (2008) EEUU	161	6-17 años, con cáncer del SNC, al menos un año tras finalizar tratamiento	10.97 (35%)	Programa de remediación cognitiva (20 sesiones semanales de 2 horas)	Tratamiento diferido	20 (post) 44 (g.i.)	- Competencia en lectura y matemáticas (WRAT-3, WJ-II, PIAT-R, WISC-III) - Atención breve focalizada: Stories (CMS), Sentence Memory (WRAML), RAVLT (trial 1) - MT: Digit span backward (WISC), SCWT, TMT-B, BTA - Memoria: Stories delayed (CMS), Sentence Memory delayed (WRAML), RAVLT (trial 1 delayed) - Atención sostenida (CPT-II)

**Tabla 5. Características de los estudios incluidos (seguridad y efectividad)**

Conklin (2015, 2017) EEUU	68	8-16 años, con tumor cerebral o LLA, al menos un año tras finalizar tratamiento	12.02 (47%)	Entrenamiento cognitivo computerizado (Cogmed®) (25 sesiones; entre 2-5 por semana).	Tratamiento diferido	10 (post) 34	<ul style="list-style-type: none"> <li>- MT verbal: Working memory index (WISC-IV)</li> <li>- MT visual: Spatial span (WISC-IV)</li> <li>- Atención sostenida (CPT-II)</li> <li>- Velocidad de procesamiento (CPT-II)</li> <li>- Función ejecutiva (BRIEF, CPRS-3,)</li> <li>- Fluidez en lectura y matemáticas (WJ-II)</li> </ul>
De Ruiter (2016) Países Bajos	80	8-18 años, tratados de tumor cerebral más de 2 años antes	13.9 (52%)	Neurofeedback (30 sesiones de 30 min; 2 por semana)	Neuro-feedback simulado	16 (post) 40	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Atención (ANT)</li> <li>- Velocidad de procesamiento (ANT)</li> <li>- MT verbal: Digit span backward (WISC/WAIS)</li> <li>- Inhibición: Stop signal task</li> <li>- Inteligencia (WISC-III, WAIS-III)</li> <li>- Integración visomotora: Tracking and pursuit task</li> <li>- Función ejecutiva (BRIEF, padres y profesor)</li> <li>- Fatiga (CIS)</li> <li>- Funcionamiento socioemocional (SDQ)</li> <li>- Problemas de sueño (SDSC)</li> <li>- Calidad de vida relacionada con la salud (Kidscreen 27)</li> </ul>
Hardy (2013) EEUU	20	8-16 años, con tumor cerebral o LLA, al menos un año tras finalizar tratamiento	12 (40%)	Entrenamiento cognitivo computerizado (Cogmed®) (25 sesiones; entre 2-5 por semana)	Versión no adaptativa <sup>2</sup>	5-8 (post) 17-20	<ul style="list-style-type: none"> <li>- MT verbal (WRAML2)</li> <li>- MT simbólica (WRAML2)</li> <li>- Memoria verbal y visoespacial (WRAML2)</li> <li>- Función ejecutiva/conducta (CPRS-3,)</li> </ul>
Kasatkin (2022) Rusia	63	6-17 años, con tumor de la fosa posterior, en remisión hace más de 3 años	11.6 (44%)	Entrenamiento viso-motor (6-8 sesiones de 30-45 min durante 11 días)	No intervención	2 (post)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Memoria de reconocimiento de patrones, inmediata y diferida (CANTAB)</li> <li>- Memoria de reconocimiento espacial (CANTAB)</li> <li>- Memoria espacial inmediata (CANTAB)</li> <li>- Memoria de trabajo espacial (CANTAB)</li> <li>- Procesamiento visual rápido (CANTAB)</li> <li>- Integración viso-motora (VMI).</li> </ul>

**Tabla 5. Características de los estudios incluidos (seguridad y efectividad)**

							saccadic eye movements
Kaushal (2022) <sup>3</sup> India	36	8-13 años, en fase de mantenimiento de al menos 3 meses	NI (NI)	Intervención grupal que integra aspectos cognitivos, comportamentales y psicosociales. (5 sesiones de 90-120 min, una cada 6 días)	Atención habitual	4 (post)	- Bateria neropsicológica NIMHANS - Conducta (CBCL) - Síntomas de estrés post-traumático (CPSS) - Calidad de vida relacionada con la salud (PedsQoL)
Palmer (2014) EEUU	81	4-21 años, en tratamiento por meduloblastoma	NI (38%)	Entrenamiento lector computerizado (Fast ForWord®) (30 sesiones de 48 min, 5 por semana)	Atención habitual	6 (post)	- Competencia Lectora (WJ-III)
Patel (2014) EEUU	44	6-18 años, en remisión de al menos 6 meses	11.92 (52%)	Entrenamiento a los padres para la aplicación del programa en casa (8 sesiones de 75-90 min, durante 3 meses)	Tratamiento diferido	12 (post) 24	- Competencia en lectura y matemáticas (WIAT-II) - Función ejecutiva (BRIEF)
Siciliano (2021) EEUU	41	7-16 años, con primer diagnóstico de tumor cerebral	11.98 (39%)	Entrenamiento cognitivo computerizado (Cogmed®) (25 sesiones de 30-45 min, 5 por semana)	Versión no adaptativa <sup>2</sup>	5-8 10-20 35-55	- MT: Working Memory Index (NTCB) Function ejecutiva/Conducta (BRIEF, CBCL)

### **Tabla 5. Características de los estudios incluidos (seguridad y efectividad)**

<sup>1</sup> En todos los casos se trata de semanas tras línea base.

<sup>2</sup> No se incrementa el nivel de dificultad.

<sup>3</sup> Solo ofrece resultados antes después en el grupo de intervención.

ANT: Attention Network Task; BRIEF: Behavior Rating Inventory of Executive Functions; BTA: Brief Test of Attention; CANTAB: The Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery; CBCL: Child Behavior Checklist; CIS: Checklist Individual Strength; CMS: Children's Memory Scale; CPSS: Child PTSD Symptom Scale; CPRS-3, Conners' Parent Rating Scale 3; CPT-II: Conners' Continuous Performance Test II; DKEFS: Delis-Kaplan Executive Function System; DOTCA-Ch: Dynamic Occupational Therapy Cognitive Assessment for Children; EVA: Escala visual analógica; KABC-II: Kaufman Assessment Battery for Children—Second Edition; LLA: Leucemia linfoblástica aguda; MT: Memoria de trabajo; NIMHANS: NIMHANS Neuropsychological battery for children; NTCB: NIH Toolbox Cognition Battery; PedsQoL: Pediatric quality of life; PIAT-R: Peabody Individual Achievement Test—Revised; RAVLT: Rey Auditory Verbal Learning Test; SCWT: Stroop Color–Word Test; SDSC: Sleep Disturbance Scale for children; SDQ: Strengths and Difficulties Questionnaires; SNC: Sistema Nervioso Central; TMT-B: Trail Making Test B; TONI-4: Test of Nonverbal Intelligence Fourth Edition; VMI: Beery-Buktenica Developmental Test of Visual-Motor Integration; WAIS-III: Wechsler Adult Intelligence Scale third version; WeeFIM: Functional Independence Measure for Children; WIAT-II: Wechsler Individual Achievement Test-II. WISC-IV: Wechsler Intelligence Scale for Children Fourth Edition; WJ-III: Woodcock-Johnson III Tests of Achievement; WMTBC: Working Memory Test Battery for Children; WRAML: Wide Range Achievement Test of Memory and Learning; WRAT-3: Wide Range Achievement Test—Third Edition

### IV.1.3. Riesgo de sesgo de los estudios incluidos

En el Anexo 4 se muestra la información sobre el riesgo de sesgo de los 11 ECA incluidos y en la Tabla 6 un resumen de la misma. La calificación de alto riesgo de sesgo en alguno de los dominios evaluados o la calificación de riesgo de sesgo incierto en tres o más dominios lleva a calificar el estudio con un alto riesgo de sesgo general [35].

**Tabla 6. Riesgo de sesgo de los ECA incluidos (resumen). Escala RoB-2 de la Cochrane**

	Dominio 1: Derivado del proceso de aleatorización	Dominio 2: Debido a desviaciones de las intervenciones previstas (efecto de la asignación a la intervención)	Dominio 3: Datos de resultados faltantes	Dominio 4: En la medición del resultado	Dominio 5: En la selección del resultado reportado	Riesgo de sesgo general
Akel (2019)	Bajo	Incierto	Incierto	Incierto	Incierto	Alto
Benzing (2020)	Bajo	Incierto	Incierto	Bajo	Bajo	Incierto
Butler (2008)	Bajo	Incierto	Alto	Bajo	Incierto	Alto
Conklin (2015, 2017)	Incierto	Incierto	Incierto	Bajo	Incierto	Alto
De Ruiter (2016)	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
Hardy (2013)	Incierto	Incierto	Incierto	Bajo	Incierto	Alto
Kasatkin (2022)	Incierto	Incierto	Bajo	Bajo	Incierto	Alto
Kaushal (2022)	Bajo	Incierto	Alto	Bajo	Incierto	Alto
Palmer (2014)	Incierto	Incierto	Bajo	Bajo	Incierto	Alto
Patel (2014)	Incierto	Incierto	Incierto	Bajo	Incierto	Alto
Siciliano (2021)	Incierto	Incierto	Incierto	Bajo	Incierto	Alto

ECA: ensayo controlado aleatorizado

En general, solo un estudio fue considerado como con bajo riesgo de sesgo [49], uno con riesgo incierto [43], y el resto fueron calificados como de riesgo alto.

En cuanto a la aleatorización, cinco estudios se calificaron con bajo riesgo de sesgo [42,43,46,49,52] y el resto con riesgo incierto, principalmente por la falta de información sobre el método utilizado para generar y ocultar la secuencia de aleatorización. En la dimensión de desviación de la intervención, solo un estudio [49], en el que tanto profesionales como participantes estuvieron cegados y se analizaron los datos por intención de tratar, se calificó con bajo riesgo. En general, el número de pérdidas fue alto, pero se valoró como bajo riesgo cuando hubo evidencia de que los datos se perdieron al azar o no se observaron diferencias en línea base entre datos perdidos y no perdidos; y con riesgo incierto, cuando los motivos de las pérdidas quedaron suficientemente justificados. Solo un estudio, en el que la medida fue auto-reportada [42] se calificó como de riesgo incierto en relación con la medición del resultado. El resto, con medidas cognitivas de rendimiento máximo, se calificó con bajo riesgo de sesgo. El protocolo del estudio, o su registro, no estuvo disponible en la mayoría de estudios, por lo que todos, a excepción dos estudios [43,49], se calificaron como con riesgo de selección incierto.

#### IV.1.4. Eficacia y seguridad

Una síntesis de los resultados obtenidos en los estudios individuales se muestra en el Anexo 5. Ningún estudio ofreció resultados sobre rendimiento escolar. En los resultados descritos a continuación, se indica, entre paréntesis, el número de pacientes aleatorizados en el caso de los estudios individuales. En el caso de los MA, se indica el número de individuos incluidos en el análisis. En los gráficos se ofrecen los resultados separadamente por tipo de programa. No se realizó ningún otro análisis de subgrupos dado el bajo número de estudios.

El artículo de Kaushal et al. (2022) [52] (n = 36) no ofrece comparaciones inter-grupo, tan solo el cambio antes-después en el grupo de intervención, por lo que no puede considerarse evidencia de naturaleza aleatorizada. Se observó una mejoría significativa en fluencia verbal ( $p = 0.002$ ), memoria de trabajo visoespacial ( $p < 0.001$ ) y memoria inmediata verbal ( $p = 0.002$ ). No hubo diferencias significativas en el resto de pruebas aplicadas (descritas en la tabla 4).

## Calidad de vida relacionada con la salud

Akel et al. (2019) [42] (n = 46), con niños hospitalizados, obtuvieron un efecto significativo de la intervención en la escala *Functional Independence Measure for Children (WeeFIM)* ( $p < 0.01$ ), así como en sus tres subescalas de autocuidado, movilidad y cognición ( $p < 0.01$ ).

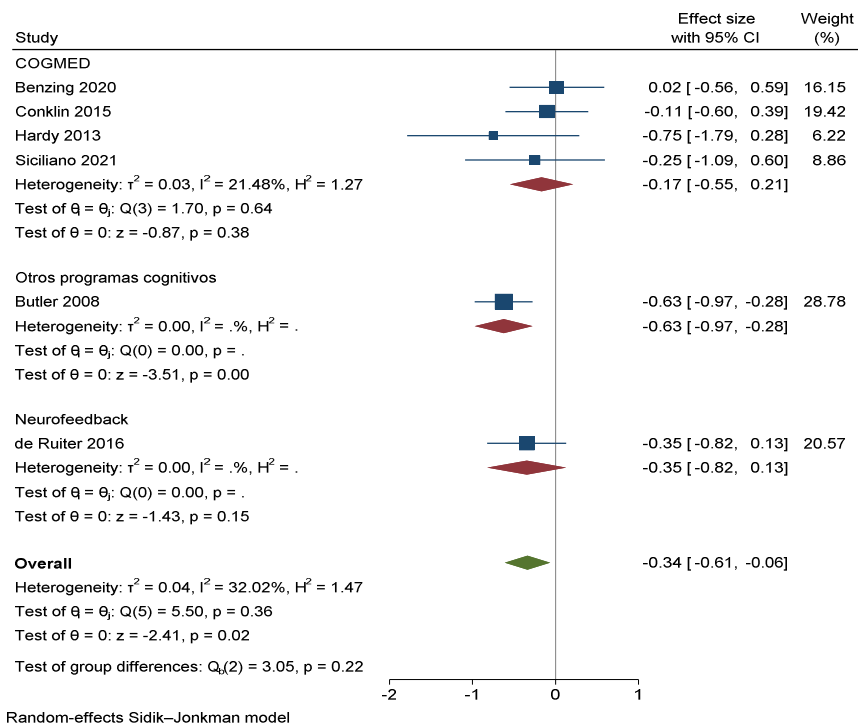
De Ruiter et al. (2016) [49] (n = 80) no obtuvieron un efecto significativo del neurofeedback, en el cuestionario Kidscreen-27 ni en la escala de funcionamiento socioemocional *Strengths and difficulties questionnaire (SDQ)*, tanto desde la perspectiva de los niños como de los padres.

## Función ejecutiva/conducta reportadas por los padres/profesores

Cinco estudios ofrecen datos sobre la puntuación total [45,46,49] o distintas subescalas/índices [43,47,49] del instrumento *Behavior Rating Inventory of Executive Function (BRIEF)* cumplimentado por los padres. Ninguno de ellos obtuvo diferencias significativas. Otros dos estudios [46,50] usaron la escala de atención y funcionamiento conductual *Conner's Parent Rating Scale (CPRS)*. Butler et al. (2008) [46] (n = 163) obtuvieron un efecto significativo de la intervención desde la perspectiva de los padres ( $d = -0.48$ ,  $p < 0.001$ ) pero no desde la de los profesores ( $d = -0.21$ ,  $p = 0.320$ ). El pequeño estudio de Hardy et al. (2013) [50] (n = 20) observó una mejoría en el límite de la significación en problemas de aprendizaje ( $d = -0.80$ ,  $p = 0.05$ ), mientras que en inatención la diferencia no fue significativa. De Ruiter et al. (2016) [49] (n = 80), aplicando neurofeedback, observaron una mejoría en el índice conductual evaluado por los profesores, en el seguimiento a 6 meses ( $\beta = -0.60$ ,  $p = 0.03$ ).

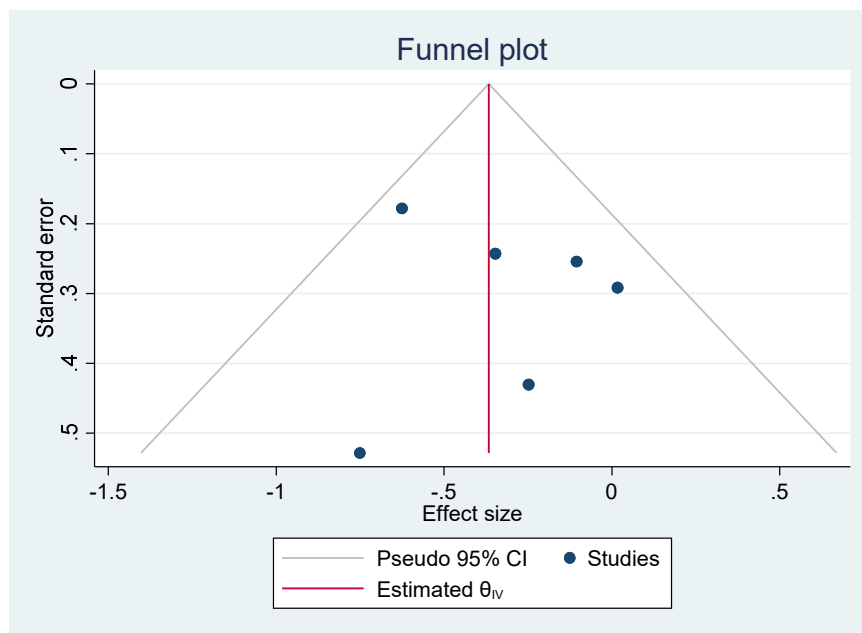
Se realizó un MA (n = 364) con la evaluación parental de todos los estudios mencionados, salvo Patel et al. (2014) [46] que no ofreció datos numéricos. En el caso de Benzing et al. (2020) [43] se incluyó la subescala conductual del BRIEF, y la metacognitiva en el caso de Conklin et al. (2015) [47]. Para el CPRS se incluyeron las subescalas problemas cognitivos/inatención [46,50]. El resultado acumulado fue significativamente favorable a la intervención ( $g = -0.34$ , IC95%: -0.61, -0.06;  $I^2 = 32\%$ ) (Figura 2). Al excluir el estudio de neurofeedback, el resultado sigue siendo significativo ( $g = -0.33$ ,  $p = 0.048$ ).

**Figura 2. Función ejecutiva/conducta reportadas por los padres/profesores (post intervención)**



El gráfico de embudo muestra una distribución asimétrica, sugiriendo posible sesgo de publicación (Figura 3).

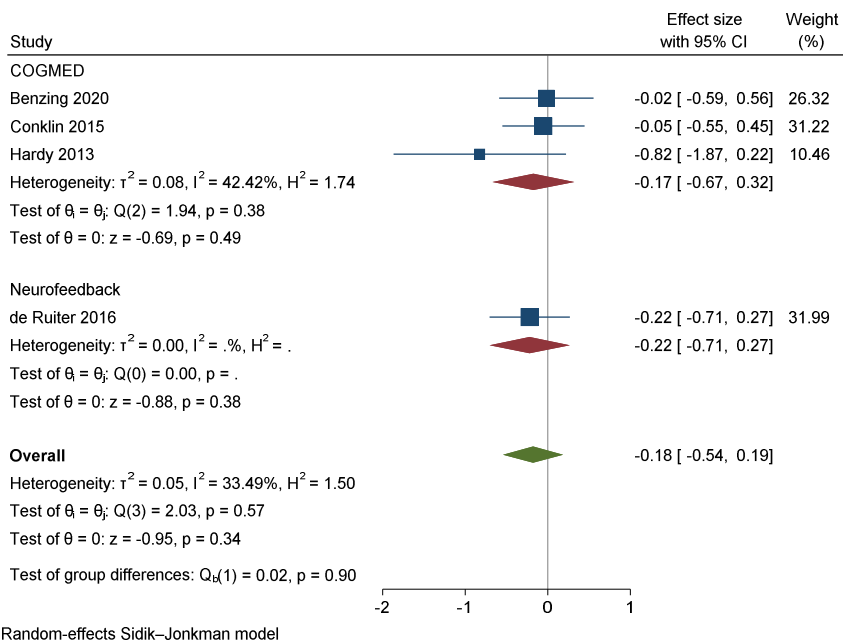
**Figura 3. Gráfico de embudo para la función ejecutiva/conducta reportadas por los padres/profesores**



Siciliano et al. (2021) [45] también aplicaron la subescala de problemas de atención de la *Child Behavior Checklist* (CBCL), sin obtener diferencias significativas.

Cuatro estudios ofrecieron datos de seguimiento entre 3-6 meses [43,47,49,50]. No se obtuvieron resultados significativos en ninguno de ellos, ni en el acumulado de los que aplicaron el programa Cogmed®, ni en el MA global ( $n = 197$ ;  $g = -0.18$ , IC95%: -0.54, 0.19;  $I^2 = 33.5\%$ ) (Figura 4).

**Figura 4. Función ejecutiva/conducta reportadas por los padres/profesores (seguimiento)**



## Síntomas psicológicos

Akel et al. (2019) [42], con niños hospitalizados, obtuvieron una diferencia significativa a favor de la intervención en fatiga (escala visual analógica) antes ( $p = 0.03$ ), durante ( $p = 0.001$ ) y después ( $p = 0.04$ ) de las actividades del tratamiento habitual.

De Ruiter et al. (2016) [49] ( $n = 80$ ) no encontraron diferencias significativas en fatiga (*Checklist Individual Strength*, CIS) y problemas de sueño (evaluado por los padres mediante la escala *Sleep Disturbance Scale for children*, SDSC), a los 3 y 6 meses.

## Competencia en lectura y matemáticas

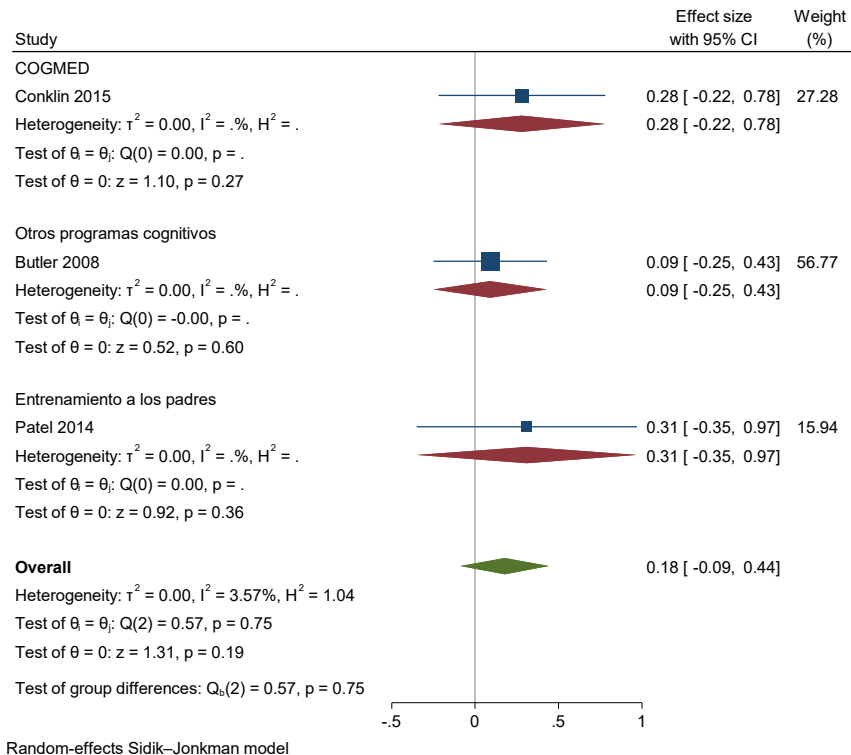
Butler et al. (2008) [46] ( $n = 163$ ) ofrecen una medida compuesta de rendimiento lector-matemático, con los tests *Reading decoding*, *Spelling*, *Arithmetic* (WRAT-3), *Reading* (PIAT-R), *Calculations*, *Applied Problems* (WJ-R) y *Arithmetic* (WISC-III). Obtuvieron un efecto significativo de pequeña intensidad tras 20 semanas de intervención ( $d = 0.19$ , IC95%: 0.07, 0.31).

## Lectura

Se realizó un MA con tres estudios (n = 240) que aplicaron distintos programas y evaluaron capacidad lectora mediante las pruebas *Reading decoding* (WRAT-3) [46], *Reading fluency* (WJ-III) [47] y *Reading composite* (WIAT-II) [46] entre 4-6 meses desde línea base. El resultado no fue significativo en ninguno de los estudios ni en la estimación global (g = 0.18, IC95%: -0.09, 0.44; I<sup>2</sup> = 3.6%) (Figura 5). El resultado no varió sustancialmente al incluir los datos de seguimiento a 6 meses de Conklin et al. (2017) [48].

Palmer et al. (2014) [53] (n = 81), no incluido en el MA, aplicaron un programa específico de lectura. En el seguimiento durante 5 años no observaron diferencias significativas en el cambio anual en capacidad lectora (p = 0.62).

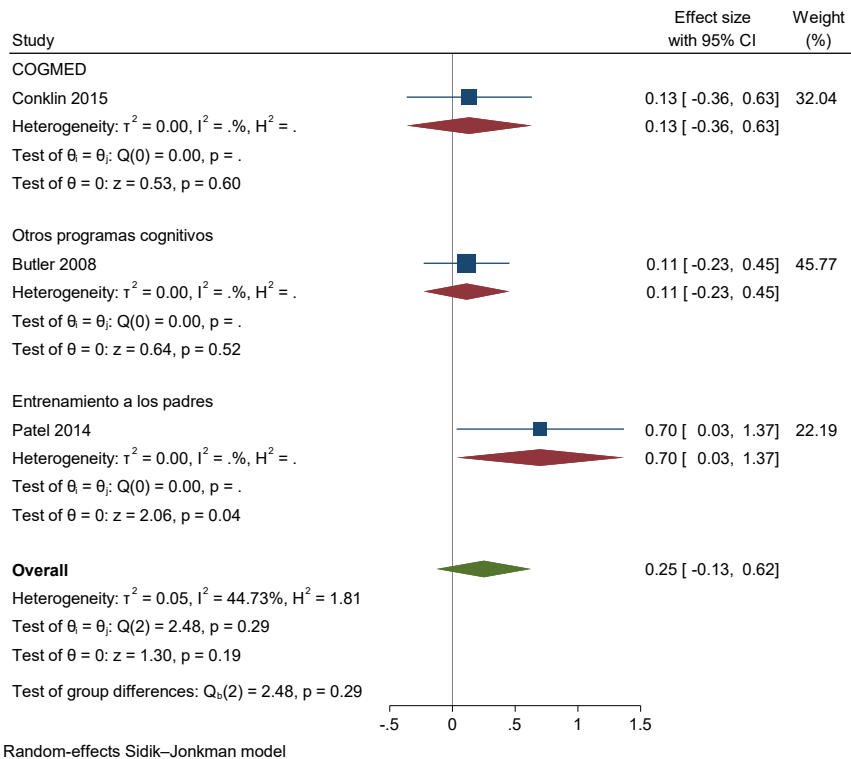
**Figura 5. Lectura**



## Matemáticas

Se realizó un MA con los mismos tres estudios que en el caso de la capacidad lectora. Las pruebas usadas fueron *Applied Problems* (WJ-R) [46], *Math fluency* (WJ-III) [47] y *Math composite* (WIAT-II) [46]. El resultado no fue significativo ( $g = 0.25$ , IC95%: -0.13, 0.63;  $I^2 = 44.7\%$ ) (Figura 6). De los tres estudios, solo Patel et al. (2014) [46] ( $n = 44$ ), con un entrenamiento a los padres, obtuvo un resultado significativo en la prueba  $z$  usada en el MA ( $g = 0.70$ , IC95%: 0.03, 1.37), aunque en el ANOVA realizado en el artículo no se alcanzó la significación ( $p = 0.070$ ).

**Figura 6. Matemáticas**



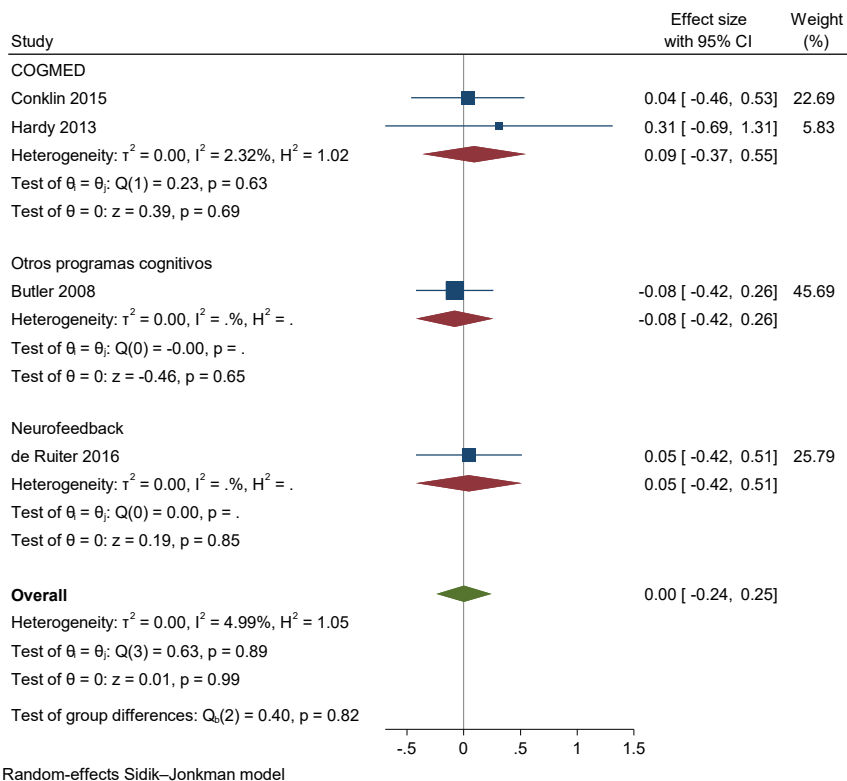
## Atención / memoria inmediata

### Verbal

Se realizó un MA con cuatro estudios ( $n = 292$ ) que aplicaron pruebas de atención/memoria verbal inmediata de dígitos/letras: *Digits forward*

(WISC) [46,47,49] y *Number Letter* (WRAML2) [50]. El resultado no fue significativo globalmente ( $g = 0.00$ , IC95%: -0.24, 0.25;  $I^2 = 4.9\%$ ) ni en los estudios individuales (Figura 7).

**Figura 7. Atención / memoria inmediata verbal**



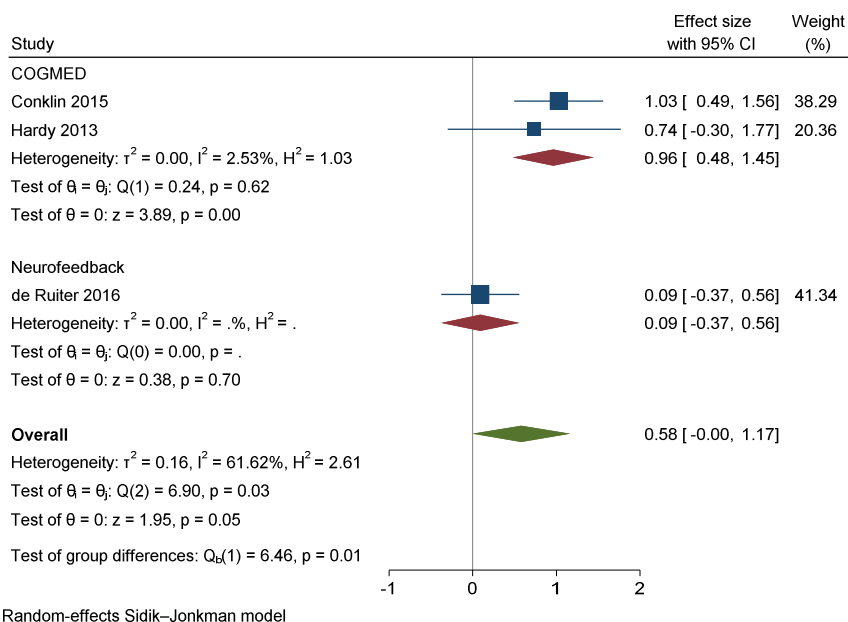
Hardy et al. (2013) [50] y Conklin et al. (2017) [48] no obtuvieron diferencias significativas a los 3 y 6 meses de seguimiento, respectivamente.

Butler et al. (2008) [46] ofrecen un índice compuesto denominado “atención breve focalizada”, que incluye las pruebas *Digit span* (WISC-III), *Stories* (Children's Memory Scale, CMS), *Sentence Memory* (Wide Range Achievement Test of Memory and Learning, WRAML) y *Rey Auditory Verbal Learning Test* (RAVLT). No obtuvo diferencias significativas entre grupos.

## Visoespacial

Tres estudios aplicaron las pruebas *Spatial Span forward* (WISC-IV) [47], *Finger Windows* (WRAML2) [50] y *Visual sequencing task* [49]. El resultado acumulado de los dos primeros, con el programa Cogmed®, fue significativo ( $g = 0.96$ , IC95%: 0.48, 1.95;  $I^2 = 2.5\%$ ), mientras que de Ruiter et al. (2013) no obtuvo diferencias significativas aplicando neurofeedback (Figura 8). El resultado significativo de Conklin et al. (2015) [47] se mantuvo a los 6 meses de seguimiento [48].

**Figura 8. Atención / memoria inmediata visoespacial**



## Atención sostenida

Dos estudios aplicaron la prueba *Conners' Continuous Performance Test II* (CPT-II). Conklin et al. (2015) [47] ( $n = 68$ ) observaron un efecto significativo del programa Cogmed® ( $d = 0.56$ ,  $p = 0.036$ ), que se mantuvo a los 6 meses [48]. Butler et al. (2008) [46] no obtuvo diferencias significativas con un programa de rehabilitación cognitiva.

## **Memoria (recuerdo/reconocimiento)**

Dos estudios con distintos programas incluyeron pruebas de recuerdo verbal y/o visual, y ninguno obtuvo diferencias significativas: Benzing et al. (2020) [43] (n = 69) en la prueba de memoria verbal del KABC-II (post-intervención y 3 meses de seguimiento), y Butler et al. (2008) [46] (n = 161) con un índice compuesto de recuerdo (*Stories Delay*, CMS; *Rey-Osterrieth Complex Figure Test*, ROCFT, *delayed recall*; RAVLT, *delayed recall*).

Kasatkin et al. (2022) [51] (n = 63) no encontraron efectos significativos de la intervención en reconocimiento inmediato o diferido de patrones visuales, ni en memoria espacial (CANTAB).

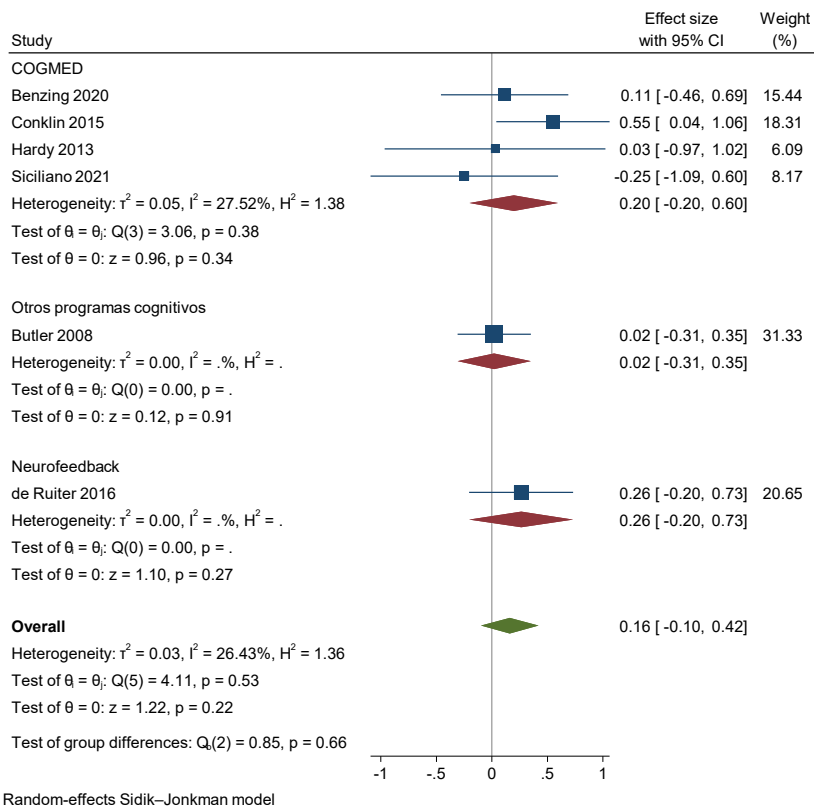
## **Memoria de trabajo**

Butler et al. (2008) [46] ofrecen un índice compuesto que incluye las pruebas *Digits Backward* (WISC-III), *Stroop Color-Word Test* (SCWT, Trial 3), *Trail Making Test B* (TMT-B) y *Brief Test of Attention* (BTA). No obtuvieron diferencias significativas entre grupos.

### *Verbal*

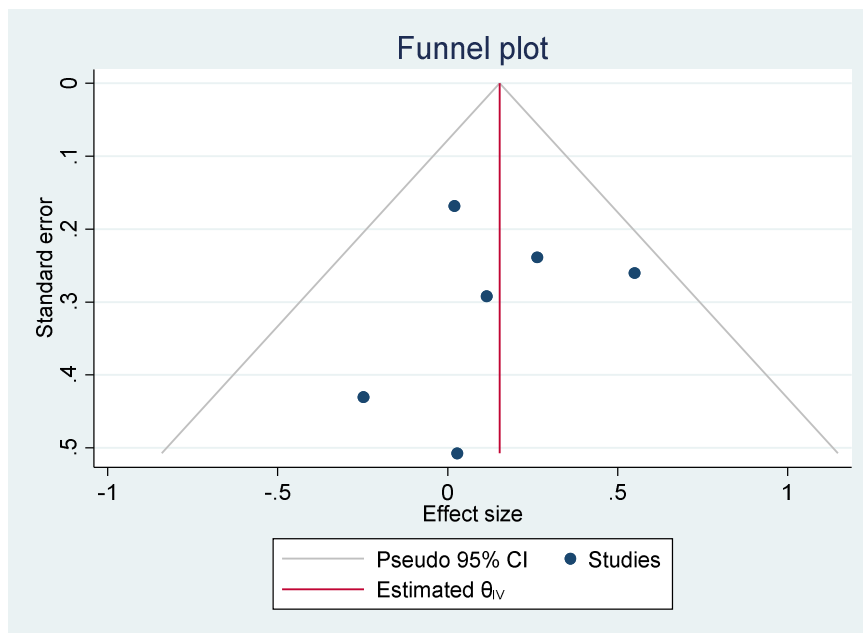
Se realizó un MA con 6 estudios (n = 394) que aplicaron las siguientes pruebas de memoria de trabajo verbal: *Number Recall/Word Order* (KABC-II) [43], *Digits Backwards* (WISC-III) [46,49], *Working memory index* (WISC-IV) [45,47] y *Verbal Working Memory* (WRAML2) [50]. Los programas tuvieron una duración de entre 2 y 5 meses. El resultado acumulado no fue significativo ( $g = 0.16$ , IC95%: -0.10, 0.42;  $I^2 = 26.4\%$ ), ni tampoco por separado según el tipo de programa (Figura 9).

**Figura 9. Memoria de trabajo verbal (post intervención)**



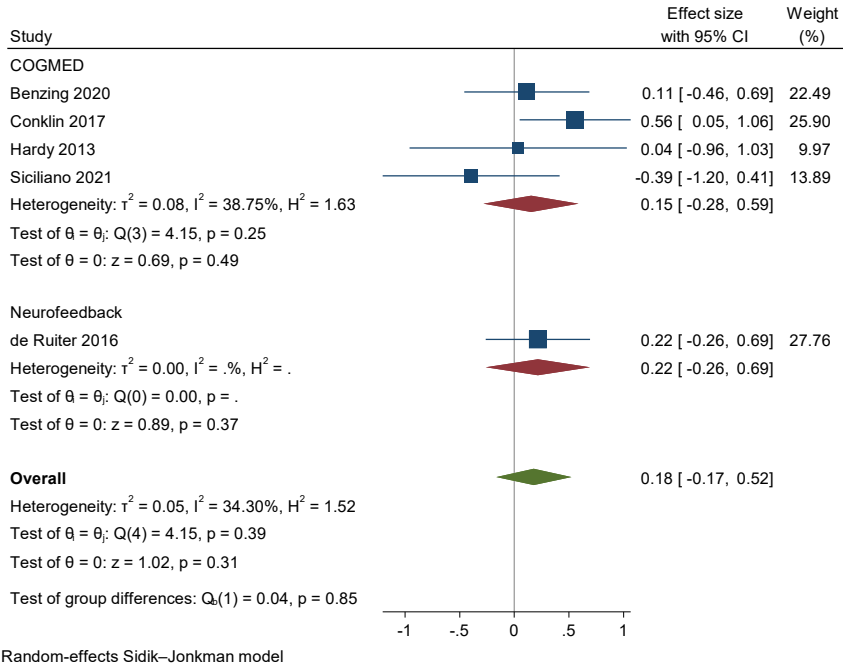
El gráfico de embudo muestra asimetría, pero no en el sentido de “small-study effect” (Figura 10).

**Figura 10. Gráfico de embudo para la memoria de trabajo verbal (post intervención)**



Cinco estudios ofrecieron datos de seguimiento a los 3 meses [43,50], 6 meses [48,49] y 8.5-11 meses [45]. El MA de estos estudios no resultó significativo ( $g = 0.18$ , IC95%: -0.17, 0.52;  $I^2 = 34.3\%$ ) (Figura 11).

**Figura 11. Memoria de trabajo verbal (seguimiento)**

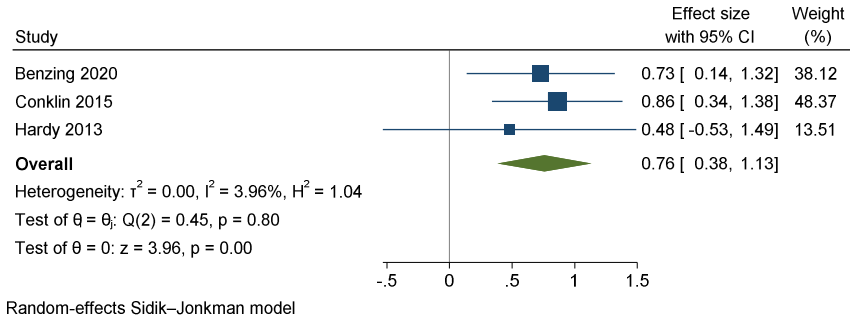


### Visoespacial

Se realizó un MA con 3 estudios ( $n = 126$ ) que aplicaron el programa Cogmed®. Las pruebas usadas fueron el *Block Recall Test* (WMTBC) [43], *Spatial Span backward* (WISC-IV) [47] y *Symbolic Working Memory* (WRAML2) [50]. Se obtuvo un resultado consistente y significativamente a favor de la intervención ( $g = 0.76$ , IC95%: 0.38, 1.13;  $I^2 = 4\%$ ) (Figura 12).

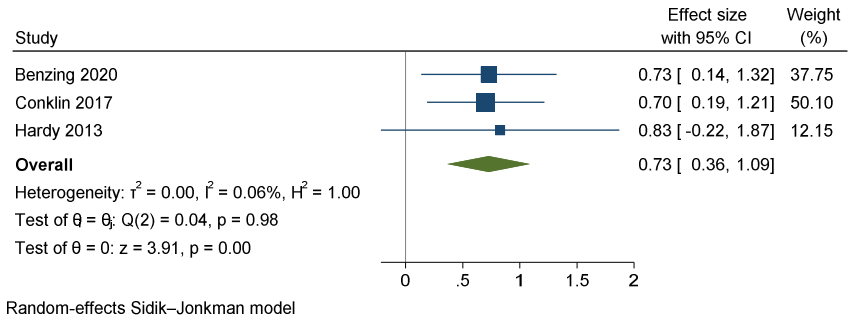
Kasatkin et al. (2022) [51] ( $n = 63$ ) no observaron diferencias significativas en el test de memoria de trabajo visoespacial de la batería NIMHANS.

**Figura 12. Memoria de trabajo visoespacial (post intervención)**



Los tres estudios meta-analizados ofrecieron datos de seguimiento a 3 [43,50] y 6 meses [48]. De nuevo se obtuvo un resultado consistente y significativamente a favor de la intervención ( $g = 0.73$ , IC95%: 0.36, 1.09;  $I^2 = 0\%$ ) (Figura 13).

**Figura 13. Memoria de trabajo visoespacial (seguimiento)**



### *Inhibición / interferencia / Cambio*

Tres estudios con diferentes intervenciones incluyeron los tests *Color-Word Interference Test* (DKEFS) [43], *Stroop Color-Word Test* (Trial 3) [46] y *Stop Signal Task* [49]. Ninguno obtuvo diferencias significativas.

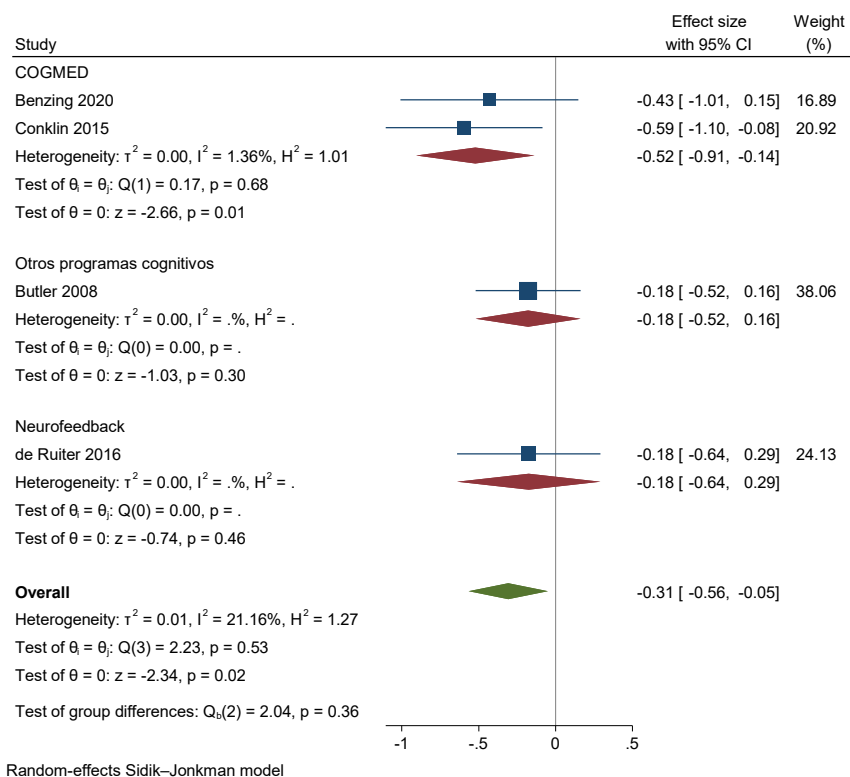
### **Velocidad de procesamiento**

Se realizó un MA con cuatro estudios ( $n = 322$ ), que usaron las pruebas: *Coding - Symbol Search* (WISC-IV) [43], *Trail Making Test B* [46], *CPT-II* (tiempo de reacción) [47] y *Attention Network Task* (ANT) (tiempo de

reacción) [49]. El resultado fue significativamente favorable a la intervención ( $g = -0.31$ , IC95%:  $-0.56, -0.05$ ;  $I^2 = 21.2\%$ ). Por subgrupos, el resultado solo fue significativo para los dos estudios que aplicaron el programa COGMED [43,47] ( $g = -0.52$ , IC95%:  $-0.91, -0.14$ ;  $I^2 = 1.4\%$ ), aunque la diferencia entre subgrupos no fue significativa (Figura 14).

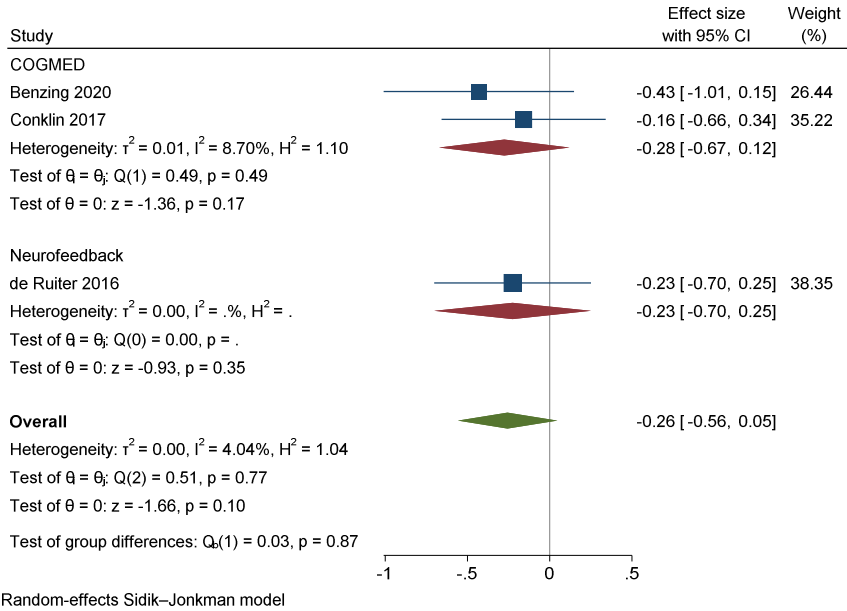
Kasatkin et al. (2022) ( $n = 63$ ) [51], no incluido en el MA, observaron una mejoría significativa en el grupo de intervención ( $p = 0.02$ ) en la prueba de procesamiento visual (CANTAB), sin cambios significativos en el grupo control (no se realizó un contraste inter-grupos, pero los intervalos de confianza no están solapados).

**Figura 14. Velocidad de procesamiento (post intervención)**



Tres estudios ofrecieron datos de seguimiento a 3 [43] y 6 meses [48,49]. El resultado del MA no fue significativo ( $g = -0.26$ , IC95%:  $-0.56, 0.05$ ;  $I^2 = 4\%$ ), tampoco para el subgrupo de dos estudios que aplicaron el programa Cogmed® [43,48] (Figura 15).

**Figura 15. Velocidad de procesamiento (seguimiento)**



## Inteligencia

Benzing et al. (2020) [43] ( $n = 47$ ) no obtuvieron diferencias significativas en el test de inteligencia no verbal TONI-4 tras la aplicación del programa Cogmed®. De Ruitter et al. (2016) [49] ( $n = 71$ ) tampoco observaron un efecto de la intervención (neurofeedback) sobre la inteligencia verbal y no verbal (WISC/WAIS-III abreviados).

## Otras variables neuropsicológicas

Akel et al. (2019) [42] aplicaron la batería *Dynamic Occupational Therapy Cognitive Assessment for Children* (DOTCA-Ch), en pacientes hospitalizados. Se observó una mejoría significativa antes-después en el grupo de intervención en la puntuación total y en todas las subescalas (orientación, percepción espacial, praxis, construcción viso-motora, operaciones mentales) pero no se ofrecen comparaciones inter-grupos.

Benzing et al. (2020) [43] no obtuvieron diferencias significativas en la prueba de planificación *Rover* (KABC-II) ni en la prueba de atención selectiva *Cancellation* (WISC-IV).

Siciliano et al. (2021) [45] no obtuvieron diferencias significativas en un índice global compuesto a partir de cinco subpruebas del *NIH Toolbox Cognition Battery* (NTCB) que evalúan atención, función ejecutiva, memoria de trabajo, velocidad de procesamiento y memoria episódica.

### **Eventos adversos**

Cinco estudios informaron explícitamente de que no hubo efectos adversos [46,47,49,50,52]. Por su parte, Benzinger et al. (2020) [43] no obtuvieron diferencias significativas frente al grupo control en el esfuerzo físico y cognitivo exigido por el programa, así como en emociones negativas. El resto de estudios no ofrece información sobre eventos adversos.

## **IV.1.5. Calidad de la evidencia de eficacia y seguridad**

La Tabla 7 muestra la valoración de la calidad de la evidencia según el sistema GRADE [38]. Se han evaluado todas las variables críticas y las importantes en las que se pudo realizar MA. Entre las primeras, la evidencia ha sido calificada como de baja calidad, excepto la calidad de vida y la función ejecutiva/conducta reportada por padres/profesores (muy baja calidad). Igualmente, todas las variables importantes muestran una evidencia de baja calidad. Las penalizaciones se han realizado por el riesgo de sesgo de los estudios e imprecisión (muestra menor a 400 en todos los casos), y también por riesgo de sesgo de publicación, en las calificadas de muy baja calidad.

**Tabla 7. Calidad de la evidencia**

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Intervención	Control	Relativo (95% IC)	Absoluto (95% IC)		
<b>Calidad de vida relacionada con la salud</b>												
3	ensayos aleatorios	serio <sup>a</sup>	no es serio	no es serio	muy serio <sup>b</sup>	ninguno	Kaushal et al. (2022) (n = 36) no obtuvieron diferencias intra-grupo significativas en la escala Pediatric Quality of Life (PedsQoL). De Ruiter et al. (2016) (n = 80) tampoco obtuvieron un efecto significativo en el cuestionario Kidscreen-27, ni en la escala de funcionamiento socioemocional Strengths and difficulties questionnaire (SDQ), tanto desde la perspectiva de los niños como de los padres. Akel et al. (2019) (n = 46) con niños hospitalizados, obtuvieron un efecto significativo de la intervención en la escala Functional Independence Measure for Children (WeeFIM) (p < 0.01), así como en sus tres subescalas de auto-cuidado, movilidad y cognición (p < 0.01).			⊕○○ ○ Baja	CRÍTICO	
<b>Función ejecutiva/conducta reportadas por los padres/profesores</b>												
6	ensayos aleatorios	serio <sup>a</sup>	no es serio	no es serio	serio <sup>e</sup>	serio <sup>c</sup>	196	168	-	SMD 0.34 SD menor (0.61 menor a 0.06 menor)	⊕○○ ○ Muy baja	CRÍTICO

Síntomas psicológicos												
3	ensayos aleatorios	serio <sup>a</sup>	no es serio	no es serio	serio <sup>b</sup>	ninguno	Kaushal et al. (2022) (n = 36), tras 4 semanas de intervención, no obtuvieron diferencias intra-grupo significativas en la Child Post-traumatic Stress Disorder Symptom Scale (CPSS). De Ruiter et al. (2016) (n = 80) tampoco encontraron diferencias significativas en fatiga (Checklist Individual Strength, CIS) y problemas de sueño (evaluado por los padres mediante la escala Sleep Disturbance Scale for children, SDSC), a los 3 y 6 meses. Akel et al. (2019) (n = 46), con niños hospitalizados, obtuvieron una diferencia significativa a favor de la intervención en fatiga (escala visual analógica) antes (p = 0.03), durante (p = 0.001) y después (p = 0.04) de las actividades del tratamiento habitual.				⊕⊕○○ Baja	CRÍTICO
Competencia en lectura												
4	ensayos aleatorios	serio <sup>a</sup>	no es serio	no es serio	serio <sup>b</sup>	ninguno	El MA de 3 estudios (n = 240) con evaluación a 3-6 meses no fue significativo (g = 0.18, IC95%: -0.09, 0.44; I <sup>2</sup> = 3.6%). Otro estudio con seguimiento a 5 años no encontró diferencias significativas.				⊕⊕○○ Baja	CRÍTICO
Competencia en matemáticas												
3	ensayos aleatorios	serio <sup>a</sup>	no es serio	no es serio	serio <sup>b</sup>	ninguno	140	104	-	SMD 0.25 SD mayor (0.13 menor a 0.63 mayor)	⊕⊕○○ Baja	CRÍTICO

<b>Atención /memoria inmediata verbal</b>												
4	ensayos aleatorios	serio <sup>a</sup>	no es serio	no es serio	serio <sup>b</sup>	ninguno	165	127	-	SMD 0.00 SD menor (0.24 menor a 0.25 mayor)	⊕⊕○○ Baja	IMPORTANT E
<b>Atención /memoria inmediata viso-espacial (programa COGMED)</b>												
2	ensayos aleatorios	serio <sup>a</sup>	no es serio	no es serio	serio <sup>b</sup>	ninguno	41	38	-	SMD 0.96 SD mayor (0.48 mayor a 1.95 mayor)	⊕⊕○○ Baja	IMPORTANT E
<b>Memoria de trabajo verbal</b>												
6	ensayos aleatorios	serio <sup>a</sup>	no es serio	no es serio	serio <sup>b</sup>	no es serio	196	168		SMD 0.16 SD mayor (0.10 menor a 0.42 mayor)	⊕⊕○○ Baja	IMPORTANT E
<b>Memoria de trabajo viso-espacial (programa COGMED)</b>												
3	ensayos aleatorios	serio <sup>a</sup>	no es serio	no es serio	serio <sup>b</sup>	ninguno	64	52		SMD 0.76 SD mayor (0.38 mayor a 1.13 mayor)	⊕⊕○○ Baja	IMPORTANT E
<b>Memoria de trabajo (Inhibición / interferencia / Cambio)</b>												
3	ensayos aleatorios	serio <sup>a</sup>	no es serio	no es serio	serio <sup>b</sup>	ninguno	3 estudios (n total = 270) no obtuvieron diferencias significativas				⊕⊕○○ Baja	IMPORTANT E

**Velocidad de procesamiento**

3	ensayos aleatorios	serio <sup>a</sup>	no es serio	no es serio	serio <sup>b</sup>	ninguno	157	113		SMD 0.31 SD menor (0.56 menor a 0.05 menor)	⊕⊕○○ Baja	IMPORTANT E
---	--------------------	--------------------	-------------	-------------	--------------------	---------	-----	-----	--	---	--------------	----------------

a. Estudios con riesgo de sesgo incierto o alto, principalmente por dudas sobre la aleatorización, imposibilidad de cegamiento y pérdidas en el seguimiento.

b. Muestra menor a 400.

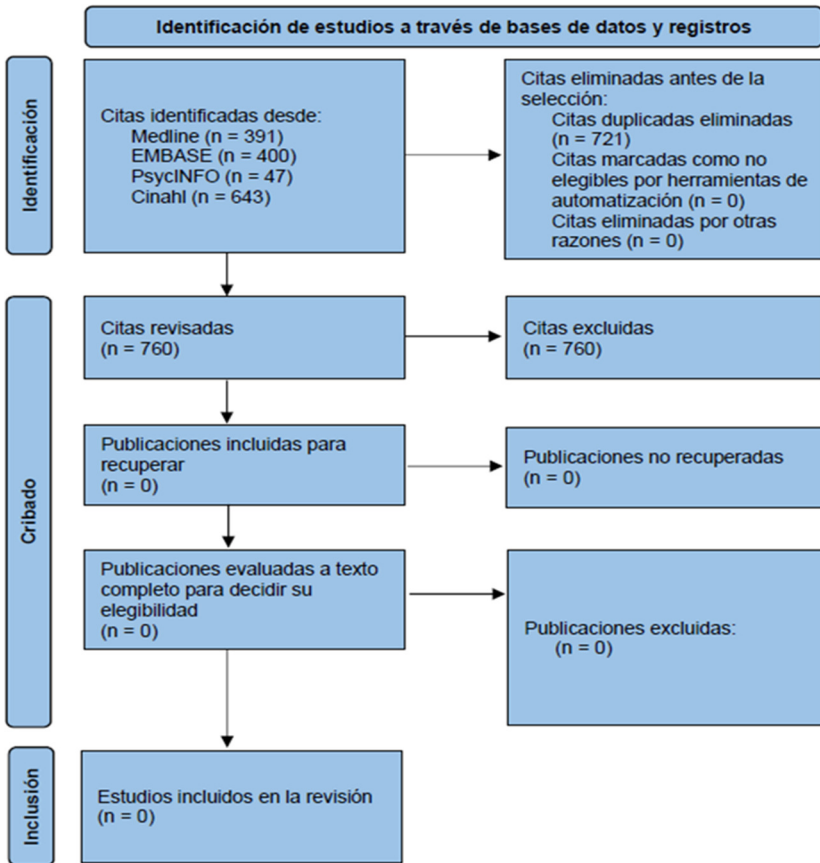
c. Gráfico de embudo asimétrico.

## **IV.2. Revisión sistemática de evaluaciones económicas**

### **IV.2.1. Resultado de la búsqueda bibliográfica**

La búsqueda en las bases de datos electrónicas, descrita anteriormente, identificó como evaluaciones económicas 760 de las referencias encontradas. De acuerdo a los criterios de selección establecidos, a partir de la lectura de títulos y resúmenes, ningún estudio económico fue incluido para su lectura a texto completo, finalizando así el proceso de revisión sistemática. El proceso de selección de estudios se muestra en la Figura 16.

**Figura 16. Proceso de selección de evaluaciones económicas**



## **IV.3. Análisis económico**

### **IV.3.1. Estudio de costes**

El análisis se basa en una intervención de rehabilitación cognitiva de la Asociación Infantil Oncológica de Madrid (ASION) [55], que desde 2011 ofrece a las familias un programa de evaluación y rehabilitación neuropsicológica.

#### **Intervención**

El programa evaluado consiste en una evaluación neuropsicológica, llevada a cabo en un centro hospitalario o fuera del mismo, y rehabilitación cognitiva, con el objetivo de minimizar el impacto de los problemas cognitivos, conductuales, emocionales y/o físicos derivados de la enfermedad o de los propios tratamientos. Según el informe de ASION, en 2021 se realizaron 1068 intervenciones dirigidas a 93 familias.

#### **Uso de recursos y costes incluidos**

La estimación del uso de recursos por familia/paciente se basa en las estadísticas de ASION: cada familia intervenida ha recibido en promedio 11.5 diferentes sesiones: 6.4 sesiones individuales, 1 sesión grupal y 4 sesiones de familias (Tabla 8).

La perspectiva del análisis es la del sistema sanitario. Por lo tanto, se han incluido costes directos relacionados con el desarrollo de la intervención por parte de un neuropsicólogo. La contratación laboral de un especialista en neuropsicología podría llegar en promedio a 63 862 €, según los datos del INE de coste laboral para CNAE-09 (86 actividades sanitarias) y asumiendo una jornada laboral de 8 horas.

#### **Coste por paciente**

Con 93 pacientes/familias atendidos por el/la especialista en neuropsicología contratado/a específicamente para la aplicación de esta intervención, el coste por una sesión sería de 59.8 € y el coste por paciente ascendería a 687 € (Tabla 8).

**Tabla 8. Uso de recursos al año y costes relacionados con la intervención de rehabilitación cognitiva**

Recurso	Uso por centro	Uso por paciente / familia	Coste total por centro	Coste total por paciente / familia
Neuropsicólogo	1 persona a jornada completa	x	30.60 €/hora 63 862 €/año	686.69 €
Sesiones individuales	595	6.40	35 578.66 €	382.57 €
Sesiones grupales	99	1.06	5 919.81 €	63.65 €
Talleres de padres	5	0.05	298.98 €	3.21 €
Sesiones con familias	369	3.97	22 064.75 €	237.26 €
<b>Total</b>	<b>1068 sesiones</b>	<b>11.48 sesiones</b>	<b>63 862.20 €</b>	<b>686.69 €</b>

Coste unitario por sesión = 59.8€ (año 2022)

\* Coste laboral por hora efectiva por divisiones de la CNAE-09 86. Act. Sanitarias 2022 (Fuente: Instituto Nacional de Estadística INE [www.ine.es/jaxiT3/Datos.htm?t=6037](http://www.ine.es/jaxiT3/Datos.htm?t=6037))

### IV.3.1. Análisis del impacto presupuestario

Con el supuesto de que el escenario actual es la ausencia de una intervención neuropsicológica en la población oncológica infantil, el análisis del impacto presupuestario se limita a la previsión de costes de una hipotética implementación de la intervención en el Sistema Nacional de Salud en España.

Para calcular la población diana se han tomado en cuenta los datos del Registro Español de Tumores Infantiles (RETI-SEHOP). En su informe de 2022 se ha estimado la incidencia de cáncer en la población de 0 a 14 años por CCAA [56]. El último dato disponible eran los casos observados y la estimación de número total de casos (casos esperados) en 2020-21. Para obtener la incidencia anual se dividió la incidencia bienal entre dos. Se asumió una población infantil y una ratio de incidencia constante en los próximos 5 años: aproximadamente 1020 casos al año.

Se estimó el impacto presupuestario bruto para dos modalidades de la intervención:

1. El número de sesiones por paciente/familia se basa en los datos de ASION (ver el apartado anterior);
2. El número de sesiones por paciente/familia es de 25, según los estudios incluidos en la RS de efectividad.

Para la modalidad 1, con 11.5 sesiones por paciente/familia, el impacto presupuestario bruto a los 5 años sería de 700 802 €. Para la modalidad 2, con 25 sesiones por paciente/familia, sería de 1 525 622 € (Tabla 9).

**Tabla 9. Impacto presupuestario bruto a los 5 años por CCAA y España para dos modalidades de la intervención neuropsicológica**

	Casos estimados en 2020-21	Casos al año	Impacto bruto a 5 años: modalidad 1	Impacto bruto a 5 años: modalidad 2
Andalucía	391.5	195.8	134 420 €	292 627 €
Aragón	55.2	27.6	18 953 €	41 259 €
Asturias	32.2	16.1	11 056 €	24 068 €
Baleares	53.3	26.7	18 300 €	39 839 €
Canarias	84	42.0	28 841 €	62 786 €
Cantabria	22.2	11.1	7 622 €	16 593 €
Castilla-La Mancha	90.9	45.5	31 210 €	67 943 €
Castilla y León	83.8	41.9	28 772 €	62 636 €
Catalunya	347.6	173.8	119 347 €	259 814 €
Ceuta y Melilla	10.8	5.4	3 708 €	8 072 €
Comunitat Valenciana	218.3	109.2	74 952 €	163 169 €
Euskadi	89.7	44.9	30 798 €	67 046 €
Extremadura	42.5	21.3	14 592 €	31 767 €
Galicia	93.9	47.0	32 240 €	70 186 €
Madrid	305.1	152.6	104 755 €	228 047 €
Murcia	76.5	38.3	26 266 €	57 180 €
Navarra	30.1	15.1	10 335 €	22 498 €
La Rioja	13.5	6.8	4 635 €	10 091 €
<b>ESPAÑA</b>	<b>2041.1</b>	<b>1020.6</b>	<b>700 802 €</b>	<b>1 525 622 €</b>

Modalidad 1: 11.5 sesiones por paciente; Modalidad 2: 25 sesiones por paciente.

#### **IV.4. Aspectos medioambientales, éticos, de pacientes, sociales, legales y organizacionales**

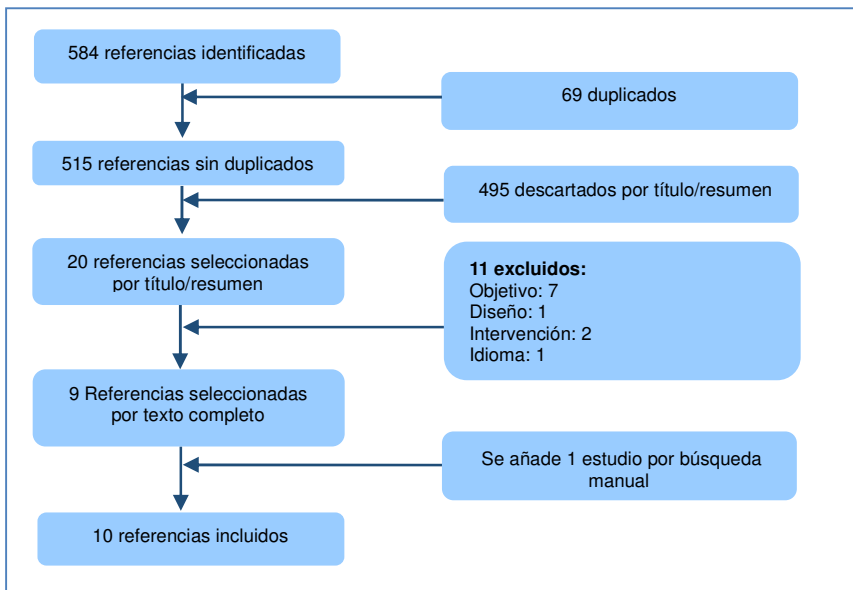
Se localizaron inicialmente 584 referencias bibliográficas, 515 una vez eliminados los duplicados. A partir de la lectura de títulos y resúmenes se descartaron 495 referencias. Finalmente se seleccionaron 20 referencias para la lectura de texto completo, 11 referencias se descartaron y 9 referencias se obtuvieron de la fase 2. Un nuevo estudio fue obtenido mediante búsqueda manual. Al final, en la revisión se incluyeron 10 estudios (Tabla 10).

**Tabla 10. Resultados de la búsqueda bibliográfica (aspectos medioambientales, éticos, de pacientes, sociales, legales y organizacionales)**

Base de datos	Plataforma de acceso	Fecha de acceso	Nº de resultados
MEDLINE	Ovid	24/05/2022	337
EMBASE	Elsevier	24/05/2022	247
Total			584
Duplicados (tras fusionar las búsquedas)			69
TOTAL, sin duplicados			<b>515</b>

La Figura 17 presenta el flow-chart con las referencias bibliográficas incluidas y excluidas a lo largo del proceso de revisión.

**Figura 17. Proceso de selección de estudios de aspectos éticos, legales, organizacionales y de pacientes**



### Características de los estudios incluidos

Se incluyen estudios realizados en Canadá, Estados Unidos, Reino Unido, Australia y Japón con diseños cualitativos que incluyen grupos focales y entrevistas [57–61], estudios cualitativos dentro de estudios mixtos [62–64] una revisión narrativa [65]; y una síntesis cualitativa [66].

La población de los estudios, en su mayoría, estuvo representada por supervivientes de cáncer pediátrico [58,62]). Otros estudios incluyeron a algún miembro de la familias [57,60,64,66] y otros incluyeron, además de los supervivientes y familiares, a los profesionales, que básicamente era el profesorado y profesionales sanitarios [59,61,63]. Seis de estos estudios estuvieron relacionados con aspectos determinantes del acceso y participación de los supervivientes de un cáncer pediátrico a los programas de rehabilitación neuropsicológica [57–59,61,65,66], los otros cuatro estudios fueron intervenciones estructuradas que abordaban otras medidas de resultados no cognitivas como el desarrollo de competencias socioemocionales y el apoyo social autopercibido [60,62–64]. A continuación, se presentan dichas intervenciones:

- Soejima et al. (2021) [63], presenta una intervención no estructurada que consistía en visitas domiciliarias e intrahospitalarias a los supervivientes (entre 9 y 18 años) por parte del profesorado y los alumnos, que tenía como objetivo mejorar el apoyo social percibido, durante el retorno a la escuela tras el alta hospitalaria.
- Agnihotri et al. (2021) [64], informa de una intervención basada en el entrenamiento de habilidades para el teatro, que tenía como objetivo mejorar las habilidades sociales y la integración comunitaria. Los temas que incluyó esta intervención, basada en estudios de casos, fueron: colaboración, conciencia de los demás y del entorno, relajación, escucha, curiosidad e imaginación. Esta intervención se implementó durante tres meses con encuentros diarios de cuatro horas, con una adolescente de 17 años. El otro estudio de caso que se incluye en este estudio no cumple los criterios de inclusión de esta revisión.
- El estudio de Bruce et al. (2012) [60], presenta el programa de enlace escolar cuyo objetivo fue mejorar la comunicación entre profesorado, familias y profesionales sanitarios, con la idea de que esto impacte positivamente la experiencia educativa de los supervivientes. Participaron 9 familias de niños y adolescentes entre 5 y 18 años. Dos de los niños seguían en tratamiento, mientras que el resto tuvo el alta previamente, de 1 a 13 años. El programa incluyó la valoración del niño y de la familia para ofrecerles un plan personalizado de apoyo. Se ofrecieron otros recursos a las familias, como la consulta directa con los profesionales sanitarios y el profesorado.
- Glazer et al. (2022) [62], presenta el desarrollo y evaluación de una intervención grupal psicoeducativa desde un abordaje de

entrenamiento compensatorio, centrado en objetivos de la vida real y mejora de la calidad de vida. Se abordaron cuatro áreas clave: Identidad, cognición, confianza en situaciones sociales y emociones. Participaron 19 supervivientes de un cáncer pediátrico de 13 a 24 años. Se llevaron a cabo 4 intervenciones grupales de un día de duración cada 3 meses a lo largo de un año. En la Tabla 11 puede verse el detalle de las características de los estudios incluidos.

**Tabla 11. Características de los estudios incluidos (aspectos medioambientales, éticos, de pacientes, sociales, legales y organizacionales)**

1er autor, año	Objetivo	Diseño	Población	Principales hallazgos	Limitaciones metodológicas de los estudios	Instrumento para evaluar calidad	Conflictos de interés
Angiotri, 2012, Canadá.	Implementar una intervención basada en el teatro para favorecer el desarrollo de habilidades sociales y la participación de niños con tumores cerebrales.	Estudio mixto. Cualitativo con análisis de caso y grupo focal (GF) y Cuantitativo mediante cuestionarios.	1 superviviente y su madre. Adolescente mujer de 17 años con diagnóstico de meduloblastoma a los 8 años de edad con una lesión cerebral adquirida y meningitis secundaria, que presentaba dificultades con el equilibrio y el rango de movimiento y con algunos problemas de memoria.	El programa parece mejorar las habilidades sociales y de participación de los menores con tumores cerebrales después de la intervención y en el seguimiento. Surgieron 4 temas de discusión en el GF: 1) Aumentar la autoestima y la autoeficacia mediante el proceso creativo; 2) El pensamiento abstracto frente al concreto y el uso de la imaginación como habilidad; 3) El entorno y las actividades de la intervención y su efecto en los participantes; y 4) Aumento de las habilidades sociales y emocionales.	Al tratarse de estudio de caso los resultados de la intervención son limitados.	MMTA	Los autores informan que no existen conflictos de intereses relacionados con el estudio.
Bruce, 2012, Canadá	Desarrollar un programa piloto de enlace escolar para mejorar los aspectos sociales y educativos de niños y adolescentes con tumores cerebrales y explorar las experiencias de familias, el profesorado y el personal sanitario sobre la	Estudio cualitativo basado en entrevistas semiestructuradas. Análisis temático.	9 familias: 4 niños y 5 niñas de 5 a 18 años de escuelas públicas primarias y secundarias, 8 maestros, 1 educador de enlace escolar y 1 enfermera clínica. 6 familias residían en entornos rurales.	El programa de enlace escolar parece mejorar la comunicación entre las familias, los profesionales de la salud y el personal educativo, con un impacto positivo en el progreso académico de los menores después de un cáncer.	El escaso tiempo disponible y la disparidad geográfica de los estudiantes que el educador de enlace debía recorrer puede haber afectado los resultados de la intervención.	CASPe	Los autores informan que no existen conflictos de intereses declarados con el estudio.

**Tabla 11. Características de los estudios incluidos (aspectos medioambientales, éticos, de pacientes, sociales, legales y organizacionales)**

1er autor, año	Objetivo	Diseño	Población	Principales hallazgos	Limitaciones metodológicas de los estudios	Instrumento para evaluar calidad	Conflictos de interés
	implementación de dicho programa.						
Butler, 2008. Estados Unidos	Revisar las terapias desarrolladas para mejorar el funcionamiento neuropsicológico (atención sostenida, memoria y velocidad de procesamiento de la información) de los supervivientes de cáncer pediátricos en áreas en las que se producen las secuelas: terapias farmacológicas y rehabilitación cognitiva.	Revisión narrativa	NA	Los datos cualitativos sugieren que la enseñanza en el hogar que reciben los niños en tratamiento oncológico puede ser socialmente aislante y académicamente inadecuada. De ahí la importancia de crear programas educativos con base hospitalaria para promover el desarrollo académico durante el periodo de tratamiento. Las enfermeras de enlace pueden apoyar la planificación educativa y los servicios de reincorporación a la escuela.	No se señalan limitaciones dentro del estudio.	SANRA	No hay una declaración expresa de conflictos e interés.
Cheung, 2014. Australia	Explorar la comprensión de los padres y profesores sobre los informes de neuropsicología, los índices de aplicación de las recomendaciones y su eficacia percibida, así	Estudio cualitativo mediante entrevistas semi-estructuradas	12 madres, 5 padres y 8 profesores de supervivientes de tumores cerebrales infantiles de 15 familias australianas que habían recibido un informe neuropsicológico	Barreras y facilitadores de implementación de los informes y recomendaciones neuropsicológicas. Facilitadores: Instrucciones claras y sencillas; las derivaciones a la terapia ocupacional y del habla. Estrategias prácticas de enseñanza en el aula como: la comprobación de la	Es probable que las perspectivas de los profesores no estén totalmente representadas. También es posible que las familias y los profesores que optaron por	CASPe	No hay una declaración expresa de conflictos e interés

**Tabla 11. Características de los estudios incluidos (aspectos medioambientales, éticos, de pacientes, sociales, legales y organizacionales)**

1er autor, año	Objetivo	Diseño	Población	Principales hallazgos	Limitaciones metodológicas de los estudios	Instrumento para evaluar calidad	Conflictos de interés
	como los obstáculos para la implementación de dichas recomendaciones		en los 2 años anteriores.	comprensión del alumno, el desglose de las tareas y la repetición de las instrucciones. Barreras: actitud del paciente hacia las recomendaciones.	participar hayan tenido una experiencia más positiva con un mayor grado de aplicación de las recomendaciones, que los que optaron por no participar.		
Glazer, 2022. Reino Unido	Informar el desarrollo y evaluación de una intervención grupal psicossocial y de rehabilitación cognitiva para adolescentes y adultos jóvenes sobrevivientes de tumores cerebrales y estudiar su factibilidad.	Estudio mixto. Participación en taller grupal desarrollado en un día completo y grupo focal, ambos coordinados por psicólogos clínicos.	19 supervivientes de cáncer pediátrico, de entre 13 y 24 años.	El programa de rehabilitación cognitiva y social parece ser aceptable por los participantes al aumentar algunas habilidades cognitivas y psicológicas (comprensión, autoconfianza y asertividad) y reducir los sentimientos de aislamiento y soledad después del cáncer.	No se señalan limitaciones dentro del estudio.	MMTA	Los autores informan que no existen conflictos de intereses relacionados con el estudio.
McLoone, 2011. Australia	Indagar las percepciones de padres y adolescentes sobre el regreso a la escuela después de superar un	Estudio cualitativo mediante entrevista semiestructurada.	22 familias (19 adolescentes supervivientes de cáncer, 21 madres, 15 padres y 15 hermanos).	Importante proporcionar apoyo a los padres sobre cómo comunicar eficazmente a las escuelas las necesidades educativas de sus hijos en los momentos de transición. Las familias fueron unánimes en su valoración y del impacto	Las familias que aceptaron participar habían hecho la transición de vuelta a la escuela con relativa facilidad,	CASPe	Los autores informan que no existen conflictos de intereses relacionados

**Tabla 11. Características de los estudios incluidos (aspectos medioambientales, éticos, de pacientes, sociales, legales y organizacionales)**

1er autor, año	Objetivo	Diseño	Población	Principales hallazgos	Limitaciones metodológicas de los estudios	Instrumento para evaluar calidad	Conflictos de interés
	tratamiento contra el cáncer.			positivo de la enfermera de enlace para el desarrollo escolar.	no se recoge las impresiones de las que tuvieron dificultades, ya que éstas optaron por no participar.		s con el estudio.
Soejima, 2015 Japón	Explorar la asociación entre las formas de apoyo social (visitas hospitalarias y domiciliarias) de compañeros y profesores en la reincorporación escolar de menores con cáncer.	Estudio multicéntrico (en 3 hospitales) de diseño transversal utilizando cuestionarios y entrevistas.	36 parejas de menores con cáncer y sus profesores y progenitores.	Ofrecer información adecuada acerca del proceso de diagnóstico, tratamiento y recuperación del cáncer favoreció la reincorporación escolar de los menores con cáncer. La comprensión de los compañeros sobre las experiencias hospitalarias, la forma de interactuar y las visitas a domicilio se asociaron positivamente con el apoyo social percibido. La comprensión del profesorado acerca de la apariencia física, el rendimiento académico y la comunicación entre el hospital y la escuela parece correlacionar positivamente con un mayor apoyo social percibido para la reincorporación de los niños con cáncer.	Los resultados sólo se pueden aplicar a niños con cáncer (leucemia y linfoma) que establecen relaciones sociales de apoyo.  Los participantes de este estudio eran muy jóvenes, por lo que no se puede diferenciar entre los más jóvenes y los mayores. Además, debido al diseño del estudio (transversal) no se puede	Escala de calidad para estudios de cohortes y transversales (NIH)	Los autores informan que no existen conflictos de intereses declarados con el estudio.

**Tabla 11. Características de los estudios incluidos (aspectos medioambientales, éticos, de pacientes, sociales, legales y organizacionales)**

1er autor, año	Objetivo	Diseño	Población	Principales hallazgos	Limitaciones metodológicas de los estudios	Instrumento para evaluar calidad	Conflictos de interés
					confirmar ninguna relación causal.		
Shuldiner, 2021 Canadá	Dilucidar las barreras y los facilitadores para acceder a las pruebas que permiten identificar efectos tardíos del tratamiento de un cáncer pediátrico.	Estudio cualitativo mediante entrevista semiestructurada.	30 adultos supervivientes de cáncer. Entre 25 y 60 años.	Facilitadores: la intención de realizar las pruebas, el miedo a otro cáncer, la confianza en los beneficios de la vigilancia y la detección precoz. La ayuda con los recordatorios, alivió la carga de gestionar las pruebas y se describió como esencial para completar las pruebas de vigilancia. Barreras: el desconocimiento de los efectos tardíos y de las pautas de vigilancia, y la negación de asumir la carga de gestionar las pruebas de vigilancia.	Los participantes fueron reclutados en una única clínica de supervivientes de cáncer. Los participantes en el estudio informaron de altos niveles de ingresos; las barreras y facilitadores que pueden no ser coincidentes en los grupos de ingresos más bajos	CASPe	Los autores informan que no existen conflictos de intereses relacionados con el estudio.
Tresman, 2016. Reino Unido	Desarrollar un protocolo para la reintegración escolar (pasaporte) de niños con meduloblastoma para maximizar el apoyo ofrecido a	Metodología cualitativa en 4 etapas mediante cuestionarios, entrevistas, grupo focal y análisis de	27 participantes: 9 padres, 12 educadores de 8 escuelas y 6 profesionales sanitarios (PS) (oncólogo pediátrico consultor,	El pasaporte escolar permitirá: compartir información centrada en las necesidades educativas del niño utilizando documentos y plantillas estandarizadas; educar y empoderar a educadores y padres, prepararlos para los déficits cognitivos a largo plazo y	El artículo no menciona ninguna limitación metodológica; sin embargo, el estudio no ha sido aprobado por un comité	CASPe	No hay una declaración expresa de conflictos e interés por parte de los autores

**Tabla 11. Características de los estudios incluidos (aspectos medioambientales, éticos, de pacientes, sociales, legales y organizacionales)**

1er autor, año	Objetivo	Diseño	Población	Principales hallazgos	Limitaciones metodológicas de los estudios	Instrumento para evaluar calidad	Conflictos de interés
	largo plazo en aspectos cognitivos y de calidad de vida.	contenido temático.	psicólogo clínico, enfermera especialista, maestro de escuela del hospital, terapeuta ocupacional y trabajador social).	aliviarles el estrés; facilitar la comunicación entre padres, PS y educadores a través de reuniones presenciales donde es posible expresar preocupaciones y contar con respaldo para asumir la resolución de los problemas de los niños; abordar las dificultades a largo plazo mediante intervenciones de rehabilitación dirigidas por un equipo multidisciplinario, facilitando el apoyo social y emocional de los niños.	de ética de la investigación porque se lo considera una auditoría para mejorar la prestación de la atención que brinda el hospital, aunque todos los participantes dieron su consentimiento informado antes de comenzar el estudio. El estudio se circunscribe al diseño del pasaporte escolar y no a su implementación		
Young, 2021. Australia	Identificar y sintetizar sistemáticamente la evidencia cualitativa sobre cómo las familias experimentan el tumor cerebral	Síntesis de evidencia cualitativa	Familias de niños y adolescentes supervivientes de cáncer pediátrico	Falta de comunicación entre el hospital y la escuela, así como la falta de formación y el apoyo a los profesores y escasas oportunidades de aprendizaje de calidad de los niños en el hogar. Necesidad de un profesional sanitario de enlace	No se señalan limitaciones dentro del estudio.	pendiente	Los autores informan que no existen conflictos de intereses relacionado

**Tabla 11. Características de los estudios incluidos (aspectos medioambientales, éticos, de pacientes, sociales, legales y organizacionales)**

1er autor, año	Objetivo	Diseño	Población	Principales hallazgos	Limitaciones metodológicas de los estudios	Instrumento para evaluar calidad	Conflictos de interés
	pediátrico desde el diagnóstico y la vuelta a la escuela tras el tratamiento e Identificar las lagunas en la prestación de servicios, la investigación y las políticas asociadas			para gestionar la comunicación entre las familias, los servicios sanitarios y la escuela.			s con el estudio.

NA: No aplica; CASPe: Critical Appraisal Skill Programme (Versión en Español); MMTA: Mixed Method Tool Assessment; SANRA: Quality assessment of narrative review articles scale; NIH: National Heart, Lung and blood Institute

## Calidad metodológica

El conjunto de los 10 estudios ofrece, mayoritariamente, una calidad moderada-alta. En 7 de los estudios fue moderada, en 2 fue alta y sólo un estudio fue de baja calidad.

Los 5 estudios de diseño cualitativo, fueron evaluados con la escala CASPe [57–61]. De acuerdo con la revisión crítica de esta lista de comprobación, estos estudios cumplen satisfactoriamente con casi todos los criterios relacionados con la investigación cualitativa, por tanto se consideran de calidad **moderada**. Las dificultades encontradas tuvieron que ver con la ausencia de análisis del posible sesgo causado por la relación del investigador con los participantes (reflexividad). Los aspectos éticos fueron evaluados sólo parcialmente en 4 de los 5 estudios, ya que sólo reportan la aprobación del estudio por parte del comité de ética, pero no ofrecen información sobre el pase de los consentimientos informados. Sólo Tresman et al. (2016) [59], indica que su estudio no tuvo necesidad de pasar por un comité de ética, aportando los consentimientos firmados. Respecto a la rigurosidad del análisis de los resultados, el estudio de Cheung et al. (2014) [61], fue evaluado como de limitada rigurosidad, porque no incluyó citas de los participantes para ilustrar los resultados. En relación a la aplicabilidad de los resultados, se ha valorado como parcial en los 4 estudios, debido a que en todos los casos se trataba de estudios con muestras pequeñas, lo que hacía difícil la transferencia de los resultados a una población mayor.

El estudio de Soejima, 2014 [63] fue evaluado con la escala para evaluar la calidad de los estudios de cohortes y transversales del NIH [67]. La calidad de este estudio fue **moderada**. La mayor dificultad estuvo relacionada con la falta de información relacionada con el tamaño de la muestra, los tiempos de exposición y su relación con los resultados y el cegamiento de los evaluadores. Por su parte la revisión narrativa de Butler et al. (2008) [65], fue evaluada con la escala SANRA [68] y tuvo una evaluación global de **moderada**. Las dificultades estuvieron relacionadas con que no se presentó la estrategia de búsqueda y que los datos no siempre estuvieron presentados adecuadamente. La síntesis narrativa de Young et al. (2022) [66] fue evaluada con la lista de comprobación para estudios cualitativos ENTREQ [69]. La calidad de esta revisión fue **alta**. A pesar de que no se ofreció información sobre el proceso de evaluación de los estudios, así como del número de revisores participantes y el proceso seguido en la codificación.

Los estudios mixtos de Angiotri et al. (2012) [64] y Glazer et al. (2022) [62], fueron evaluados con la escala MMTA [38]. La validez interna del estudio de Agnihotri et al. (2012), fue **baja**, ya que el método cualitativo

elegido (estudio de caso) no fue adecuado para contestar la pregunta de investigación, así como tampoco hay total coherencia entre las fuentes de datos cualitativos, el análisis y la interpretación. Este estudio tampoco presentó una buena integración de los métodos cuantitativo y cualitativo. Por su parte la validez interna del estudio de Glazer fue **alta**, sólo se omitió información sobre las razones de seguir una metodología mixta al abordar la pregunta de investigación y las posibles divergencias o inconsistencias entre los resultados cuantitativos y cualitativos. El detalle específico de todas estas escalas de evaluación de la calidad puede verse en las tablas 1-5 del Anexo 6.

## **Descripción y análisis de los resultados**

En la revisión de aspectos éticos legales, organizacionales, ambientales y de la perspectiva de los pacientes no se ha encontrado evidencia de programas de rehabilitación neuropsicológica centrados en aspectos cognitivos que aporten información sobre estas dimensiones. Sin embargo, esta revisión ha permitido encontrar información relevante en dos aspectos claves relacionados con estos programas: 1. Aspectos determinantes del acceso a los programas de rehabilitación neuropsicológica; 2. Intervenciones neuropsicológicas estructuradas y no estructuradas centradas en resultados no cognitivos, que pueden ser facilitadores o promotores de la adherencia de los programas tradicionales de rehabilitación neuropsicológica. A continuación se detallan los resultados de estos dos condicionantes a la luz de las 3 categorías de análisis propuestas por GRADE (aceptabilidad, factibilidad y equidad).

### **IV.4.1 Aceptabilidad**

#### **1. Determinantes del acceso a los programas de rehabilitación neuropsicológica:**

En este apartado se van a explorar algunos aspectos que pueden determinar la implicación y la aceptabilidad de los supervivientes de un cáncer infantil en un programa de rehabilitación neuropsicológica. Un primer aspecto determinante es **la comprensión**, por parte del superviviente y de su familia de las repercusiones que pueden tener la enfermedad y los tratamientos recibidos en el área neuropsicológica y la importancia de adoptar las recomendaciones y el seguimiento para identificar signos tempranos de algún tipo de secuela.

## **1.1 Informe neuropsicológico al momento del alta**

La evidencia sugiere que contar con una valoración completa neuropsicológica en el momento del alta de los pacientes, contribuye a favorecer la comprensión de las posibles secuelas y de la importancia de la vigilancia posterior, por parte de los pacientes y de sus familias, así como de los profesores y profesionales de la salud que tienen contacto con los supervivientes de un cáncer pediátrico. Esta comprensión favorece la participación posterior del superviviente en los programas de rehabilitación neuropsicológica [61,62]. Es crucial compartir la información de la valoración neuropsicológica con la escuela, ya que algunas intervenciones de rehabilitación neuropsicológica se llevan a cabo principalmente en este ámbito [65] y los pacientes serán los principales beneficiados de este intercambio de información. Otros estudios destacan que algunos adolescentes informaron sentirse frustrados porque no sabían quién podía ayudarles en la escuela o si sus profesores conocían sus circunstancias y sus necesidades cuando volvían tras el tratamiento [59,60,66].

Los informes neuropsicológicos proponen estrategias e intervenciones que pueden ayudar en el hogar y en el entorno escolar potenciando los puntos fuertes del niño o adolescente, con la intención de utilizarlos como mecanismo compensatorio de cualquier carencia o dificultad. Siempre y cuando fueran concisos, bien estructurados y con un mínimo uso de jerga médica, los informes neuropsicológicos, resultaron útiles y beneficiosos para las familias y profesores porque contenían recomendaciones relevantes, realistas y prácticas que eran pertinentes para la reinserción escolar inicial y para el seguimiento a largo plazo, a la vez que contribuyeron al empoderamiento tanto de pacientes, familias y todos los profesionales involucrados [59,61]. Tanto padres como profesores manifestaron su deseo de seguimiento con un neuropsicólogo, ya sea por teléfono o en persona después de recibir el informe escrito y la información inicial. Estas consultas de seguimiento podrían servir de foro para la aclaración de cualquier malentendido y reforzar los mensajes clave del informe [61]. Las directrices recomiendan que en el largo plazo, los supervivientes de cáncer infantil reciban una atención adaptada al riesgo, mediante la detección temprana e intervenciones adecuadas [58].

Aunque el apoyo en el aula y el desarrollar otras pruebas con especialistas como psicólogos clínicos, fueron estrategias incluidas en los informes bien valoradas por familias y profesores, tuvieron una

implementación baja debido a dificultades logísticas y organizativas, como la falta de tiempo, la poca capacitación de padres y maestros y la escasa disponibilidad de recursos. Incluso algunas de las familias se sintieron abrumadas por el gran número de intervenciones recomendadas, y consideraron que sería más beneficioso dejar las recomendaciones para más adelante, introducirlas gradualmente o plantearlas en diferentes etapas [59,61]. Asimismo, comentaron la creciente dificultad de aplicar las recomendaciones a medida que sus hijos crecían, e identificaron la falta de comprensión de los profesores y la insuficiente comunicación bidireccional con la escuela como barreras adicionales para cumplir con las recomendaciones del informe.

Se ha enfatizado que, si las recomendaciones del informe neuropsicológico cuentan con la implicación de los pacientes, se puede establecer la alianza terapéutica que les permita a los supervivientes identificar las prioridades y tener más probabilidades de compromiso y cumplimiento en un programa de rehabilitación neuropsicológica [60,61].

### ***1.2. Aspectos motivacionales relacionados con el seguimiento de las recomendaciones y participación en programas de rehabilitación neuropsicológica***

Otro aspecto derivado de la comprensión de la información sobre las secuelas y la necesidad de acceder a intervenciones para abordarlas es **la motivación** de los supervivientes de un cáncer infantil al cumplimiento de las recomendaciones formuladas durante el alta y el seguimiento. Se ha visto que los adultos jóvenes corren el riesgo de “perderse” por varias razones: evitar o desvincularse de la atención sanitaria por el trauma de la experiencia del cáncer, contar con una mayor independencia de los padres a la hora de tomar decisiones médicas, la elevada movilidad durante los años transitorios de la niñez a la adolescencia [58]. Incluso algunos sobrevivientes de cáncer infantil pueden ser reticentes a seguir las recomendaciones, por no querer sentirse distinto a sus iguales o al grupo de pertenencia [61].

La motivación de los supervivientes también se vió limitada por la frustración provocada por lo mucho que tenían que trabajar para estar a la altura de sus compañeros, como lo destacan los supervivientes participantes de los estudios revisados por Young et al. (2022) [66].

De otra parte, la afectación de la memoria a corto plazo a causa de los tratamientos dificulta el trabajo escolar y la participación en clase de los niños y adolescentes, así como su capacidad para concentrarse, y para desplazarse físicamente por la escuela. Algunos niños, adolescentes

y padres informaron que tuvieron que abandonar todas las actividades extraescolares para gestionar su astenia o limitada energía. Otros adolescentes no querían ir a la escuela o continuar su educación ya que pensaban que no podrían seguir el ritmo de sus compañeros sino se les daba ayuda para hacerlo.

En otros casos, los adolescentes optaron por cambiar de escuela o por la educación en el hogar debido a las dificultades académicas a las que se enfrentaban [66]. Otros estudios han comentado que la educación en casa para los sobrevivientes resulta socialmente aislante y académicamente poco adecuada [65].

## **2. Intervenciones estructuradas y no estructuradas como facilitadores de la adherencia de los programas de rehabilitación neuropsicológica**

Esta revisión ha encontrado evidencia de intervenciones de rehabilitación neuropsicológica que no se centraron en aspectos cognitivos, que ofrecieron resultados de aspectos psicológicos y sociales, que pueden actuar como desencadenantes o facilitadores de la adherencia de los programas de rehabilitación neuropsicológica más convencionales [60,62–64]. En el estudio de caso de Agnihotri et al. (2012) [64], que evalúa una intervención de entrenamiento en habilidades sociales basada en el teatro a través de un estudio de caso (Tabla 11), tanto la madre como la niña sobreviviente de cáncer, coincidieron en que el enfoque creativo de la intervención tuvo un efecto positivo, en términos de mejorar la autoconfianza y autoeficacia. Además, la madre y los profesionales a cargo de la intervención observaron que la niña empezó a utilizar su imaginación más a menudo, como resultado del entrenamiento creativo y del énfasis puesto en el uso de la imaginación y la autoexpresión. Otro resultado relacionado con la aceptabilidad es que a medida que la intervención progresaba los participantes se sintieron más cómodos con la interacción social y empezaron a iniciar conversaciones de forma independiente [64].

Los resultados cualitativos y cuantitativos de la intervención psicosocial para supervivientes de un tumor cerebral de Glazer et al. (2022) [62] (Tabla 11), demostraron que la intervención resultó aceptable y adecuada y encontraron las estrategias de activación psicosocial, útiles y efectivas. Lo más notable fue el impacto positivo de formar parte de un grupo de apoyo y compartir con otros que habían tenido experiencias similares. Algunos jóvenes comentaron cómo esta forma de comprensión y aceptación resultó un antídoto para los sentimientos de aislamiento y

soledad que pueden rodear a quienes viven con los efectos de los tumores cerebrales. Los jóvenes que participaron en este estudio destacaron lo beneficioso que es: "*saber que otros están en la misma situación*", "*escuchar las opiniones de otras personas sobre las cosas*", "*saber que no estás solo*" y "*saber que no eres el único con el problema, todos se sintieron conectados con el grupo*". Los participantes consideraron útil aprender nuevas estrategias, al tiempo que aprendían unos de otros sobre cómo gestionar los retos cognitivos, la confianza y las emociones a la que se enfrentan tras un proceso de cáncer.

El programa de **enlace escolar** de Bruce et al. (2012) [60], también ha sido valorado como aceptable y útil por los niños, familias, profesores y profesionales de la salud, ya que favoreció la comunicación entre las familias y el personal educativo. El monitoreo continuo del progreso permitió hacer recomendaciones personalizadas y adaptadas para suspender, continuar o aumentar el apoyo ofrecido al niño/a. Los profesores además consideraron que observar a los niños supervivientes de un cáncer infantil, en el entorno natural de su salón de clases, era una oportunidad para formarse una visión objetiva de su potencial y sus necesidades de aprendizaje. Lo que facilitó la planificación de acciones basadas en expectativas realistas para los niños. Otro aspecto valorado del programa de enlace, fue la posibilidad de planificar conjuntamente y en equipo, con los padres, niños, maestros y profesionales de la salud, estableciendo un abordaje plural de las necesidades del niño, en el que todas las perspectivas fueran valoradas y contribuyeron a planes alcanzables [60]. La **intervención para mejorar el apoyo social** ofrecido por profesores y alumnos a los supervivientes de un cáncer infantil al momento del regreso a la escuela de Soejima et al. (2015) [63], encontró que las visitas hospitalarias y domiciliarias, se asociaron con una mejora en el apoyo social autopercebido. Se alentó a los niños con cáncer a establecer relaciones de apoyo con sus compañeros y maestros para el reingreso a la escuela, lo cual: (i) ayudó a los niños a darse cuenta de que continuaban siendo miembros de la comunidad de su escuela, (ii) mejoró la comprensión de los compañeros y maestros sobre el proceso de recuperación a largo plazo de los niños con cáncer y por tanto las relaciones de unos con otros; y (iii) facilitó la conciencia de los propios sobrevivientes acerca de su lucha contra la enfermedad [63].

## IV.4.2 Factibilidad

1. **Determinantes de la incorporación/acceso a los programas de rehabilitación neuropsicológica:**

La factibilidad de las intervenciones y programas de rehabilitación neuropsicológica implica el reconocimiento y visibilización de las secuelas neuropsicológicas a corto y largo plazo derivadas de los tratamientos oncológicos/hematológicos, así como de su planificación a nivel de los sistemas de cobertura sanitaria para que dichas prestaciones sean adecuadamente diseñadas e implementadas desde un enfoque más sistemático y global. Así, por ejemplo, el Reino Unido ha implementado una serie de recursos para favorecer la acción Salud Educativa y la Planificación de Cuidados (Educational Health and Care Planning). Estos recursos permiten ofrecer apoyo educativo especial en las escuelas y requiere cooperación interprofesional para respaldar un plan único relacionando necesidades de atención en educación y salud [59,60,66]. De igual modo, el reconocimiento de las secuelas neuropsicológicas a corto y largo plazo, permite estructurar las intervenciones de rehabilitación. Estas intervenciones deberían incluir una evaluación oportuna para planificar las acciones a lo largo de la vida de los afectados, en los que se implique a paciente-familia, comunidad educativa y equipo de salud para lograr mejores resultados en los supervivientes de un cáncer pediátrico [58,59,65,66].

Algunos estudios señalan que en la práctica, las intervenciones de rehabilitación se han desplazado progresivamente hacia el sistema educativo [59,65]. Sin embargo, las escuelas carecen de los recursos necesarios para dedicarse a la rehabilitación de lesiones cerebrales, entre otras razones porque los profesionales no tienen formación ni experiencia específica en la neurorehabilitación, ni siquiera en el ámbito de la educación especial, y se destinan pocos recursos dado que estos casos se encuentran fuera de la gama de discapacidades de aprendizaje más comunes. En ese sentido, un estudio plantea que la rehabilitación de lesiones cerebrales en pacientes externalizados debe volver a ser competencia de la neurología y la neuropsicología [65], siendo esencial un enfoque de equipo que incluya a profesionales médicos y de enfermería, terapeutas, educadores y cuidadores. La mayoría de los estudios acuerda que para lograr la factibilidad de estas intervenciones todos los miembros deben entablar una relación de cooperación y resolución de problemas que abogue por atender las necesidades de estos niños y adolescentes [59–61,66].

### **1.1. Capacitación en aspectos específicos del tratamiento de las secuelas neuropsicológicas mediante intervenciones personalizadas.**

La factibilidad de las intervenciones y los programas de rehabilitación neuropsicológica puede verse incrementada por el desarrollo de acciones personalizadas que orienten a los pacientes y a sus familias y a otros profesionales a que se prioricen con el sobreviviente (de educación y sanitario) las áreas dónde se observarán secuelas y las acciones concretas que se proponen para abordarlas.

También es más probable que las recomendaciones se apliquen si se adaptan a la persona, teniendo en cuenta las circunstancias familiares y las preferencias del paciente, por ejemplo, preferencias deportivas o de otras actividades [61]. Sin embargo, aunque las recomendaciones pueden ser percibidas como eficaces no significa necesariamente que se apliquen debido a diversos factores, como las dificultades psicológicas del afrontamiento de su condición en el ámbito social, problemas logísticos o por falta de cobertura sanitaria y apoyo económico para sostenerlas [61].

Ha sido destacado el **rol de las familias** como promotoras del cumplimiento de las recomendaciones en torno a las secuelas en área cognitiva. Para que ese apoyo sea efectivo, en primer lugar, las familias deben comprender el estado actual y las posibles secuelas de la enfermedad y de los tratamientos. Es importante, además, proporcionarles apoyo para que puedan comunicarse eficazmente con las escuelas sobre las necesidades educativas de sus hijos, tras el alta hospitalaria [65]. En las mejoras a los programas de rehabilitación neuropsicológica, se propone incluir una intervención de capacitación directa para los cuidadores con el fin de mejorar sus criterios a la hora de abogar por los servicios terapéuticos y educativos para sus hijos tras el alta, para lo cual se propone retomar el modelo de entrenamiento en habilidades *Bright IDEAS* [70], que reduce la afectividad negativa (ansiedad, depresión, síntomas de estrés postraumático). La idea es abordar pautas concretas sobre hábitos básicos de salud, como la nutrición y el sueño, y de orientación en habilidades eficaces de resolución de problemas, bajo la premisa de que al aumentar la atención hacia el estrés familiar y la participación activa de padres y/o cuidadores mejora la factibilidad del programa de rehabilitación neuropsicológica [65].

Por su parte el estudio de Shuldiner et al, 2021[58], propone un marco de análisis con 6 dominios para conocer los determinantes de la

implicación en las pruebas de control y seguimiento de secuelas desde el punto de vista de supervivientes, padres y profesores: 1) **La intención** del superviviente de acceder a las pruebas, que a su vez está; influenciada por los siguientes factores: 2) **el miedo a otro cáncer**; y 3) **la confianza en los beneficios del seguimiento**; 4) el acceso a **recordatorios** que alivian la carga de gestionar el post de la enfermedad. Como posibles barreras, se identifican: 5) **el desconocimiento** de los efectos a largo plazo y de las pruebas de control y 6) **la reticencia a asumir la responsabilidad del seguimiento**, una vez superada la enfermedad. Este estudio propone pautas para mejorar el compromiso de los supervivientes los controles a largo plazo: (1) ofrecer información personalizada de forma clara y precisa sobre cómo completar las pruebas de control, así como información sobre las consecuencias para la salud a largo plazo de los tratamientos; (2) brindar indicaciones para realizar las pruebas requeridas y los apoyos necesarios para seguir los controles; (3) ofrecer información sobre los beneficios de los controles; y (4) ofrecer consejos específicos sobre las formas de reducir el miedo al cáncer y las emociones negativas relacionadas con los seguimientos clínicos, incluyendo consejos con auto-incentivos para realizar las pruebas recomendadas [58].

## **1.2. Intervenciones personalizadas que mejoran la comunicación familia-hospital-escuela**

El estudio de Butler et al. (2008) [65] muestra que las **enfermeras de enlace** pueden apoyar la planificación educativa y los servicios de servicios de reincorporación a la escuela. La necesidad de este apoyo en las escuelas es especialmente importante para aquellos niños que han experimentado cambios significativos en el funcionamiento físico, la apariencia o el rendimiento cognitivo [65]. Se ha comentado la utilidad de talleres y conferencias para los padres y los profesionales de la educación para incrementar el conocimiento de los programas de apoyo y las leyes que protegen a los niños que padecen o han padecido cáncer [65].

Otros estudios han enfatizado que, un profesional sanitario de enlace -potencialmente dentro de un modelo de enfermería, o profesor de apoyo que asuma como coordinador de necesidades especiales - para gestionar la comunicación entre las familias, los servicios de atención sanitaria y las escuelas ha sido un factor clave propuesto sistemáticamente para apoyar a las familias para que accedan y utilicen una serie de servicios de apoyo en su comunidad [61,66].

En relación al programa de enlace escolar de Bruce et al, 2012 [60], la factibilidad estuvo relacionada con el hecho de trazar un plan basado

en expectativas realistas, que permitieron a todos los actores implicados (familia, escuela, equipo de salud) conocer a los niños y establecer una evaluación base. Las intervenciones tempranas y la claridad de roles facilitaron los buenos resultados de este programa de enlace escolar. Otras recomendaciones incluían ofrecer a los niños asesoramiento o grupos de apoyo social que podrían implementarse mediante redes sociales como Twitter o Facebook, hacer partícipes a los niños supervivientes de cáncer en las consultas entre padres y maestros e incorporar clubes de tareas [60].

Se ha destacado el uso de otros recursos de apoyo elaborados por los profesionales de la salud, como un resumen para la escuela que incluya el historial médico, el tratamiento y puntos fuertes y débiles, recomendaciones desde la neuropsicología [61], así como listas de verificación para facilitar la comunicación entre los agentes implicados [66], siendo útiles especialmente para los períodos de transición en el sistema educativo [61]. Sin embargo, se necesitan directrices específicas para cada país que garanticen una prestación de apoyo coherente para la reincorporación a la escuela, además de financiación para que los servicios públicos las promuevan [66].

El pasaporte de reintegración escolar propuesto en el estudio de Tresman et al. (2016) [59] ha sido desarrollado de manera colaborativa entre padres/niños, instituciones educativas y profesionales sanitarios que trabajan en el marco del Sistema Nacional de Salud del Reino Unido, siendo potencialmente replicable en otros contextos. El pasaporte escolar permitió crear un proceso de seguimiento a largo plazo en un entorno sostenible, que deberá adecuarse a cada contexto social [59].

La intervención basada en visitas domiciliarias e intrahospitalarias para mejorar el apoyo social al volver a la escuela de Soejima et al. (2015) [63], fue factible y tuvo un impacto positivo. Se observó que esta forma de apoyo social favoreció la reincorporación escolar de los menores supervivientes de cáncer y es factible que dicho apoyo les ayude a mejorar el rendimiento en el entrenamiento de algunas habilidades neuropsicológicas. Se ha indicado que estas intervenciones deben ser implementadas a través de un equipo multidisciplinario que incluya a los niños con cáncer y sus familias, así como a médicos, enfermeras y personal escolar [63].

También se ha propuesto un abordaje desde el aprendizaje social y emocional (SEL) que puede representar una carga menor para los niños diagnosticados y sus familias. El SEL se centra en las construcciones sociales subyacentes que inhiben el bienestar de los niños. Se aborda el conocimiento, las actitudes y las habilidades necesarias para mejorar la

empatía y el bienestar psicológico y el desarrollo y mantenimiento de relaciones positivas [66].

De la intervención psicosocial para supervivientes de un tumor cerebral de Glazer et al. (2022) [62], se identifican una serie de recomendaciones relacionadas con la factibilidad de las intervenciones neuropsicológicas: conformar grupos de rehabilitación con jóvenes que han recibido una evaluación neuropsicológica y que se integren al grupo después del tratamiento; distribuir las sesiones de apoyo en pequeños grupos durante todo el año (2-3 sesiones) [62].

En general, es esencial que las distintas intervenciones adopten un enfoque holístico de la rehabilitación neuropsicológica [65].

## **Equidad**

Brindar apoyo a través de intervenciones estructuradas y no estructuradas orientada a cubrir aspectos de rehabilitación neuropsicológica o mejorar la adherencia a dichas intervenciones de niños y adolescentes que han padecido cáncer, contribuye a incrementar sus oportunidades para un mejor desempeño académico y desarrollo cognitivo, psicológico y de inserción social y laboral en la vida adulta, y por tanto mejora la equidad en salud [57,59,60,65,66]. Además, minimizan las lagunas en la instrucción y promueven un progreso académico positivo, particularmente de aquellos que han experimentado cambios significativos en el funcionamiento físico, la apariencia o el rendimiento cognitivo [65]. Por el contrario, la falta de acceso a servicios especializados de calidad para la rehabilitación neuropsicológica u otras intervenciones que mejoran su acceso a edades tempranas, de manera oportuna y continua una vez finalizados los tratamientos, aumenta la inequidad en la calidad de vida y la salud a largo plazo de los sobrevivientes de cáncer y su familia, ya que obstruyen la continuidad en el desarrollo educativo de los menores que experimentan períodos de ausencia de su escolarización habitual [57,59,65,66]. El absentismo escolar asociado con la carga física y mental que conllevan las actividades escolares para los niños que han recibido tratamiento oncológico, puede hacer tengan que repetir curso provocando que los resultados sociales y educativos puedan no ser óptimos debido al esfuerzo adicional que necesitan hacer para igualar las actividades de sus compañeros especialmente para quienes experimentan efectos cognitivos tardíos [66].

El hecho de que las distintas intervenciones de rehabilitación neuropsicológica se enfoquen no sólo en los niños sino en su familia y la

comunidad educativa, promueve el aprendizaje colectivo de la experiencia de convivir con un cáncer y sus secuelas, ayudando a revertir creencias y comportamientos sobre la salud y la enfermedad que impactan negativamente en los niños y adolescentes afectados y sus familias, contribuyendo así a la cohesión social, y por tanto a la equidad en salud [57,59,60,63,65,66]. En ese sentido, la revisión de Young 2022 [66], señala que, principalmente las madres cuidadoras de niños con cáncer cerebral infantil o de sobrevivientes, se ven obligadas a asumir la carga que significan los cuidados especiales, principalmente por la falta de apoyo coordinado entre hospital-familia-escuela, aumentando las disparidades de género y, con ello la inequidad en salud de las mujeres en el rol de cuidadoras.

Un programa modelo de educación en oncología pediátrica plasmado en una guía de práctica clínica, puede contribuir a disminuir el impacto de la enfermedad en la calidad de vida, ya que presenta directrices y recomendaciones relacionadas con la detección y el tratamiento de los efectos neuro-cognitivos tardíos de los tratamientos oncológicos así como áreas importantes de protección escolar y legal para los supervivientes con discapacidades [65]. De igual modo, la identificación de los niños con mayor riesgo de sufrir problemas cognitivos y académicos dentro de la población oncológica infantil puede reducir las inequidades en salud si se garantiza su acceso a los programas de rehabilitación. [57,60,63]. Además, dado que los déficits neuropsicológicos pueden ser sutiles, los profesores no necesariamente los identifican y por tanto no ven la necesidad de abordarlos [61]. Un formulario que los padres puedan adaptar específicamente a las circunstancias de su hijo puede ayudarlos a transmitir información eficazmente en su escuela y a que el conjunto de la comunidad educativa se tome en serio sus preocupaciones ayudando a reducir las inequidades en salud [57].

La escasa cobertura de la sanidad o servicios sociales, para cubrir los gastos derivados de las intervenciones de rehabilitación neuropsicológica, se atribuyen a legislaciones contradictorias sobre las necesidades educativas especiales o al desconocimiento de los padres y la comunidad educativa sobre los derechos y programas a los que puede acceder quienes padecen o han padecido un cáncer infantil en materia de rehabilitación y educación especial [57,60,61]. Por lo tanto, constituyen barreras para su acceso que afectan a la equidad en salud. McLoone et al. (2011) [57] señala que aun en los casos en que las familias recibían más de una fuente de financiación, les resultaba insuficiente para cubrir todos los gastos derivados de las necesidades de apoyo académico del

niño afectado. Cuando se proporcionó una financiación limitada, las familias manifestaron que la tutoría se interrumpió prematuramente a pesar de que necesitaban clases adicionales [57]. A pesar de que estas iniciativas tuvieron un efecto positivo en el capital social del niño y su familia, así como en la cohesión social, afectan a la equidad debido a los posibles retrasos para una rehabilitación neuropsicológica que garantice la calidad y continuidad en el cuidado de la salud.

## **IV.5. Necesidades de investigación e identificación de medidas de resultado estándares**

A continuación, se enumeran las diferentes necesidades de investigación y conjuntos de medidas de resultado estándares identificadas a través de las diferentes fuentes de información consultadas. Las necesidades están clasificadas según su temática y fuente de información.

### **IV.5.1. Necesidades de investigación identificadas a partir de la RS realizada para el presente informe**

#### **V.5.1.1 Relacionadas con el diseño de los estudios**

Los estudios futuros deben realizar un proceso riguroso de aleatorización y ocultamiento de la asignación, y en la medida de lo posible, implementar seguimiento a largo plazo, al menos un año. Deberían realizarse análisis pre-especificados de mediación que confirmen que los cambios en las variables neuropsicológicas son los responsables de los cambios en las variables finales (e.g., calidad de vida, rendimiento escolar, etc.).

#### **IV.5.1.1 Relacionadas con la comparación de las diferentes tecnologías**

Dada la imposibilidad de realizar cegamiento del entrenamiento cognitivo, sería conveniente que los estudios aplicasen al menos un control activo (e.g., entrenamiento sin dificultad creciente, otra actividad) para minimizar efectos de expectativas. También deberían compararse diferentes tipos de programas y/ode componentes dentro de estos (e.g., entrenamiento cognitivo, intervenciones psicosociales, en la familia y la escuela).

#### IV.5.1.3 Relacionadas con las medidas de resultado de efectividad

Los estudios futuros deberían incorporar sistemáticamente medidas de resultados finales como calidad de vida relacionada con la salud, conducta evaluada por padres/profesores, sintomatología psicológica o rendimiento escolar.

#### IV.5.1.4 Relacionadas con las medidas de resultado de seguridad

Aunque no se esperan efectos adversos relevantes derivados del entrenamiento cognitivo, es conveniente evaluar la posible ocurrencia de respuestas conductuales o emocionales negativas (e.g., estrés, frustración) ante los requerimientos del entrenamiento.

### IV.5.2. Necesidades de investigación identificadas en estudios específicos de necesidades

En la base de datos JLA se encontró un estudio sobre las prioridades de investigación para población joven con cáncer [71] (Tabla 12). Según la JLA, no se están llevando a cabo estudios para cubrir estas necesidades. Entre las diez principales prioridades hay 3 que se relacionan con el desarrollo neuropsicológico de la población joven con cáncer (Prioridad 2, 7 y 9): 2) investigar cuáles son las intervenciones que pueden reducir o revertir los efectos adversos del tratamiento del cáncer a corto y largo plazo; 7) investigar sobre cuáles son las intervenciones más efectivas para apoyar a los jóvenes cuando se reincorporan al ámbito escolar o laboral; 9) investigar cuál es el mejor método de seguimiento que causa el menor daño psicológico y físico, y que garantiza la detección temprana de recaídas y/o complicaciones.

Actualmente, la JLA está trabajando en el establecimiento de prioridades en necesidades de investigación sobre el cáncer infantil, desde las perspectivas de pacientes, cuidadores y profesionales.

**Tabla 12. Características de los estudios incluidos (necesidades de investigación en la rehabilitación neuropsicológica en cáncer pediátrico)**

Autor (año)	Objetivo	Diseño / Tipo de Estudio	Población
Aldiss (2019) [71]	Identificar y priorizar preguntas de investigación para informar las decisiones de los financiadores de la investigación y respaldar la investigación con población joven que ha sufrido cáncer.	Metodología Delphi de consenso de la JLA	N=292 (jóvenes de 13 a 24 años con diagnóstico actual o previo de cáncer, familiares y profesionales sanitarios)

### IV.5.3. Medidas de resultados estándares

En la base de datos del International Consortium for Health Outcomes Measurement (ICHOM) Standards Sets, se ha identificado un conjunto estándar internacional de medidas de resultado centradas en el paciente para la salud pediátrica general [72], el cual incluye cuestionarios por rangos de edad desde el nacimiento hasta los 24 años, que miden entre otros: la comunicación, el desarrollo cognitivo y la inteligencia. Para ello se proponen las escalas: PROMIS Pediatric Scale v1.0 - Global Health 7+2, PROMIS Parent Proxy Short Form v1.0 – Cognitive Function 7a, y NIH Toolbox Self-Efficacy CAT Ages 13-17 v2.0 (Tabla 13).

**Tabla 13. Medidas de resultados estándares**

Autor (año)	Objetivo	Diseño / Tipo de Estudio	Población
Algurén (2021) [72]	Desarrollar un conjunto estándar de salud pediátrica general de medidas de resultado recoja los aspectos importantes para los jóvenes y sus familias, y reconozca los aspectos biopsicosociales de la salud para niños y adolescentes, independientemente de su estado de salud.	Metodología Delphi modificado.	N=23 expertos en pediatría, medicina familiar, psicometría y asesores de pacientes.

En la base de datos COMET no se encontraron publicaciones relacionadas con la medida de resultado de este informe.

## IV.6. Estudios en marcha

La Tabla 14 muestra los estudios en marcha identificados en <https://clinicaltrials.gov/>. Se han identificado de 2 estudios, un ensayo

clínico no controlado y un ECA, que evalúan la factibilidad, aceptabilidad y/o efectividad de programas de rehabilitación neuropsicológica para supervivientes de cáncer infantil y sus familias.

**Tabla 14. Estudios en marcha**

Título	Código	Diseño	Fecha estimada de finalización
Engaging Parents in Neuropsychological Rehabilitation for Childhood Cancer Survivors: The "I'm Aware: Parents and Children Together" (ImPACT) Program - A Pilot Study	NCT05483166	Ensayo clínico no controlado	01/10/2024
A Pilot Study of Assessing and Improving Cognition and Real-World Behavior in Pediatric Cancer Survivors	NCT05000905	Ensayo controlado aleatorizado	01/07/2024

# V. Discusión

## V.1 Eficacia y seguridad

Los estudios que evalúan el efecto de la rehabilitación neuropsicológica en población pediátrica con cáncer son escasos y se focalizan en el entrenamiento cognitivo (o lector-matemático) en todos los casos salvo uno. La calidad de la evidencia sobre las variables de resultado finales es baja o muy baja, debido al riesgo de sesgo de los estudios individuales, los pequeños tamaños muestrales y el riesgo de sesgo de publicación cuando este ha podido evaluarse. No se han observado efectos significativos sobre competencia en lectura y matemáticas, síntomas psicológicos o calidad de vida relacionada con la salud, con muy pocos estudios para cada una de estas variables. Se ha obtenido un efecto global significativo de pequeña intensidad sobre la función ejecutiva evaluada por los padres al final del tratamiento (evidencia de muy baja calidad), pero no en el seguimiento a 3-6 meses.

En cuanto a las variables neuropsicológicas, la evidencia también se ha valorado como de baja calidad en todos los casos. El programa computerizado COGMED®, aplicado en cuatro estudios, obtuvo efectos de intensidad moderada-fuerte sobre la atención sostenida, velocidad de procesamiento, y memoria visoespacial (tanto inmediata como de trabajo), si bien estos resultados se deben principalmente a un solo estudio (Conklin et al. (2015 y 2017 [47,48]), que también obtuvo un efecto significativo sobre la memoria de trabajo verbal. Sin embargo, estas mejorías en las variables neuropsicológicas no se tradujeron en una mejoría de la competencia en lectura y matemáticas. En este estudio, con niños entre 8-16 años que habían sido tratados por tumor cerebral o leucemia linfoblástica aguda, los participantes se auto-aplicaron 25 sesiones en su domicilio (tras una primera sesión de instrucciones y entrenamiento), durante 5-9 semanas. El programa consiste en ejercicios en forma de juego, de dificultad creciente, para entrenar la memoria de trabajo verbal y visoespacial.

Un solo estudio evaluó la eficacia del neurofeedback [49], sin obtener resultados significativos. Lo mismo ocurrió con un programa específico de lectura [53], con un seguimiento de 5 años. Por último, un programa centrado en la integración viso-motora solo obtuvo un efecto significativo en una de las siete pruebas de la batería neuropsicológica CANTAB [51].

Los estudios que evaluaron seguridad no observaron efectos adversos. No es esperable la ocurrencia de efectos adversos relevantes,

aunque podrían existir casos de frustración u otras emociones negativas ante el fracaso en la resolución de las tareas del entrenamiento, que podrían afectar a la adherencia al programa.

En resumen, el entrenamiento cognitivo podría ofrecer un balance riesgo-beneficio positivo, al producir mejoras en las variables neuropsicológicas. Sin embargo, se trata de evidencia de baja calidad y prácticamente no existen datos sobre el efecto de esta intervención en la calidad de vida relacionada con la salud y el rendimiento escolar. Una RS publicada con posterioridad a la fecha de búsqueda del informe restringida a tumor cerebral obtiene resultados similares [73]. En el ámbito más general del daño cerebral adquirido en la infancia, la evidencia existente sobre la efectividad de la rehabilitación neuropsicológica es más numerosa, señalando la importancia de las intervenciones focalizadas en padres y cuidadores [74].

## V.2 Coste-efectividad

Posiblemente debido a las dificultades de medir los efectos de la intervención a largo plazo, unido a la escasez de la evidencia, no se han identificado estudios económicos que evalúen el coste-efectividad de la rehabilitación neuropsicológica en pacientes con cáncer pediátrico. En esta línea, y teniendo en cuenta los resultados del MA sobre la efectividad en este informe, no era pertinente desarrollar un modelo de coste-efectividad para España, ya que no podría aportar datos relevantes sin excesiva incertidumbre en los parámetros claves.

Por ello, se realizó un estudio de costes y un análisis del impacto presupuestario de una hipotética implementación de la intervención a nivel nacional. El único coste que se tomó en cuenta es el coste del personal experto en neuropsicología, que llevaría a cabo las intervenciones en pacientes pediátricos oncológicos en los centros hospitalarios o fuera de ellos, por ejemplo, en instalaciones de asociaciones de pacientes. En este sentido fue de ayuda la información proporcionada por la Asociación Infantil Oncológica de Madrid (ASION) acerca del contenido y número de sesiones de un programa de evaluación y rehabilitación neuropsicológica. Esta información combinada con los datos del INE del coste laboral promedio en área sanitaria, permitió estimar el coste de la intervención por paciente en 687 €.

El análisis del impacto presupuestario asumió que en la situación actual en España la intervención de rehabilitación neuropsicológica en pacientes pediátricos no está implementada a nivel nacional. Es posible, que esto no se corresponda exactamente con la realidad, ya que algunos

centros hospitalarios u otras entidades pueden estar aplicando algún tipo similar de intervención. Por otro lado, los datos disponibles sobre la población infantil oncológica del Registro Español de Tumores Infantiles (RETI-SEHOP) llegan solamente hasta los 14 años de edad, por lo tanto, es probable que la población diana sea algo mayor. Sin embargo, también es probable que la intervención no la reciba el 100% de esta población. Por lo tanto, el impacto presupuestario es orientativo y sería más importante evaluar la necesidad de nuevas contrataciones del personal de neuropsicología en cada centro de referencia y el impacto organizativo que tendría la implementación de una intervención de este tipo a nivel nacional.

### **V.3 Aspectos medioambientales, éticos, de pacientes, sociales, legales y organizacionales**

Esta revisión ha permitido identificar algunos aspectos que pueden ser facilitadores o barreras de la adherencia a los programas de rehabilitación neuropsicológica.

Entre los facilitadores se encuentran: la aplicación de una evaluación neuropsicológica completa en el momento del alta, cuyos resultados sean compartidos con todos los agentes implicados (padres, cuidadores, profesores); proporcionar información personalizada de forma clara y precisa sobre cómo realizar las pruebas de seguimiento, y ofrecer consejos específicos sobre formas de reducir el miedo al cáncer y las emociones negativas relacionadas con los seguimientos clínicos; que los profesionales sanitarios, las instituciones educativas y las organizaciones comunitarias, participen conjuntamente en la planificación y la ejecución de los programas de rehabilitación neuropsicológica; e intervenciones psicosociales en la escuela que favorezcan el apoyo entre iguales y el establecimiento de relaciones entre profesores y alumnos;

Entre las barreras identificadas se encuentran las dificultades logísticas y organizativas, como la falta de tiempo y recursos humanos, la escasa formación de padres y profesores, y la disponibilidad limitada de recursos, falta de comprensión de las necesidades de la población de supervivientes de cáncer, pobre comunicación y coordinación entre los distintos organismos implicados, o barreras culturales o sociales que dificulten el acceso de un superviviente de cáncer a los programas de rehabilitación neuropsicológica.

En relación a la equidad se ha destacado la importancia de que los proveedores de servicios sanitarios puedan establecer acciones

conjuntas con las escuelas y otras instituciones educativas para garantizar que los supervivientes puedan acceder a los recursos necesarios para ponerse al día y participar en las mismas actividades que sus compañeros.

## **V.4 Estimación de la fecha de actualización del informe**

Dado que solo se han identificado dos estudios en marcha, no es posible estimar cuando se dispondrá de evidencia científica adicional sobre los programas de rehabilitación cognitiva que permita establecer conclusiones más firmes sobre su efectividad.

## VI. Conclusiones

- La calidad de la evidencia sobre rehabilitación neuropsicológica en población pediátrica tratada de cáncer está focalizada en el entrenamiento cognitivo y es de baja calidad, con pocos estudios y un tamaño muestral pequeño para cada variable evaluada, entre otras limitaciones metodológicas.
- Solo un estudio evaluó la aplicación de neurofeedback, sin obtener beneficios significativos.
- La evidencia disponible no permite afirmar que el entrenamiento cognitivo mejore la competencia en lectura y matemáticas, la sintomatología psicológica o la calidad de vida relacionada con la salud.
- El entrenamiento cognitivo podría producir una mejoría de pequeña intensidad en la función ejecutiva/conducta percibida por los padres al final del tratamiento, aunque los resultados disponibles en el seguimiento (3-6 meses) no fueron significativos.
- Un programa computerizado de auto-aplicación en el domicilio podría producir beneficios de intensidad moderada-fuerte en atención sostenida, velocidad de procesamiento, y memoria visoespacial (tanto inmediata como de trabajo).
- No existe evidencia de que estos programas conlleven un riesgo de efectos adversos de carácter emocional o conductual.
- No se identificó evidencia sobre el coste-efectividad de la rehabilitación neuropsicológica en pacientes oncológicos pediátricos.
- El coste de la intervención por paciente/familia se estimó en 687 € y depende sobre todo del número de sesiones ofrecidas a cada paciente y/o su familia.
- A los 5 años, el impacto presupuestario de la implementación de la intervención para todos los pacientes oncológicos entre 0 y 14 años en España sería entre 700 000 € y 1 525 000 €.



## VII. Recomendaciones

Debido a la baja calidad de la evidencia disponible actualmente no es posible recomendar el entrenamiento cognitivo para la mejora de la función cognitiva y la promoción de la adaptación familiar, social y escolar de pacientes menores de edad tratados de cáncer.



# Contribución de los autores y revisores externos

## Autores

- *Amado Rivero-Santana* ✉ . Fundación Canaria Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC). Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC). Red de Investigación en Cronicidad, Atención Primaria y Promoción de la Salud (RICAPPS) – Revisión de la literatura, extracción y síntesis de datos y redacción de este informe.
- *Lilisbeth Perestelo-Pérez*. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS). Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC). Red de Investigación en Cronicidad, Atención Primaria y Promoción de la Salud (RICAPPS) – Supervisión del estudio, revisión interna del borrador del informe y de la versión final del informe.
- *Yolanda Álvarez-Pérez*. Fundación Canaria Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC). Red de Investigación en Cronicidad, Atención Primaria y Promoción de la Salud (RICAPPS) – Selección de estudios, extracción de datos, lectura crítica de los estudios incluidos y redacción parcial del presente informe, revisión interna del borrador del informe y de la versión final del informe.
- *Andrea Duarte-Díaz*. Fundación Canaria Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC). Red de Investigación en Cronicidad, Atención Primaria y Promoción de la Salud (RICAPPS) – Selección de estudios, extracción de datos, lectura crítica de los estudios incluidos, redacción parcial del presente informe, revisión interna del borrador del informe y de la versión final del informe.
- *Carmen Guirado-Fuentes*. Fundación Canaria Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC). Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC). Red de Investigación en Cronicidad, Atención Primaria y Promoción de la Salud (RICAPPS) – Revisión de la literatura económica, apoyo en la evaluación económica, revisión interna del borrador del informe y de la versión final del informe.

- *Renata Linertová*. Fundación Canaria Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC). Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC). Red de Investigación en Cronicidad, Atención Primaria y Promoción de la Salud (RICAPPS) – Revisión de la literatura económica, apoyo en la evaluación económica, revisión interna del borrador del informe y de la versión final del informe.
- *Alejandro Torres-Castaño*. Fundación Canaria Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC). Red de Investigación en Cronicidad, Atención Primaria y Promoción de la Salud (RICAPPS) – Evaluación de los aspectos éticos, sociales, legales, organizacionales y relacionados con los pacientes, redacción parcial del informe, revisión interna del borrador del informe y de la versión final del informe.
- *Ana Abt-Sacks*. Fundación Canaria Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC). Red de Investigación en Cronicidad, Atención Primaria y Promoción de la Salud (RICAPPS) – Evaluación de los aspectos éticos, sociales, legales, organizacionales y relacionados con los pacientes, identificación de Necesidades de Investigación, redacción parcial del informe, revisión interna del borrador del informe y de la versión final del informe.
- *Vanesa Ramos-García*. Fundación Canaria Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC). Red de Investigación en Cronicidad, Atención Primaria y Promoción de la Salud (RICAPPS) – Revisión de la literatura, extracción y síntesis de datos de efectividad, redacción de este informe, revisión interna del borrador del informe y de la versión final del informe.
- *Ana Toledo-Chávarri*. Fundación Canaria Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC). Red de Investigación en Cronicidad, Atención Primaria y Promoción de la Salud (RICAPPS) – Revisión de la literatura, revisión interna del borrador del informe y de la versión final del informe.
- *Himar González-Pacheco*. Fundación Canaria Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC). Red de Investigación en Cronicidad, Atención Primaria y Promoción de la Salud (RICAPPS) – Identificación de Necesidades de Investigación y medidas de resultado estándares, redacción parcial del informe, revisión interna del borrador del informe y de la versión final del informe.
- *Violeta Cazaña-Pérez*. Fundación Canaria Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC). Red de Investigación en Cronicidad,

Atención Primaria y Promoción de la Salud (RICAPPS) - Lectura crítica de los estudios incluidos, revisión interna del borrador del informe y de la versión final del informe.

- *Anthea Santos-Álvarez*. Fundación Canaria Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC) - Lectura crítica de los estudios incluidos, revisión interna del borrador del informe y de la versión final del informe.
- *Miguel Ángel García-Bello*. Fundación Canaria Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC). Red de Investigación en Cronicidad, Atención Primaria y Promoción de la Salud (RICAPPS) - Lectura crítica de los estudios incluidos, revisión interna del borrador del informe y de la versión final del informe.
- *Beatriz León-Salas* Fundación Canaria Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC). Red de Investigación en Cronicidad, Atención Primaria y Promoción de la Salud (RICAPPS) – Revisión interna del borrador del informe y de la versión final del informe.
- *Diego Infante-Ventura*. Fundación Canaria Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC) – Revisión de la literatura, revisión interna del borrador del informe y de la versión final del informe.
- *Ana María de Pascual Medina*. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS) – Revisión interna del borrador del informe y de la versión final del informe.
- *Pedro Serrano Pérez*. Hospital Álvaro Cunqueiro. Universitat Autònoma de Barcelona – Revisión interna del borrador del informe y de la versión final del informe.
- *María Antonia Nieto Barco*. Universidad de La Laguna (ULL) – Revisión interna del borrador del informe y de la versión final del informe.
- *Sergio Hernández Expósito*. Universidad de La Laguna (ULL) – Revisión interna del borrador del informe y de la versión final del informe.
- *Jorge Gómez Sirvent*. Hospital Universitario Nuestra Señora de La Candelaria (HUNSC) – Revisión interna del borrador del informe y de la versión final del informe.
- *Carmen Rosa Rodríguez Fernández-Oliva*. Dirección General de Programas Asistenciales del Servicio Canario de la Salud – Revisión interna del borrador del informe y de la versión final del informe.

- *Montserrat Carmona Rodríguez*. Red de Investigación en Cronicidad, Atención Primaria y Promoción de la Salud (RICAPPS) – Revisión interna del borrador del informe y de la versión final del informe.
- *Leticia Rodríguez-Rodríguez*. Fundación Canaria Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC) – Diseño y ejecución de las estrategias de búsqueda asociadas a este informe, revisión interna del borrador del informe y de la versión final del informe.



amado.riverosantana@sescs.es

## Revisores externos

- *Raúl Espert Tortajda*. Sociedad Valenciana de Neuropsicología (SVNP) – Revisión de la versión final del informe.
- *Pedro Alberto González Pérez*. Centro Clínico Infantojuvenil Realejos (CCIR) – Revisión de la versión final del informe.

# Representantes de asociaciones de pacientes y sociedades científicas

## Representantes de pacientes

- *Lorena Díez*. Representante de la Fundación Aladina – Revisión del protocolo del informe y de la versión final del informe.
- *Natividad Narbona González*. Representante de la Asociación Española de Neuropsicología Clínica Infantil (ASENCI) – Revisión del protocolo del informe y de la versión final del informe.

## Representantes de sociedades científicas

- *Sergio Hernández Expósito\**. Representante de la Sociedad Española de Oncología Pediátrica (SEHOP) – Revisión del protocolo del informe y de la versión final del informe.
- *Federico J. Ramos*. Representante de la Sociedad Española de Neurología Pediátrica (SENEP) – Revisión del protocolo del informe y de la versión final del informe.
- *Antonia Enseñat Cantallops*. Representante del Consejo General de la Psicología de España – Revisión del protocolo del informe y de la versión final del informe.
- *Marcos Ríos*. Representante de la Red Menni de Daño Cerebral – Revisión del protocolo del informe y de la versión final del informe.
- *José Ignacio Quemada*. Representante de la Red Menni de Daño Cerebral – Revisión del protocolo del informe y de la versión final del informe.

\*Co-autor del informe.

Los comentarios de los representantes de pacientes y de sociedades científicas se muestran en el Anexo 7.

# Declaración de intereses

Los autores del presente informe y sus revisores externos completaron un formulario de declaración de intereses, declarando no tener conflictos de intereses en relación con la tecnología evaluada y los comparadores considerados.



# Referencias

1. Peris Bonet R, Felipe García S, Valero Poveda S, Pardo Romaguera E. Cáncer infantil en España. Estadísticas 1980-2014.Registro Español de Tumores Infantiles (RETI-SEHOP). 2015;1-75.
2. Castellino SM, Ullrich NJ, Whelen MJ, Lange BJ. Developing interventions for cancer-related cognitive dysfunction in childhood cancer survivors. *J. Natl. Cancer Inst.* 2014;106(8):1-16.
3. Hanzlik E, Woodrome SE, Abdel-Baki M, Geller TJ, Elbabaa SK. A systematic review of neuropsychological outcomes following posterior fossa tumor surgery in children. *Child's Nerv. Syst.* 2015;31(10):1869-75.
4. Hutchinson AD, Pfeiffer SM, Wilson C. Cancer-related cognitive impairment in children. *Curr. Opin. Support. Palliat. Care.* 2017;11(1):70-5.
5. Margelisch K, Studer M, Ritter BC, Steinlin M, Leibundgut K, Heinks T. Cognitive dysfunction in children with brain tumors at diagnosis. *Pediatr. Blood Cancer.* 2015 Oct 1;62(10):1805.
6. Lassaletta A, Bouffet E, Mabbott D, Kulkarni A V. Functional and neuropsychological late outcomes in posterior fossa tumors in children. *Child's Nerv. Syst.* 2015;31(10):1877-90.
7. Duffner PK. Risk factors for cognitive decline in children treated for brain tumors. *Eur. J. Paediatr. Neurol.* 2010 Mar;14(2):106-15.
8. Palmer SL, Armstrong C, Onar-Thomas A, Wu S, Wallace D, Bonner MJ, et al. Processing Speed, Attention, and Working Memory After Treatment for Medulloblastoma: An International, Prospective, and Longitudinal Study. *J. Clin. Oncol.* 2013 Oct 1;31(28):3494-500.
9. Robinson KE, Pearson MM, Cannistraci CJ, Anderson AW, Kuttesch JF, Wymer K, et al. Neuroimaging of executive function in survivors of pediatric brain tumors and healthy controls. *Neuropsychology.* 2014;28(5):791-800.
10. De Ruiter MA, Van Mourik R, Schouten-Van Meeteren AYN, Grootenhuis MA, Oosterlaan J. Neurocognitive consequences of a paediatric brain tumour and its treatment: A meta-analysis. *Dev. Med. Child Neurol.* 2013;55(5):408-17.
11. Taiwo Z, Na S, King TZ. The Neurological Predictor Scale: A predictive tool for long-term core cognitive outcomes in survivors of childhood brain tumors. *Pediatr. Blood Cancer.* 2017 Jan

- 1;64(1):172–9.
12. Kesler SR, Tanaka H, Koovakkattu D. Cognitive reserve and brain volumes in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Brain Imaging Behav.* 2010 Dec;4(3–4):256–69.
  13. Tønning I. *Beyond Survival - Cognition after Pediatric Brain Tumor* TONNING OLSSON, INGRID. 2015.
  14. Wefel JS, Noll KR, Scheurer ME. Neurocognitive functioning and genetic variation in patients with primary brain tumors. *Lancet Oncol.* 2016 Mar 1;17(3):e97.
  15. Zyrianova Y, Alexander L, Faruqi R. Neuropsychiatric presentations and outcomes in children and adolescents with primary brain tumours: Systematic review. *Brain Inj.* 2016;30(1):1–9.
  16. Bhat SR, Goodwin TL, Burwinkle TM, Lansdale MF, Dahl G V., Huhn SL, et al. Profile of daily life in children with brain tumors: an assessment of health-related quality of life. *J. Clin. Oncol.* 2005;23(24):5493–500.
  17. Koch S V., Kejs AMT, Engholm G, Johansen C, Schmiegelow K. Educational attainment among survivors of childhood cancer: a population-based cohort study in Denmark. *Br. J. Cancer.* 2004 Aug 31;91(5):923–8.
  18. Zeltzer LK, Recklitis C, Buchbinder D, Zebrack B, Casillas J, Tsao JCI, et al. Psychological status in childhood cancer survivors: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J. Clin. Oncol.* 2009 May 10;27(14):2396–404.
  19. Walsh KS, Noll RB, Annett RD, Patel SK, Patenaude AF, Embry L. Standard of care for neuropsychological monitoring in pediatric neuro-oncology: Lessons from the Children’s Oncology Group (COG). *Pediatr. Blood Cancer.* 2016 Feb 1;63(2):191.
  20. Nathan PC, Patel SK, Dilley K, Goldsby R, Harvey J, Jacobsen C, et al. Guidelines for identification of, advocacy for, and intervention in neurocognitive problems in survivors of childhood cancer: A report from the Children’s Oncology Group. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 2007;161(8):798–806.
  21. Prigantano GP, Naar-King S. Neuropsychological rehabilitation of school-age children: An integrated team approach to individualized interventions. In: Hunter SJ, Donders J, editors. *Paediatric Neuropsychological Intervention.* Cambridge University Press; 2007. p. 465–75.
  22. Anderson. *Interventions for children with brain disorders.* In:

- Anderson, editor. *Developmental Neuropsychology a clinical approach*. New York: Routledge; 2019. p. 424–41.
23. Enseñat Cantallops A, Roig Rovira MT, García Molina A. *Neuropsicología pediátrica*. Madrid, España: Síntesis; 2015.
  24. Rourke BP (Byron P, Vlugt H van der., Rourke SB. *Practice of child-clinical neuropsychology : an introduction* [Internet]. Swets & Zeitlinger; 2002 [Accedido 19-01-2023]. 339 p. Disponible en: <https://www.routledge.com/Practice-of-Child-Clinical-Neuropsychology-An-Introduction/Rourke-Rourke-Vlugt/p/book/9789026519291>
  25. Bernabeu-Verdú J, López-Luengo B, Fournier-del Castillo C, Cañete-Nieto A, Suárez-Rodríguez J, Castel-Sánchez V. Aplicación del Attention Process Training dentro de un proyecto de intervención en procesos atencionales en niños con cáncer. *Rev. Neurol.* 2004;38(5):482–6.
  26. Boletín Oficial del Estado. Orden SAS/1620/2009, de 2 de junio, por la que se aprueba y publica el programa formativo de la especialidad de Psicología Clínica. [Internet]. Disponible en: [https://www.boe.es/diario\\_boe/txt.php?id=BOE-A-2009-10107](https://www.boe.es/diario_boe/txt.php?id=BOE-A-2009-10107)
  27. Boletín Oficial del Estado. Resolución de 3 de junio de 2013, de la Secretaría General de Universidades, por la que se publica el Acuerdo de Consejo de Ministros de 31 de mayo de 2013, por el que se establecen las condiciones a las que deberán adecuarse los planes de estudio conduce [Internet]. Disponible en: [https://www.boe.es/eli/es/res/2013/06/03/\(3\)](https://www.boe.es/eli/es/res/2013/06/03/(3))
  28. Consejo General de la Psicología en España. *Acreditación nacional del psicólogo especialista en neuropsicología clínica* [Internet]. 2015. Disponible en: <https://www.cop.es/acreditaciones/NeuropsicologiaClinica.pdf>
  29. Federación Española de Daño Cerebral. *Modelos de atención al daño cerebral en España* [Internet]. 2021;
  30. Sohlberg MM, Mateer CA. Effectiveness of an attention-training program. *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* 1987 Apr 4;9(2):117–30.
  31. Bernabeu Verdú J, Cañete Nieto A, Founier del Castillo C, López-Luengo B, Barahona Clemente T, Grau Rubio C, et al. Evaluación y rehabilitación neuropsicológica en oncología pediátrica. *Psicooncología.* 2003;(1):117–34.
  32. Higgins J, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]* [Internet] [Internet]. The Cochrane Collaboration; 2011. Disponible en: <http://handbook.cochrane.org/%0A>

33. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021 Mar 29;n71.
34. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sep 21;j4008.
35. Sterne JAC, Savovi J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019 Aug 28;l4898.
36. IntHout J, Ioannidis JP, Borm GF. The Hartung-Knapp-Sidik-Jonkman method for random effects meta-analysis is straightforward and considerably outperforms the standard DerSimonian-Laird method. *BMC Med. Res. Methodol*. 2014 Dec 18;14(1):25.
37. Higgins JPT, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat. Med*. 2002 Jun 15;21(11):1539–58.
38. Hong QN, Fàbregues S, Bartlett G, Boardman F, Cargo M, Dagenais P, et al. The Mixed Methods Appraisal Tool (MMAT) version 2018 for information professionals and researchers. *Educ. Inf*. 2018 Dec 18;34(4):285–91.
39. López de Argumedo M, Reviriego E, Gutiérrez A, Bayón J. Actualización del Sistema de Trabajo Compartido para Revisiones Sistemáticas de la Evidencia Científica y Lectura Crítica (Plataforma FLC 3.0). OSTEBA: Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias; 2017.
40. EUnetHA Joint Action 2 Work Package 8. HTA Core Model ® Version 3.0 [Internet]. 2016 [Accedido 8-02-2018]. Disponible en: [www.htacoremodel.info/BrowseModel.aspx](http://www.htacoremodel.info/BrowseModel.aspx)
41. Puñal-Riobóo J, Baños Álvarez E, Varela Lema L, Castillo Muñoz M, Atienza Merino G, Ubago Pérez R, et al. Guía para la elaboración y adaptación de informes rápidos de evaluación de tecnologías sanitarias. Santiago de Compostela; Madrid: Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías y Prestaciones del SNS. Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud. Unidad de Asesoramiento Científico-Técnico, avalia-t; 2016.
42. Akel BS, ahin S, Huri M, Akyüz C. Cognitive rehabilitation is advantageous in terms of fatigue and independence in pediatric cancer treatment: a randomized-controlled study. *Int. J. Rehabil. Res*. 2019 Jun;42(2):145–51.

43. Benzing V, Spitzhüttl J, Siegwart V, Schmid J, Grotzer M, Heinks T, et al. Effects of Cognitive Training and Exergaming in Pediatric Cancer Survivors - A Randomized Clinical Trial. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2020 Nov;52(11):2293–302.
44. Patel SK, Ross P, Cuevas M, Turk A, Kim H, Lo TTY, et al. Parent-Directed Intervention for Children With Cancer-Related Neurobehavioral Late Effects: A Randomized Pilot Study. *J. Pediatr. Psychol.* 2014 Oct 1;39(9):1013–27.
45. Siciliano RE, Thigpen JC, Desjardins L, Cook JL, Steele EH, Gruhn MA, et al. Working memory training in pediatric brain tumor survivors after recent diagnosis: Challenges and initial effects. *Appl. Neuropsychol. Child.* 2022 Jul 3;11(3):412–21.
46. Butler RW, Copeland DR, Fairclough DL, Mulhern RK, Katz ER, Kazak AE, et al. A multicenter, randomized clinical trial of a cognitive remediation program for childhood survivors of a pediatric malignancy. *J. Consult. Clin. Psychol.* 2008 Jun;76(3):367–78.
47. Conklin HM, Ogg RJ, Ashford JM, Scoggins MA, Zou P, Clark KN, et al. Computerized Cognitive Training for Amelioration of Cognitive Late Effects Among Childhood Cancer Survivors: A Randomized Controlled Trial. *J. Clin. Oncol.* 2015 Nov 20;33(33):3894–902.
48. Conklin HM, Ashford JM, Clark KN, Martin-Elbahesh K, Hardy KK, Merchant TE, et al. Long-Term Efficacy of Computerized Cognitive Training Among Survivors of Childhood Cancer: A Single-Blind Randomized Controlled Trial. *J. Pediatr. Psychol.* 2017 Jun 24;jsw057.
49. de Ruiter MA, Oosterlaan J, Schouten-van Meeteren AYN, Maurice-Stam H, van Vuurden DG, Gidding C, et al. Neurofeedback ineffective in paediatric brain tumour survivors: Results of a double-blind randomised placebo-controlled trial. *Eur. J. Cancer.* 2016 Sep;64:62–73.
50. Hardy KK, Willard VW, Allen TM, Bonner MJ. Working memory training in survivors of pediatric cancer: a randomized pilot study. *Psychooncology.* 2013 Aug;22(8):1856–65.
51. Kasatkin V, Deviaterikova A, Shurupova M, Karelin A. The feasibility and efficacy of short-term visual-motor training in pediatric posterior fossa tumor survivors. *Eur. J. Phys. Rehabil. Med.* 2022 Mar;58(1):51–9.
52. Kaushal T, Satapathy S, Bakhshi S, Sagar R, Chadda RK. A parent-child conjoint psychological intervention for children in

- maintenance phase of acute lymphoblastic leukemia: Feasibility and preliminary outcomes from a randomized control pilot trial. *Arch. Pédiatrie*. 2022 Feb;29(2):145–52.
53. Palmer SL, Leigh L, Ellison SC, Onar-Thomas A, Wu S, Qaddoumi I, et al. Feasibility and Efficacy of a Computer-Based Intervention Aimed at Preventing Reading Decoding Deficits Among Children Undergoing Active Treatment for Medulloblastoma: Results of a Randomized Trial. *J. Pediatr. Psychol.* 2014 May 1;39(4):450–8.
  54. Olson K, Sands SA. Cognitive training programs for childhood cancer patients and survivors: A critical review and future directions. *Child Neuropsychol.* 2016 Jul 3;22(5):509–36.
  55. Asociación Infantil Oncológica de Madrid (ASION). Memoria 2021 - Familias que ayudamos a familias [Internet]. 2011. Disponible en: <https://www.asion.org/wp-content/uploads/2022/08/memoria-ASION-2021.pdf>
  56. Cañete Nieto A, Pardo Romaguera E, Muñoz López A, Valero Poveda S, Porta Cebolla S, Barreda Reines M, et al. Cáncer infantil en España. Estadísticas 1980-2021. Registro Español de Tumores Infantiles (RETI-SEHOP). Valencia: Universitat de València; 2022.
  57. McLoone JK, Wakefield CE, Butow P, Fleming C, Cohn RJ. Returning to School After Adolescent Cancer: A Qualitative Examination of Australian Survivors' and Their Families' Perspectives. *J. Adolesc. Young Adult Oncol.* 2011;1(2):87–94.
  58. Shuldiner J, Shah N, Corrado AM, Hodgson D, Nathan PC, Ivers N. Determinants of surveillance for late effects in childhood cancer survivors: a qualitative study using the Theoretical Domains Framework. *J. Cancer Surviv.* 2022;16(3):552–67.
  59. Tresman R, Brown M, Fraser F, Skinner R, Bailey S. A School Passport as Part of a Protocol to Assist Educational Reintegration After Medulloblastoma Treatment in Childhood. *Pediatr. Blood Cancer.* 2016 Sep 1;63(9):1636–42.
  60. Bruce BS, Newcombe J, Chapman A. School Liaison Program for Children With Brain Tumors. *J. Pediatr. Oncol. Nurs.* 2012;29(1):45–54.
  61. Cheung LLT, Wakefield CE, Ellis SJ, Mandalis A, Frow E, Cohn RJ. Neuropsychology reports for childhood brain tumor survivors: Implementation of recommendations at home and school. *undefined*. 2014;61(6):1080–7.
  62. Glazer D, Daniilidi X, Valentino C. The development of a cognitive rehabilitation and psycho-social group programme for teenage and young adult survivors of brain tumours: A feasibility study.

- Clin. Child Psychol. Psychiatry. 2022;27(2):327–35.
63. Soejima T, Sato I, Takita J, Koh K, Maeda M, Ida K, et al. Support for school reentry and relationships between children with cancer, peers, and teachers. *Pediatr. Int.* 2015;57(6):1101–7.
  64. Agnihotri S, Gray J, Colantonio A, Polatajko H, Cameron D, Wiseman-Hakes C, et al. Two case study evaluations of an arts-based social skills intervention for adolescents with childhood brain disorder. *Dev. Neurorehabil.* 2012;15(4):284–97.
  65. Butler RW, Sahler OJZ, Askins MA, Alderfer MA, Katz ER, Phipps S, et al. Interventions to improve neuropsychological functioning in childhood cancer survivors. *Dev. Disabil. Res. Rev.* 2008;14(3):251–8.
  66. Young K, Bowers A, Prain K, Bradford N. I could have used a lot more help than I had: A qualitative systematic review and synthesis of families' experiences of paediatric brain tumour and schooling. *Br. J. Educ. Psychol.* 2022;92(2):748–71.
  67. Study Quality Assessment Tools | NHLBI, NIH [Internet]. [Accedido 13-10-2022]. Disponible en: <https://www.nlm.nih.gov/health-topics/study-quality-assessment-tools>
  68. Baethge C, Goldbeck-Wood S, Mertens S. SANRA—a scale for the quality assessment of narrative review articles. *Res. Integr. Peer Rev.* 2019 Dec 26;4(1):5.
  69. Tong A, Flemming K, McInnes E, Oliver S, Craig J. Enhancing transparency in reporting the synthesis of qualitative research: ENTREQ. *BMC Med. Res. Methodol.* 2012 Nov 27;12(1):1–8.
  70. Sahler OJZ, Phipps S, Mulhern RK, Noll RB, Varni JW, Fairclough DL, et al. Using problem-solving skills training to reduce negative affectivity in mothers of children with newly diagnosed cancer: Report of a multisite randomized trial. *J. Consult. Clin. Psychol.* 2005 Apr;73(2):272–83.
  71. Aldiss S, Fern LA, Phillips RS, Callaghan A, Dyker K, Gravestock H, et al. Research priorities for young people with cancer: a UK priority setting partnership with the James Lind Alliance. *BMJ Open.* 2019 Jul 5;9(8):e028119.
  72. Algurén B, Ramirez JP, Salt M, Sillett N, Myers SN, Alvarez-Cote A, et al. Development of an international standard set of patient-centred outcome measures for overall paediatric health: a consensus process. *Arch. Dis. Child.* 2021 Sep;106(9):868–76.
  73. Sciancalepore F, Tariciotti L, Remoli G, Menegatti D, Carai A, Petruzzellis G, et al. Computer-Based Cognitive Training in

Children with Primary Brain Tumours: A Systematic Review. *Cancers (Basel)*. 2022 Aug 11;14(16):3879.

74. Laatsch L, Dodd J, Brown T, Ciccio A, Connor F, Davis K, et al. Evidence-based systematic review of cognitive rehabilitation, emotional, and family treatment studies for children with acquired brain injury literature: From 2006 to 2017. *Neuropsychol. Rehabil.* 2020 Jan 2;30(1):130–61.

# Anexos

## Anexo 1. Estrategia de búsqueda

Efectividad, seguridad y coste-efectividad

MEDLINE		
1	(teen* or youth* or adolescen* or juvenile*).mp. or adolescent/ [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, floating sub-heading word, keyword heading word, organism supplementary concept word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier, synonyms]	2347535
2	(child* or stepchild* or step-child* or kid or kids or girl or girls or boy or boys or teen* or youth* or youngster* or adolescent* or adolescence or preschool* or pre-school* or kindergarten* or school* or juvenile* or minors or p?ediatric* or PICU or baby or babies).ti,ab. or exp child/ or exp Child, Preschool/ or exp Infant/	3574771
3	1 or 2	4525421
4	exp Leukemia, Lymphoid/ or exp Leukemia, Myeloid, Acute/	132180
5	Leukemia, Myelomonocytic, Chronic/ or Leukemia, Myeloid, Chronic-Phase/	2510
6	exp Myelodysplastic Syndromes/	22662
7	exp Myeloproliferative Disorders/	49429
8	exp Hodgkin Disease/	35248
9	exp Lymphoma, Non-Hodgkin/	108990
10	exp Burkitt Lymphoma/	10530
11	Lymphoma/	53051
12	exp Ependymoma/	5467
13	exp Choroid Plexus Neoplasms/	905
14	exp Astrocytoma/	41536
15	exp Medulloblastoma/	7435
16	exp Neuroectodermal Tumors, Primitive/	40502
17	exp Rhabdoid Tumor/	1574
18	exp Oligodendroglioma/	3746
19	exp Glioma/	93236
20	exp Neoplasms, Neuroepithelial/	136207
21	exp Pituitary Neoplasms/	29280
22	exp Craniopharyngioma/	4779
23	exp Pinealoma/	1945
24	exp Meningioma/	20577
25	exp Neuroblastoma/	30316
26	exp Ganglioneuroblastoma/	408
27	exp Retinoblastoma/	7876
28	exp Wilms Tumor/	9237
29	exp Kidney Neoplasms/	80420
30	exp Carcinoma, Renal Cell/	37297
31	exp Hepatoblastoma/	1969
32	Liver Neoplasms/	164736
33	exp Osteosarcoma/	30846
34	exp Chondrosarcoma/	7343
35	exp Sarcoma, Ewing/	7449
36	exp Liposarcoma/	5224
37	exp Histiocytoma, Malignant Fibrous/	944
38	exp Leiomyosarcoma/	9108
39	exp Sarcoma, Synovial/	3373
40	exp Neoplasms, Vascular Tissue/	79943
41	exp Bone Neoplasms/	132643

42	exp Soft Tissue Neoplasms/	26402
43	exp Germinoma/	11365
44	exp Teratoma/	21563
45	exp Choriocarcinoma/	7480
46	exp Trophoblastic Neoplasms/	13351
47	exp Gonadoblastoma/	319
48	exp Adrenocortical Carcinoma/	1867
49	exp Thyroid Neoplasms/	58076
50	exp Nasopharyngeal Carcinoma/	5258
51	exp Melanoma/	103695
52	exp Skin Neoplasms/	137263
53	exp Salivary Gland Neoplasms/	18546
54	exp Rectal Neoplasms/	51288
55	exp Colonic Neoplasms/	79469
56	exp Appendiceal Neoplasms/	3458
57	exp Lung Neoplasms/	258390
58	exp Thymus Neoplasms/	11815
59	exp Breast Neoplasms/	323905
60	exp Uterine Cervical Neoplasms/	81173
61	exp Urinary Bladder Neoplasms/	59177
62	exp Eye Neoplasms/	42676
63	exp Gastrointestinal Stromal Tumors/	7182
64	exp Pancreatic Neoplasms/	85324
65	exp Pulmonary Blastoma/	492
66	exp Pleural Neoplasms/	15958
67	exp Mesothelioma/	15195
68	(leukemia or leukemi* or leukaemi* or AML or lymphoma or lymphom* or hodgkin or hodgkin* or T-cell or B-cell or non-hodgkin or sarcoma or sarcom* or Ewing* or osteosarcoma or osteosarcom* or wilms tumor or wilms* or nephroblastom* or neuroblastoma or neuroblastom* or rhabdomyosarcoma or rhabdomyosarcom* or teratoma or teratom* or hepatoma or hepatom* or hepatoblastoma or hepatoblastom* or PNET or medulloblastoma or medulloblastom* or PNET* or primitive neuroectodermal tumors or retinoblastoma or retinoblastom* or meningioma or meningiom* or glioma or gliom* or brain tumor* or brain tumour* or brain neoplasms or central nervous system neoplasm or central nervous system neoplasms or central nervous system tumor* or central nervous system tumour* or brain cancer* or brain neoplasm* or intracranial neoplasm* or cancer or neoplasm* or oncolog*).ti,ab.	3036777
69	Neoplasms/	469389
70	4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40 or 41 or 42 or 43 or 44 or 45 or 46 or 47 or 48 or 49 or 50 or 51 or 52 or 53 or 54 or 55 or 56 or 57 or 58 or 59 or 60 or 61 or 62 or 63 or 64 or 65 or 66 or 67 or 68 or 69	4028314
71	exp Rehabilitation/	336748
72	Remedial Teaching/	1383
73	Recovery of Function/	58262
74	exp Counseling/	47301
75	(rehabilit* or restitut* or remediati* or restorat* or retrain* or train* or recover* or guid* or instruct* or teach* or stimulat* or exerci* or counsel* or therap*).ti,ab.	6703209
76	71 or 72 or 73 or 74 or 75	6883987
77	Neuropsychology/	2530
78	exp cognition/ or exp awareness/ or exp cognitive dissonance/ or exp comprehension/ or exp consciousness/ or exp imagination/ or exp intuition/ or exp learning/ or exp visual perception/ or exp thinking/ or exp psycholinguistics/	962260
79	Memory/	71333
80	Attention/	83418
81	Language/	47347
82	exp Speech/	36407
83	exp Problem Solving/	28460
84	Intelligence/	24177

85	exp Motor Skills/	25927
86	exp Executive Function/	18142
87	Perception/	41070
88	(cogniti* or neuropsychol* or memor* or learn* or attentio* or information process* or language or speech* or visuospat* or problem solving or intelligen*).ti,ab.	1759694
89	77 or 78 or 79 or 80 or 81 or 82 or 83 or 84 or 85 or 86 or 87 or 88	2413609
90	76 and 89	771131
91	3 and 70 and 90	8897
92	Randomized Controlled Trials as Topic/	154171
93	randomized controlled trial/	563906
94	Random Allocation/	106823
95	Double Blind Method/	171061
96	Single Blind Method/	31794
97	clinical trial/	534597
98	clinical trial, phase i.pt.	23591
99	clinical trial, phase ii.pt.	37616
100	clinical trial, phase iii.pt.	20326
101	clinical trial, phase iv.pt.	2310
102	controlled clinical trial.pt.	94802
103	randomized controlled trial.pt.	563906
104	multicenter study.pt.	318937
105	clinical trial.pt.	534597
106	exp Clinical Trials as topic/	372456
107	or/92-106	1505668
108	(clinical adj trial\$.tw.	431423
109	((singl\$ or doubl\$ or treb\$ or tripl\$) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw.	187434
110	PLACEBOS/	35915
111	placebo\$.tw.	234365
112	randomly allocated.tw.	33221
113	(allocated adj2 random\$.tw.	36794
114	or/108-113	721512
115	107 or 114	1814229
116	case report.tw.	359106
117	letter/	1175378
118	historical article/	368158
119	or/116-118	1884980
120	115 not 119	1773280
121	91 and 120	1272
122	systematic\$ review\$.ti,ab.	244485
123	meta-analysis as topic/	21145
124	meta-analytic\$.ti,ab.	8723
125	meta-analysis.ti,ab.pt.	227270
126	metanalysis.ti,ab.	416
127	metaanalysis.ti,ab.	1740
128	meta analysis.ti,ab.	197418
129	meta-synthesis.ti,ab.	1212
130	metasynthesis.ti,ab.	400
131	meta synthesis.ti,ab.	1212
132	meta-regression.ti,ab.	10774
133	metaregression.ti,ab.	857
134	meta regression.ti,ab.	10774
135	(synthes\$ adj3 literature).ti,ab.	4817
136	(synthes\$ adj3 evidence).ti,ab.	14492
137	integrative review.ti,ab.	4090
138	data synthesis.ti,ab.	13091
139	(research synthesis or narrative synthesis).ti,ab.	5293
140	(systematic study or systematic studies).ti,ab.	13811
141	(systematic comparison\$ or systematic overview\$.ti,ab.	4049
142	evidence based review.ti,ab.	2254
143	comprehensive review.ti,ab.	20542

144	critical review.ti.ab.	17999
145	quantitative review.ti.ab.	759
146	structured review.ti.ab.	953
147	realist review.ti.ab.	462
148	realist synthesis.ti.ab.	293
149	or/122-148	450536
150	review.pt.	2964768
151	medline.ab.	144670
152	pubmed.ab.	168106
153	cochrane.ab.	112236
154	embase.ab.	126948
155	cinahl.ab.	37023
156	psyc?lit.ab.	917
157	psyc?info.ab.	49088
158	(literature adj3 search\$.ab.	78709
159	(database\$ adj3 search\$.ab.	81257
160	(bibliographic adj3 search\$.ab.	3247
161	(electronic adj3 search\$.ab.	28713
162	(electronic adj3 database\$.ab.	39788
163	(computer?ed adj3 search\$.ab.	3780
164	(internet adj3 search\$.ab.	3906
165	included studies.ab.	35099
166	(inclusion adj3 studies).ab.	21621
167	inclusion criteria.ab.	111195
168	selection criteria.ab.	33690
169	predefined criteria.ab.	2316
170	predetermined criteria.ab.	1187
171	(assess\$ adj3 (quality or validity)).ab.	99239
172	(select\$ adj3 (study or studies)).ab.	80819
173	(data adj3 extract\$.ab.	83070
174	extracted data.ab.	18172
175	(data adj2 abstracted).ab.	6090
176	(data adj3 abstraction).ab.	2035
177	published intervention\$.ab.	223
178	((study or studies) adj2 evaluat\$.ab.	222502
179	(intervention\$ adj2 evaluat\$.ab.	13699
180	confidence interval\$.ab.	500488
181	heterogeneity.ab.	203401
182	pooled.ab.	112067
183	pooling.ab.	14730
184	odds ratio\$.ab.	326129
185	(Jadad or coding).ab.	214524
186	or/151-185	1771620
187	150 and 186	294428
188	review.ti.	596398
189	188 and 186	214378
190	(review\$ adj4 (papers or trials or studies or evidence or intervention\$ or evaluation\$)).ti.ab.	227645
191	149 or 187 or 189 or 190	726949
192	letter.pt.	1175378
193	editorial.pt.	600885
194	comment.pt.	958058
195	192 or 193 or 194	2050377
196	191 not 195	709872
197	exp animals/ not humans/	4986736
198	196 not 197	693298
199	91 and 198	626
200	Economics/	27438
201	costs.mp. and cost analysis/ [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, floating sub-heading word, keyword heading word,	50532

	organism supplementary concept word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier, synonyms]	
202	Cost allocation/	2015
203	Cost-benefit analysis/	89094
204	Cost control/	21640
205	Cost savings/	12558
206	Cost of illness/	30576
207	Cost sharing/	2669
208	deductibles.mp. and coinsurance/ [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, floating sub-heading word, keyword heading word, organism supplementary concept word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier, synonyms]	1825
209	Medical savings accounts/	544
210	Health care costs/	43077
211	Direct service costs/	1218
212	Drug costs/	17129
213	Employer health costs/	1097
214	Hospital costs/	11804
215	Health expenditures/	22759
216	Capital expenditures/	2000
217	Value of life/	5782
218	exp economics, hospital/	25539
219	exp economics, medical/	14333
220	Economics, nursing/	4013
221	Economics, pharmaceutical/	3060
222	exp "fees and charges"/	31091
223	exp budgets/	13987
224	(low adj cost).mp.	73653
225	(high adj cost).mp.	17448
226	(health?care adj cost\$).mp.	14416
227	(fiscal or funding or financial or finance).tw.	174798
228	(cost adj estimate\$).mp.	2568
229	(cost adj variable).mp.	48
230	(unit adj cost\$).mp.	2877
231	(economic\$ or pharmacoeconomic\$ or price\$ or pricing).tw.	360756
232	or/200-231	843705
233	91 and 232	391
234	121 or 199 or 233	2046
235	33064404.ui.	1
236	234 and 235	1
237	32554133.ui.	1
238	234 and 237	1
239	31452454.ui.	1
240	234 and 239	1
241	29298678.ui.	1
242	234 and 241	1
243	26194675.ui.	1
244	234 and 243	1
245	18540731.ui.	1
246	234 and 245	1
247	17934527.ui.	1
248	234 and 247	1
249	16134739.ui.	1
250	234 and 249	0
251	2010875.ui.	1
252	234 and 251	0

<b>CINHAL</b>		
S112	S86 AND S87	294
S111	S86 AND S108	643
S110	S86 AND S101	1,323
S109	S86 AND S108	646
S108	S103 OR S104 OR S105 OR S106 OR S107	1,019,393
S107	MH "Business+"	178,094
S106	MH "Financing, Organized+"	167,8
S105	MH "Financial Support+"	553,436
S104	MH "Financial Management+"	72,762
S103	MH "Economics+"	903,826
S102	S86 AND S101	1,36
S101	S89 OR S90 OR S91 OR S92 OR S93 OR S94 OR S95 OR S96 OR S97 OR S98 OR S99 OR S100	1,818,570
S100	TX allocat* random*	26,49
S99	(MH "Quantitative Studies")	31,752
S98	TX placebo*	136,823
S97	(MH "Random Assignment")	73,759
S96	TX randomi* control* trial*	348,194
S95	TX ( (singl* n1 blind*) or (singl* n1 mask*) )	25,365
S94	TX ( (doubl* n1 blind*) or (doubl* n1 mask*) )	1,266,217
S93	TX ( (tripl* n1 blind*) or (tripl* n1 mask*) )	1,105
S92	TX ( (trebl* n1 blind*) or (trebl* n1 mask*) )	12
S91	TX clinic* n1 trial*	439,537
S90	PT Clinical trial	112,384
S89	(MH "Clinical Trials+")	337,207
S88	S86 AND S87	303
S87	(TI (systematic* n3 review*) or (AB (systematic* n3 review*)) or (TI (systematic* n3 bibliographic*) or (AB (systematic* n3 bibliographic*)) or (TI (systematic* n3 literature) or (AB (systematic* n3 literature)) or (TI (comprehensive* n3 literature) or (AB (comprehensive* n3 literature)) or (TI (comprehensive* n3 bibliographic*) or (AB (comprehensive* n3 bibliographic*)) or (TI (integrative n3 review) or (AB (integrative n3 review)) or (JN "Cochrane Database of Systematic Reviews") or (TI (information n2 synthesis) or (TI (data n2 synthesis) or (AB (information n2 synthesis)) or (AB (data n2 synthesis) or (TI (data n2 extract*)) or (AB (data n2 extract*)) or (TI (medline or pubmed or psyclit or cinahl or (psycinfo not "psycinfo database") or "web of science" or scopus or embase)) or (AB (medline or pubmed or psyclit or cinahl or (psycinfo not "psycinfo database") or "web of science" or scopus or embase) or (MH "Systematic Review") or (MH "Meta Analysis") or (TI (meta-analy* or metaanaly*)) or (AB (meta-analy* or metaanaly*))	254,857
S86	S5 AND S58 AND S85	3,513
S85	S63 AND S84	321,601
S84	S64 OR S65 OR S66 OR S67 OR S68 OR S69 OR S70 OR S71 OR S72 OR S73 OR S74 OR S75 OR S76 OR S77 OR S78 OR S79 OR S80 OR S81 OR S82 OR S83	959,554
S83	TI ( (cogniti* or neuropsychol* or memor* or learn* or attentio* or information process* or language or speech* or visuospat* or problem solving or intelligen*) ) OR AB ( (cogniti* or neuropsychol* or memor* or learn* or attentio* or information process* or language or speech* or visuospat* or problem solving or intelligen*) )	601,836
S82	(MH "Perception+")	90,667
S81	(MM "Executive Function")	3,139
S80	(MH "Motor Skills+")	12,379
S79	(MM "Intelligence")	2,863
S78	(MH "Problem Solving+")	13,002
S77	(MH "Speech+")	31,779
S76	(MH "Language+")	128,098
S75	(MH "Attention+")	18,028
S74	(MH "Memory+")	35,907
S73	(MH "Psycholinguistics+")	1,503
S72	(MH "Thinking+")	185,216

S71	(MH "Visual Perception+")	19,228
S70	(MH "Learning+")	124,104
S69	(MM "Intuition")	776
S68	(MH "Imagination+")	7,329
S67	(MM "Consciousness")	1,643
S66	(MM "Cognitive Dissonance")	194
S65	(MH "Cognition+")	74,699
S64	(MM "Neuropsychology")	1,002
S63	S59 OR S60 OR S61 OR S62	1,803,008
S62	TI ( (rehabilit* or restitut* or remediat* or restorat* or retrain* or train* or recover* or guid* or instruct* or teach* or stimulat* or exerci* or counsel* or therap* ) ) OR AB ( (rehabilit* or restitut* or remediat* or restorat* or retrain* or train* or recover* or guid* or instruct* or teach* or stimulat* or exerci* or counsel* or therap* ) )	1,640,084
S61	(MH "Counseling+")	42,18
S60	(MM "Remedial Teaching")	264
S59	(MH "Rehabilitation+")	313,156
S58	S6 OR S7 OR S8 OR S9 OR S10 OR S11 OR S12 OR S13 OR S14 OR S15 OR S16 OR S17 OR S18 OR S19 OR S20 OR S21 OR S22 OR S23 OR S24 OR S25 OR S26 OR S27 OR S28 OR S29 OR S30 OR S31 OR S32 OR S33 OR S34 OR S35 OR S36 OR S37 OR S38 OR S39 OR S40 OR S41 OR S42 OR S43 OR S44 OR S45 OR S46 OR S47 OR S48 OR S49 OR S50 OR S51 OR S52 OR S53 OR S54 OR S55 OR S56 OR S57	735,596
S57	(MM "Neoplasms")	68,389
S56	TI ( (leukemia or leukemi* or leukaemi* or AML or lymphoma or lymphom* or hodgkin or hodgkin* or T-cell or B-cell or non-hodgkin or sarcoma or sarcom* or Ewing* or osteosarcoma or osteosarcom* or wilms tumor or wilms* or nephroblastom* or neuroblastoma or neuroblastom* or rhabdomyosarcoma or rhabdomyosarcom* or teratoma or teratom* or hepatoma or hepatom* or hepatoblastoma or hepatoblastom* or PNET or medulloblastoma or medulloblastom* or PNET* or primitive neuroectodermal tumors or retinoblastoma or retinoblastom* or meningioma or meningiom* or glioma or gliom* or brain tumor* or brain tumour* or brain neoplasms or central nervous system neoplasm or central nervous system neoplasms or central nervous system tumor* or central nervous system tumour* or brain cancer* or brain neoplasm* or intracranial neoplasm* or cancer or neoplasm* or oncolog* ) ) OR AB ( (leukemia or leukemi* or leukaemi* or AML or lymphoma or lymphom* or hodgkin or hodgkin* or T-cell or B-cell or non-hodgkin or sarcoma or sarcom* or Ewing* or osteosarcoma or osteosarcom* or wilms tumor or wilms* or nephroblastom* or neuroblastoma or neuroblastom* or rhabdomyosarcoma or rhabdomyosarcom* or teratoma or teratom* or hepatoma or hepatom* or hepatoblastoma or hepatoblastom* or PNET or medulloblastoma or medulloblastom* or PNET* or primitive neuroectodermal tumors or retinoblastoma or retinoblastom* or meningioma or meningiom* or glioma or gliom* or brain tumor* or brain tumour* or brain neoplasms or central nervous system neoplasm or central nervous system neoplasms or central nervous system tumor* or central nervous system tumour* or brain cancer* or brain neoplasm* or intracranial neoplasm* or cancer or neoplasm* or oncolog* ) )	585,762
S55	(MH "Mesothelioma+")	2,371
S54	(MH "Pleural Neoplasms+")	2,077
S53	(MH "Pancreatic Neoplasms+")	13,065
S52	(MH "Gastrointestinal Neoplasms+")	70,079
S51	(MH "Eye Neoplasms+")	4,12
S50	(MM "Bladder Neoplasms")	6,639
S49	(MH "Uterine Neoplasms+") OR (MH "Cervix Neoplasms+")	27,113
S48	(MH "Breast Neoplasms+")	93,234
S47	(MH "Thymus Neoplasms+")	1,123
S46	(MH "Lung Neoplasms+")	48,996
S45	(MH "Colonic Neoplasms+")	11,149
S44	(MH "Rectal Neoplasms+")	7,054
S43	(MH "Salivary Gland Neoplasms+")	2,614
S42	(MH "Skin Neoplasms+")	15,928
S41	(MH "Melanoma+")	14,919

S40	(MM "Nasopharyngeal Carcinoma")	170
S39	(MH "Thyroid Neoplasms+")	7,858
S38	(MH "Trophoblastic Neoplasms+")	1,488
S37	(MM "Choriocarcinoma")	355
S36	(MH "Teratoma+")	1,46
S35	(MH "Germinoma+")	1,148
S34	(MH "Soft Tissue Neoplasms+")	4,227
S33	(MH "Bone Neoplasms+")	18,475
S32	(MH "Neoplasms, Vascular Tissue+")	7,949
S31	(MM "Leiomyosarcoma")	759
S30	(MM "Histiocytic Disorders, Malignant")	105
S29	(MH "Liposarcoma+")	626
S28	(MM "Sarcoma, Ewing's")	610
S27	(MM "Chondrosarcoma")	759
S26	(MH "Osteosarcoma+")	4,17
S25	(MH "Liver Neoplasms+")	21,452
S24	(MH "Carcinoma, Renal Cell+")	7,175
S23	(MH "Kidney Neoplasms+")	12,087
S22	(MH "Wilms' Tumor+")	1,023
S21	(MM "Retinoblastoma")	861
S20	(MH "Neuroblastoma+")	2,695
S19	(MM "Meningioma")	1,352
S18	(MM "Pinealoma")	89
S17	(MM "Craniopharyngioma")	147
S16	(MH "Pituitary Neoplasms+")	1,983
S15	(MH "Neoplasms, Neuroepithelial+")	14,418
S14	(MH "Neuroectodermal Tumors, Primitive+")	3,116
S13	(MH "Glioma+")	10,042
S12	(MH "Lymphoma+")	29,807
S11	(MH "Lymphoma, Non-Hodgkin's+")	13,93
S10	(MM "Hodgkin's Disease")	3,066
S9	(MH "Myeloproliferative Disorders+")	1,969
S8	(MM "Myelodysplastic Syndromes")	1,924
S7	(MM "Leukemia, Myeloid, Chronic")	2,553
S6	(MH "Leukemia, Myeloid, Acute+") OR (MH "Leukemia, Lymphocytic+")	14,938
S5	S1 OR S2 OR S3 OR S4	1,528,861
S4	(MH "Infant+")	282,071
S3	(MH "Child+")	730,308
S2	TI ( (child* or stepchild* or step-child* or kid or kids or girl or girls or boy or boys or teen* or youth* or youngster* or adolescent* or adolescence or preschool* or pre-school* or kindergarten* or school* or juvenile* or minors or p?ediatric* or PICU or baby or babies) ) OR AB ( (child* or stepchild* or step-child* or kid or kids or girl or girls or boy or boys or teen* or youth* or youngster* or adolescent* or adolescence or preschool* or pre-school* or kindergarten* or school* or juvenile* or minors or p?ediatric* or PICU or baby or babies) )	873,901
S1	TX (teen* or youth* or adolescen* or juvenile*)	836,589

#### EMBASE

#274	#104 AND #273	400
#273	#271 NOT #272	1,069,410
#272	'conference abstract':it	3,190,019
#271	#266 NOT #270	983,104
#270	#267 OR #268 OR #269	98,353
#269	17561833:is	26,741
#268	'1469493x':is OR '13665278':is	20,94
#267	'09598146':is	58,889
#266	#256 NOT #265	989,908
#265	#261 NOT (#261 AND #264)	6,527,052
#264	#262 OR #263	19,940,149
#263	'human experiment'	419,667

#262	'human'/exp	19,938,595
#261	#257 OR #258 OR #259 OR #260	8,744,591
#260	rat:ti,ab,lnk OR rats:ti,ab,lnk OR mouse:ti,ab,lnk OR mice:ti,ab,lnk OR hamster:ti,ab,lnk OR hamsters:ti,ab,lnk OR animal:ti,ab,lnk OR animals:ti,ab,lnk OR dog:ti,ab,lnk OR dogs:ti,ab,lnk OR cat:ti,ab,lnk OR cats:ti,ab,lnk OR bovine:ti,ab,lnk OR sheep:ti,ab,lnk	4,131,677
#259	'nonhuman'	5,582,798
#258	'animal experiment'/exp	2,284,396
#256	#251 NOT #255	1,085,117
#254	((energy OR oxygen) NEAR/1 expenditure):ti,ab	28,7
#253	((energy OR oxygen) NEAR/1 cost):ti,ab	4,119
#252	(metabolic NEAR/1 cost):ti,ab	1,35
#251	#246 NOT #250	1,092,010
#250	#247 OR #248 OR #249	2,326,497
#249	note:it	720,613
#248	editorial:it	575,002
#247	letter:it	1,030,882
#246	#240 OR #245	1,189,421
#245	#241 OR #242 OR #243 OR #244	942,835
#244	budget*:ti,ab	33,921
#243	(value NEAR/2 money):ti,ab	2,132
#242	expenditure*:ti,ab NOT energy:ti,ab	35,148
#241	econom*:ti,ab OR cost:ti,ab OR costs:ti,ab OR costly:ti,ab OR costing:ti,ab OR price:ti,ab OR prices:ti,ab OR pricing:ti,ab OR pharmaco-economic*:ti,ab	910,276
#240	#236 OR #237 OR #238 OR #239	534,401
#239	'pharmacoeconomics'	88,99
#238	'health care cost'/exp	267,182
#237	'economic evaluation'/exp	277,694
#236	'health economics'	72,626
#235	#104 AND #234	787
#234	#232 NOT #233	1,007,117
#233	'conference abstract':it	3,186,763
#232	#230 NOT #231	816,233
#231	'cochrane database of systematic reviews':jt OR 'the cochrane database of systematic reviews':jt	19,732
#230	#228 NOT #229	833,568
#229	('animal' OR 'nonhuman') NOT 'human'/exp	6,061,693
#228	#224 NOT #227	867,037
#227	#225 OR #226	1,603,594
#226	'editorial':it	574,059
#225	letter:it	1,029,535
#224	#179 OR #219 OR #221 OR #222 OR #223	883,917
#223	(retriev* NEAR/10 (papers OR trials OR studies OR evidence OR intervention* OR evaluation* O R outcome* OR findings)):ti,ab	24,977
#222	(review* NEAR/10 (papers OR trials OR 'trial data' OR studies OR evidence OR intervention* OR evaluation* OR outcome* OR findings)):ti,ab	471,317
#221	#217 AND #220	134,545
#220	review:ti	470,629
#219	#217 AND #218	212,231
#218	review:it	2,406,018
#217	#180 OR #181 OR #182 OR #183 OR #184 OR #185 OR #186 OR #187 OR # 188 OR #189 OR #190 OR #191 OR #192 OR #193 OR #194 OR #195 OR #1 96 OR #197 OR #198 OR #199 OR #200 OR #201 OR #202 OR #203 OR #20 4 OR #205 OR #206 OR #207 OR #208 OR #209 OR #210 OR #211 OR #212 OR #213 OR #214 OR #215 OR #216	1,711,144
#216	'evidence-based':ti,ab	121,33
#215	jadad:ab OR coding:ab	191,297
#214	'odds ratio':ab	286,543
#213	pooling:ab	14,084

#212	pooled:ab	103,902
#211	heterogeneity:ab	179,084
#210	'confidence interval*':ab	420,556
#209	(intervention* NEAR/2 evaluat*):ab	13,426
#208	((study OR studies) NEAR/2 evaluat*):ab	228,343
#207	'published intervention*':ab	186
#206	(data NEAR/2 abstraction):ab	1,913
#205	(data NEAR/2 abstracted):ab	7,688
#204	'extracted data':ab	15,268
#203	(data NEAR/3 extract*):ab	69,351
#202	('select*' NEAR/3 (study OR studies)):ab	75,318
#201	('assess*' NEAR/3 (quality OR validity)):ab	88,16
#200	'predetermined criteria':ab	1,189
#199	'predefined criteria':ab	2,281
#198	'selection criteria':ab	32,413
#197	'inclusion criteria':ab	118,072
#196	('inclusion' NEAR/3 'studies'):ab	15,994
#195	'included studies':ab	22,012
#194	(internet NEAR/3 search*):ab	3,725
#193	(computer*ed NEAR/3 search*):ab	3,97
#192	('electronic' NEAR/3 'database*'):ab	30,557
#191	('electronic' NEAR/3 'search*'):ab	21,355
#190	('bibliographic' NEAR/3 'search*'):ab	2,483
#189	('database' NEAR/3 'search*'):ab	59,334
#188	('literature' NEAR/3 'search*'):ab	62,004
#187	lilacs:ab	6,467
#186	psyc*info:ab	22,035
#185	psyc*lit:ab	981
#184	cinahl:ab	24,103
#183	embase:ab	85,375
#182	cochrane:ab	81,877
#181	pubmed:ab	107,39
#180	medline:ab	117,904
#179	#136 OR #137 OR #138 OR #139 OR #140 OR #141 OR #142 OR #143 OR #144 OR #145 OR #146 OR #147 OR #148 OR #149 OR #150 OR #151 OR #152 OR #153 OR #154 OR #155 OR #156 OR #157 OR #158 OR #159 OR #160 OR #161 OR #162 OR #163 OR #164 OR #165 OR #166 OR #167 OR #168 OR #169 OR #170 OR #171 OR #172 OR #173 OR #174 OR #175 OR #176 OR #177 OR #178	457,479
#178	('search' NEAR/1 (strateg* OR term*)):ti,ab	32,282
#177	'medline':ti,ab AND (('inclusion' NEAR/3 'criteria'):ti,ab)	21,167
#176	('pooled data' NEAR/6 (studies OR trials)):ti,ab	2,574
#175	('pooled' NEAR/2 'analysis'):ti,ab	16,721
#174	'realist synthesis':ti,ab	153
#173	'realist review':ti,ab	226
#172	'structured review':ti,ab	943
#171	'quantitative review':ti,ab	693
#170	'critical analysis':ti,ab	8,011
#169	'critical review':ti,ab	16,112
#168	'comprehensive review':ti,ab	13,949
#167	('evidence-based' NEAR/2 'review'):ti,ab	3,289
#166	('literature review' NEAR/2 'adverse event*'):ti,ab	13
#165	('literature review' NEAR/2 'adverse effect*'):ti,ab	3
#164	('literature review' NEAR/2 'side effect*'):ti,ab	16
#163	(review NEAR/3 'scientific literature'):ti,ab	1,594
#162	'systematic* literature research*':ti,ab	267
#161	(systematic NEAR/2 search*):ti,ab	25,055
#160	'systematic comparison*':ti,ab OR 'systematic overview*':ti,ab	3,155
#159	'systematic study':ti,ab OR 'systematic studies':ti,ab	11,476
#158	'research synthesis':ti,ab OR 'narrative synthesis':ti,ab	2,367

#157	'data synthesis':ti,ab	11,899
#156	'integrative review':ti,ab	2,021
#155	(synthes* NEAR/2 qualitative):ti,ab	2,081
#154	(synthes* NEAR/3 evidence):ti,ab	9,063
#153	(synthes* NEAR/3 literature):ti,ab	3,131
#152	'meta regression':ti,ab	7,133
#151	'metaregression':ti,ab	869
#150	'meta-regression':ti,ab	7,133
#149	'meta synthesis':ti,ab	674
#148	'metasynthesis':ti,ab	288
#147	meta-synthesis':ti,ab	674
#146	'meta analysis':ti,ab	147,324
#145	'metaanalysis':ti,ab	6,956
#144	'metanalysis':ti,ab	470
#143	'meta-analysis':ti,ab	147,324
#142	'meta-analytic':ti,ab	0
#141	'meta analysis (topic)'	38,062
#140	'meta analysis'	226,151
#139	'systematic review (topic)'	22,481
#138	'systematic review'	235,143
#137	'systematic* literature review*':ti,ab	11,845
#136	'systematic review':ti,ab	140,378
#135	#104 AND #134	896
#134	#124 NOT #133	1,905,540
#133	#125 OR #126 OR #127 OR #128 OR #129 OR #130 OR #131 OR #132	6,787,956
#132	'note'/it	737,118
#131	'editorial'/it	589,513
#130	'conference proceeding'/it	0
#129	'conference abstract'/it	3,293,251
#128	'conference paper'/it	749,308
#127	'abstract report'/de OR 'letter'/de	1,084,800
#126	'case report':ti,ab	388,379
#125	'case study'/de	58,795
#124	#105 OR #106 OR #107 OR #108 OR #109 OR #110 OR #111 OR #112 OR #113 OR #114 OR #115 OR #116 OR #117 OR #118 OR #119 OR #120 OR #121 OR #122 OR #123	2,100,849
#123	'prospective study'/de	500,308
#122	placebo*:ti,ab	284,931
#121	((treble OR triple) NEAR/1 blind*):ti,ab	1,015
#120	'double blind*':ti,ab	196,554
#119	'single blind*':ti,ab	22,356
#118	(random* NEAR/2 allocat*):ti,ab	38,813
#117	rct:ti,ab	31,466
#116	'randomi*ed controlled trial*':ti,ab	194,912
#115	'placebo'/de	336,229
#114	'crossover procedure'/de	58,081
#113	'double blind procedure'/de	157,909
#112	'single blind procedure'/de	34,003
#111	'randomization'/exp	81,184
#110	'phase 4 clinical trial'/de	3,304
#109	'phase 3 clinical trial'/de	38,105
#108	'multicenter study'/de	206,417
#107	'controlled clinical trial'/de	426,215
#106	'randomized controlled trial'/de	536,242
#105	'clinical trial'/de	963,806
#104	#7 AND #74 AND #103	13,711
#103	#80 AND #102	1,530,811
#102	#81 OR #82 OR #83 OR #84 OR #85 OR #86 OR #87 OR #88 OR #89 OR #90 OR #91 OR #92 OR #93 OR #94 OR #95 OR #96 OR #97 OR #98 OR #99 OR #100 OR #101	2,555,849

#101	cogniti*:ti,ab OR neuropsychol*:ti,ab OR memor*:ti,ab OR learn*:ti,ab OR attentio*:ti,ab OR 'information process':ti,ab OR language:ti,ab OR speech*:ti,ab OR visuospat*:ti,ab OR 'problem solving':ti,ab OR intelligen*:ti,ab	2,263,379
#100	'perception'/mj	53,16
#99	'executive function'/mj	11,655
#98	'motor performance'/mj	20,779
#97	'intelligence'/mj	11,649
#96	'problem solving'/exp	40,565
#95	'speech'/mj	22,687
#94	'language'/mj	28,947
#93	'attention'/mj	35,389
#92	'memory'/mj	53,746
#91	'psycholinguistics'/exp	1,173
#90	'thinking'/mj	10,194
#89	'vision'/mj	47,259
#88	'learning'/mj	81,036
#87	'intuition'/exp	3,145
#86	'imagination'/exp	8,731
#85	'consciousness'/exp	34,675
#84	'comprehension'/exp	33,147
#83	'awareness'/exp	111,168
#82	'cognition'/mj	82,385
#81	'neuropsychology'/exp	20
#80	#75 OR #76 OR #77 OR #78 OR #79	9,451,833
#79	rehabilit*:ti,ab OR restitut*:ti,ab OR remediat*:ti,ab OR restorat*:ti,ab OR retrain*:ti,ab OR train*:ti,ab OR recover*:ti,ab OR guid*:ti,ab OR instruct*:ti,ab OR teach*:ti,ab OR stimulat*:ti,ab OR exerci*:ti,ab OR counsel*:ti,ab OR therap*:ti,ab	9,151,781
#78	'counseling'/mj	18,416
#77	'convalescence'/exp	54,728
#76	'teaching'/mj	41,005
#75	'rehabilitation'/exp	457,767
#74	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 O R #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #4 5 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52 OR #53 OR #54 OR #55 OR #56 OR #57 OR #58 OR #59 OR #60 OR #61 OR #62 OR #63 O R #64 OR #65 OR #66 OR #67 OR #68 OR #69 OR #70 OR #71 OR #72 OR #73	5,366,705
#73	leukemia:ti,ab OR leukemi*:ti,ab OR leukaemi*:ti,ab OR aml:ti,ab OR lymphoma:ti,ab OR lymphom*:ti,ab OR hodgkin:ti,ab OR hodgkin*:ti,ab OR 't-cell':ti,ab OR 'b-cell':ti,ab OR 'non-hodgkin':ti,ab OR sarcoma:ti,ab OR sarcom*:ti,ab OR ewing*:ti,ab OR osteosarcoma:ti,ab OR osteosarcom*:ti,ab OR 'wilms tumor':ti,ab OR wilms*:ti,ab OR nephroblastom*:ti,ab OR neuroblastoma:ti,ab OR neuroblastom*:ti,ab OR rhabdomyosarcoma:ti,ab OR rhabdomyosarcom*:ti,ab OR teratoma:ti,ab OR teratom*:ti,ab OR hepatoma:ti,ab OR hepatom*:ti,ab OR hepatoblastoma:ti,ab OR hepatoblastom*:ti,ab OR pnet:ti,ab OR medulloblastoma:ti,ab OR medulloblastom*:ti,ab OR pnet*:ti,ab OR 'primitive neuroectodermal tumors':ti,ab OR retinoblastoma:ti,ab OR retinoblastom*:ti,ab OR meningioma:ti,ab OR meningiom*:ti,ab OR glioma:ti,ab OR gliom*:ti,ab OR 'brain tumor':ti,ab OR pnet*:ti,ab OR 'brain tumour':ti,ab OR 'brain neoplasms':ti,ab OR 'central nervous system neoplasm':ti,ab OR 'central nervous system neoplasms':ti,ab OR 'central nervous system tumor':ti,ab OR 'central nervous system tumour':ti,ab OR 'brain cancer':ti,ab OR 'brain neoplasm':ti,ab OR 'intracranial neoplasm':ti,ab OR cancer:ti,ab OR oncolog*:ti,ab OR neoplasm*:ti,ab	4,256,887
#72	'neoplasm'/mj	229,807
#71	'mesothelioma'/exp	29,486
#70	'pleura tumor'/exp	21,196

#69	'lung blastoma'/exp	915
#68	'pancreas tumor'/mj	19,521
#67	'gastrointestinal stromal tumor'/exp	19,579
#66	'eye tumor'/exp	45,65
#65	'bladder tumor'/exp	103,073
#64	'uterine cervix tumor'/mj	19,414
#63	'breast tumor'/exp	622,393
#62	'thymic neoplasm'/exp	18,284
#61	'lung tumor'/exp	501,807
#60	'appendix tumor'/exp	4,951
#59	'colon tumor'/exp	361,415
#58	'rectum tumor'/exp	301,258
#57	'salivary gland tumor'/exp	24,742
#56	'skin tumor'/exp	223,036
#55	'melanoma'/exp	185,586
#54	'nasopharynx carcinoma'/exp	20,006
#53	'thyroid tumor'/exp	100,154
#52	'adrenal cortex carcinoma'/exp	6,897
#51	'gonadoblastoma'/exp	1,119
#50	'trophoblastic tumor'/exp	19,886
#49	'choriocarcinoma'/exp	11,243
#48	'teratoma'/exp	35,756
#47	'germ cell tumor'/exp	48,187
#46	'soft tissue tumor'/exp	63,848
#45	'bone tumor'/mj	19,48
#44	'vascular tumor'/exp	100,26
#43	'synovial sarcoma'/exp	6,908
#42	'leiomyosarcoma'/exp	17,128
#41	'malignant fibrous histiocytoma'/exp	4,947
#40	'liposarcoma'/exp	10,594
#39	'ewing sarcoma'/exp	17,08
#38	'chondrosarcoma'/exp	13,278
#37	'osteosarcoma'/exp	40,634
#36	'liver tumor'/mj	36,776
#35	'hepatoblastoma'/exp	5,74
#34	'renal cell carcinoma'/mj	10,795
#33	'kidney tumor'/exp	164,249
#32	'nephroblastoma'/exp	19,049
#31	'retinoblastoma'/exp	14,362
#30	'neuroblastoma'/exp	38,156
#29	'meningioma'/exp	35,861
#28	'pineal body tumor'/exp	3,451
#27	'craniopharyngioma'/exp	8,693
#26	'hypophysis tumor'/exp	45,816
#25	'neuroepithelioma'/exp	4,081
#24	'glioma'/mj	38,645
#23	'oligodendroglioma'/exp	9,672
#22	'rhabdoid tumor'/exp	4,156
#21	'neuroectoderm tumor'/exp	7,343
#20	'medulloblastoma'/exp	17,64
#19	'astrocytoma'/mj	10,111
#18	'choroid plexus tumor'/exp	2,493
#17	'ependymoma'/exp	12,049
#16	'lymphoma'/mj	51,211
#15	'burkitt lymphoma'/exp	19,611
#14	'nonhodgkin lymphoma'/mj	30,964
#13	'hodgkin disease'/exp	65,355
#12	'myeloproliferative disorder'/mj	4,228
#11	'myelodysplastic syndrome'/mj	21,642
#10	'chronic myelomonocytic leukemia'/exp	6,012

#9	'acute myeloid leukemia'/mj	56,682
#8	'lymphatic leukemia'/mj	10,724
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	4,903,516
#6	'infant'/exp	1,223,725
#5	'preschool child'/exp	670,472
#4	'child'/exp	3,161,464
#3	child*:ti,ab OR stepchild*:ti,ab OR 'step-child*':ti,ab OR kid*:ti,ab OR kids*:ti,ab OR girl*:ti,ab OR girls*:ti,ab OR boy*:ti,ab OR boys*:ti,ab OR teen*:ti,ab OR youth*:ti,ab OR youngster*:ti,ab OR adolescent*:ti,ab OR adolescence*:ti,ab OR preschool*:ti,ab OR 'pre-school*':ti,ab OR kindergarten*:ti,ab OR school*:ti,ab OR juvenile*:ti,ab OR minors*:ti,ab OR p?ediatric*:ti,ab OR picu*:ti,ab OR baby*:ti,ab OR babies*:ti,ab	2,843,589
#2	'adolescent'/exp	1,814,971
#1	teen*:ti,ab OR youth*:ti,ab OR adolescen*:ti,ab OR juvenile*:ti,ab	611,481

### PSYCINFO

S39	S34 AND S38	47
S38	TI ( cost OR costs OR economic OR 'cost effectiveness analysis' OR 'economic evaluation' ) OR AB ( cost OR costs OR economic OR 'cost effectiveness analysis' OR 'economic evaluation' )	208,734
S37	S3 AND S7 AND S33	41
S36	S34 AND S35	93
S35	MM "Clinical trials" OR MR ("Treatment Effectiveness Evaluation") OR TI ((randomi?ed n7 trial*) or ((single or doubl* or tripl* or treb*) and (blind* or mask*)) or (controlled n3 trial*) or (clinical n2 trial*)) OR AB ((randomi?ed n7 trial*) or ((single or doubl* or tripl* or treb*) and (blind* or mask*)) or (controlled n3 trial*) or (clinical n2 trial*)) OR KW ((randomi?ed n7 trial*) or ((single or doubl* or tripl* or treb*) and (blind* or mask*)) or (controlled n3 trial*) or (clinical n2 trial*))	116,139
S34	S3 AND S7 AND S33	1,498
S33	S11 AND S32	548,935
S32	S12 OR S13 OR S14 OR S15 OR S16 OR S17 OR S18 OR S19 OR S20 OR S21 OR S22 OR S23 OR S24 OR S25 OR S26 OR S27 OR S28 OR S29 OR S30 OR S31	1,582,379
S31	TI ( (cogniti* or neuropsychol* or memor* or learn* or attentio* or information process* or language or speech* or visuospat* or problem solving or intelligen*) ) OR AB ( (cogniti* or neuropsychol* or memor* or learn* or attentio* or information process* or language or speech* or visuospat* or problem solving or intelligen*) )	1,515,677
S30	MM "Perception"	16,925
S29	MM "Executive Function"	9,685
S28	MM "Motor Skills"	3,794
S27	MM "Motor Skills"	3,794
S26	MM "Intelligence"	17,816
S25	MM "Problem Solving"	23,366
S24	MM "Speech Disorders"	4,16
S23	MM "Language"	32,059
S22	MM "Attention"	29,039
S21	MM "Memory"	55,591
S20	MM "Psycholinguistics"	4,03
S19	MM "Thinking"	11,94
S18	MM "Visual Perception"	36,935
S17	MM "Learning"	55,719
S16	MM "Intuition"	2,598
S15	MM "Imagination"	5,054
S14	MM "Cognitive Dissonance"	2,14
S13	MM "Cognition"	25,63
S12	MM "Neuropsychology"	15,594
S11	S8 OR S9 OR S10	1,514,581
S10	TI ( (rehabilit* or restitut* or remediat* or restorat* or retrain* or train* or recover* or guid* or instruct* or teach* or stimulat* or exerci* or counsel* or therap*) ) OR AB ( (rehabilit* or restitut* or remediat* or restorat* or retrain* or train* or recover* or guid* or instruct* or teach* or stimulat* or exerci* or counsel* or therap*) )	1,507,778

S9	MM "Counseling"	20,376
S8	DE "Rehabilitation" OR DE "Cognitive Rehabilitation" OR DE "Criminal Rehabilitation" OR DE "Neuropsychological Rehabilitation" OR DE "Neurorehabilitation" OR DE "Occupational Therapy" OR DE "Physical Therapy" OR DE "Psychosocial Rehabilitation" OR DE "Rehabilitation Centers" OR DE "Telerehabilitation"	45,501
S7	S4 OR S5 OR S6	90,086
S6	DE "Neoplasms" OR DE "Benign Neoplasms" OR DE "Breast Neoplasms" OR DE "Endocrine Neoplasms" OR DE "Leukemias" OR DE "Melanoma" OR DE "Metastasis" OR DE "Nervous System Neoplasms" OR DE "Terminal Cancer"	56,766
S5	TI ( (leukemia or leukemi* or leukaemi* or AML or lymphoma or lymphom* or hodgkin or hodgkin* or T-cell or B-cell or non-hodgkin or sarcoma or sarcom* or Ewing* or osteosarcoma or osteosarcom* or wilms tumor or wilms* or nephroblastom* or neuroblastoma or neuroblastom* or rhabdomyosarcoma or rhabdomyosarcom* or teratoma or teratom* or hepatoma or hepatom* or hepatoblastoma or hepatoblastom* or PNET or medulloblastoma or medulloblastom* or PNET* or primitive neuroectodermal tumors or retinoblastoma or retinoblastom* or meningioma or meningiom* or glioma or gliom* or brain tumor* or brain tumour* or brain neoplasms or central nervous system neoplasm or central nervous system neoplasms or central nervous system tumor* or central nervous system tumour* or brain cancer* or brain neoplasm* or intracranial neoplasm* or cancer or neoplasm* or oncolog* ) OR AB ( (leukemia or leukemi* or leukaemi* or AML or lymphoma or lymphom* or hodgkin or hodgkin* or T-cell or B-cell or non-hodgkin or sarcoma or sarcom* or Ewing* or osteosarcoma or osteosarcom* or wilms tumor or wilms* or nephroblastom* or neuroblastoma or neuroblastom* or rhabdomyosarcoma or rhabdomyosarcom* or teratoma or teratom* or hepatoma or hepatom* or hepatoblastoma or hepatoblastom* or PNET or medulloblastoma or medulloblastom* or PNET* or primitive neuroectodermal tumors or retinoblastoma or retinoblastom* or meningioma or meningiom* or glioma or gliom* or brain tumor* or brain tumour* or brain neoplasms or central nervous system neoplasm or central nervous system neoplasms or central nervous system tumor* or central nervous system tumour* or brain cancer* or brain neoplasm* or intracranial neoplasm* or cancer or neoplasm* or oncolog* ) )	85,127
S4	MM "Leukemias"	1,101
S3	S1 OR S2	1,494,965
S2	TI ( (child* or stepchild* or step-child* or kid or kids or girl or girls or boy or boys or teen* or youth* or youngster* or adolescent* or adolescence or preschool* or pre-school* or kindergarten* or school* or juvenile* or minors or p?ediatric* or PICU or baby or babies ) OR AB ( (child* or stepchild* or step-child* or kid or kids or girl or girls or boy or boys or teen* or youth* or youngster* or adolescent* or adolescence or preschool* or pre-school* or kindergarten* or school* or juvenile* or minors or p?ediatric* or PICU or baby or babies ) )	1,225,040
S1	TX (teen* or youth* or adolescen* or juvenile*)	808,379

## Aspectos medioambientales, éticos, de pacientes, sociales, legales y organizacionales

Medline		
1	(teen* or youth* or adolescen* or juvenile*).mp. or adolescent/ [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, floating sub-heading word, keyword heading word, organism supplementary concept word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier, synonyms]	2354395
2	(child* or stepchild* or step-child* or kid or kids or girl or girls or boy or boys or teen* or youth* or youngster* or adolescent* or adolescence or preschool* or pre-school* or kindergarten* or school* or juvenile* or minors or p?ediatric* or PICU or baby or babies).ti,ab. or exp child/ or exp Child, Preschool/ or exp Infant/	3594578
3	1 or 2	4546624
4	exp Leukemia, Lymphoid/ or exp Leukemia, Myeloid, Acute/	133289
5	Leukemia, Myelomonocytic, Chronic/ or Leukemia, Myeloid, Chronic-Phase/	2526
6	exp Myelodysplastic Syndromes/	22830

7	exp Myeloproliferative Disorders/	49692
8	exp Hodgkin Disease/	35350
9	exp Lymphoma, Non-Hodgkin/	109680
10	exp Burkitt Lymphoma/	10586
11	Lymphoma/	53219
12	exp Ependymoma/	5486
13	exp Choroid Plexus Neoplasms/	908
14	exp Astrocytoma/	41977
15	exp Medulloblastoma/	7484
16	exp Neuroectodermal Tumors, Primitive/	40734
17	exp Rhabdoid Tumor/	1590
18	exp Oligodendroglioma/	3763
19	exp Glioma/	94117
20	exp Neoplasms, Neuroepithelial/	137335
21	exp Pituitary Neoplasms/	29404
22	exp Craniopharyngioma/	4799
23	exp Pinealoma/	1954
24	exp Meningioma/	20691
25	exp Neuroblastoma/	30471
26	exp Ganglioneuroblastoma/	410
27	exp Retinoblastoma/	7922
28	exp Wilms Tumor/	9281
29	exp Kidney Neoplasms/	81057
30	exp Carcinoma, Renal Cell/	37756
31	exp Hepatoblastoma/	1992
32	Liver Neoplasms/	166321
33	exp Osteosarcoma/	31049
34	exp Chondrosarcoma/	7372
35	exp Sarcoma, Ewing/	7492
36	exp Liposarcoma/	5258
37	exp Histiocytoma, Malignant Fibrous/	951
38	exp Leiomyosarcoma/	9135
39	exp Sarcoma, Synovial/	3388
40	exp Neoplasms, Vascular Tissue/	80273
41	exp Bone Neoplasms/	133145
42	exp Soft Tissue Neoplasms/	26608
43	exp Germinoma/	11386
44	exp Teratoma/	21617
45	exp Choriocarcinoma/	7489
46	exp Trophoblastic Neoplasms/	13378
47	exp Gonadoblastoma/	321
48	exp Adrenocortical Carcinoma/	1892
49	exp Thyroid Neoplasms/	58558
50	exp Nasopharyngeal Carcinoma/	5418
51	exp Melanoma/	104555
52	exp Skin Neoplasms/	138224
53	exp Salivary Gland Neoplasms/	18638
54	exp Rectal Neoplasms/	51709
55	exp Colonic Neoplasms/	79912
56	exp Appendiceal Neoplasms/	3491
57	exp Lung Neoplasms/	260823
58	exp Thymus Neoplasms/	11879
59	exp Breast Neoplasms/	326631
60	exp Uterine Cervical Neoplasms/	81823
61	exp Urinary Bladder Neoplasms/	59724
62	exp Eye Neoplasms/	42883
63	exp Gastrointestinal Stromal Tumors/	7268
64	exp Pancreatic Neoplasms/	86198
65	exp Pulmonary Blastoma/	497
66	exp Pleural Neoplasms/	16064

67	exp Mesothelioma/	15278
68	(leukemia or leukemi* or leukaemi* or AML or lymphoma or lymphom* or hodgkin or hodgkin* or T-cell or B-cell or non-hodgkin or sarcoma or sarcom* or Ewing* or osteosarcoma or osteosarcom* or wilms tumor or wilms* or neuroblastom* or neuroblastoma or neuroblastom* or rhabdomyosarcoma or rhabdomyosarcom* or teratoma or teratom* or hepatoma or hepatom* or hepatoblastoma or hepatoblastom* or PNET or medulloblastoma or medulloblastom* or PNET* or primitive neuroectodermal tumors or retinoblastoma or retinoblastom* or meningioma or meningiom* or glioma or gliom* or brain tumor* or brain tumour* or brain neoplasms or central nervous system neoplasm or central nervous system neoplasms or central nervous system tumor* or central nervous system tumour* or brain cancer* or brain neoplasm* or intracranial neoplasm* or cancer or neoplasm* or oncolog*).ti,ab.	3061759
69	4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40 or 41 or 42 or 43 or 44 or 45 or 46 or 47 or 48 or 49 or 50 or 51 or 52 or 53 or 54 or 55 or 56 or 57 or 58 or 59 or 60 or 61 or 62 or 63 or 64 or 65 or 66 or 67 or 68	3923700
70	exp Rehabilitation/	338949
71	Remedial Teaching/	1383
72	Recovery of Function/	58403
73	exp Counseling/	47538
74	(rehabilit* or restitut* or remediati* or restorat* or retrain* or train* or recover* or guid* or instruct* or teach* or stimulat* or exerci* or counsel* or therap*).ti,ab.	6761412
75	70 or 71 or 72 or 73 or 74	6942800
76	Neuropsychology/	2546
77	exp cognition/ or exp awareness/ or exp cognitive dissonance/ or exp comprehension/ or exp consciousness/ or exp imagination/ or exp intuition/ or exp learning/ or exp visual perception/ or exp thinking/ or exp psycholinguistics/	969116
78	Memory/	71452
79	Attention/	83771
80	Language/	48069
81	exp Speech/	36780
82	exp Problem Solving/	28685
83	Intelligence/	24295
84	exp Motor Skills/	26011
85	exp Executive Function/	18350
86	Perception/	41358
87	(cogniti* or neuropsychol* or memor* or learn* or attentio* or information process* or language or speech* or visuospat* or problem solving or intelligen*).ti,ab.	1783607
88	76 or 77 or 78 or 79 or 80 or 81 or 82 or 83 or 84 or 85 or 86 or 87	2440621
89	75 and 88	781573
90	3 and 69 and 89	8880
91	((("semi-structured" or semistructured or unstructured or informal or "in-depth" or indepth or "face-to-face" or structured or guide) adj3 (interview* or discussion* or questionnaire)) or (focus group* or qualitative or ethnograph* or fieldwork* or "field work" or "key informant" or synthesis or qualitative synthesis or realist review or "meta synthesis" or realist rapid review)).ti,ab. or interviews as topic/ or focus groups/ or narration/ or qualitative research/	1320388
92	exp patient acceptance of health care/ or caregivers/ or exp Patient Preference/ or exp Patient Satisfaction/ or ((Patient* or individual* or person* or care-giver* or caregiver* or communit* or public* or user* or diseased or individual* or person* or carer or caregiver* or communit* or public* or user* or diseased or people or individuals or survivor* or family or families or familial or care giver* or caregiver* or carer or carers or personal or participant*) adj5 (prescrib* or Elicit* or Choice* or Adheren* or Preferen* or preference* or perception* or perspective* or view* or voice* or experienc* or expectation* or attitud* or lifespan* or refus* or patient autonomy or activities of daily living or quality of life or everyday life)).ti,kw.	413922
93	((Patient* or individual* or person* or care-giver* or caregiver* or communit* or public* or user* or diseased or individual* or person* or carer or caregiver* or communit* or public* or user* or diseased or people or individuals or survivor* or family or families or familial or care giver* or caregiver* or carer or carers or personal	118094

	or participant*) adj2 (service-user or preference* or perception* or perspective* or view* or voice* or experience* or expectation* or attitud* or self-care or self* or belief* or concern* or burden* or distress or psychology* or social activit* or emotion* or satisf* or dissatisf* or behav* or lifestyle or life or autonomy or activities of daily living or quality of life or everyday life or daily lives or frequent-or-daily-users or Acceptanc* or feeling* or selfmanagement or self-management or acceptabilit*).ti,kw.	
94	exp Ethics/ or ethics.fs. or (ethic* or bioethic* or unintended consequences or (skills and training) or (benefits and harms) or beliefs or patient* autonomy or dignity or moral* or religio* or human rights or humanism or patient* integrity or principlism or normativ* or principle-base* or beneficence or non-maleficence or justice or fairness or patient* expectation or patient* accessibility or right to die or right to life or social value* or ethnic value* or personal value* or benefit-harm or harm-benefit or elsi or elsa or spiritual).ab. /freq=2	307572
95	exp Privacy/ or exp Disclosure/ or exp Fraud/ or exp Government Regulation/ or exp Healthcare Disparities/ or exp Health Services Accessibility/ or exp Humanism/ or exp Human Rights/ or exp Insurance Coverage/ or exp Insurance, Health, Reimbursement/ or exp Jurisprudence/ or exp Legislation as Topic/ or Legislation & Jurisprudence.fs. or exp Patient Rights/ or exp Health Status Disparities/ or exp Prejudice/ or exp Professional Autonomy/ or exp Professional Misconduct/ or exp Social Stigma/ or exp Social Values/ or exp Stereotyping/ or exp Uncertainty/ or (((Healthcare or Health Care or nonclinical or Community Based) adj (Deliver* or Distribution* or System*)) or (legal* or liabilit* or litigation* or constitutional or justice or law or laws or jurisprudence or complicit* or privacy or private or confidential)) or ((care or treatment) adj2 (duty or obligat*)) or (social* adj (responsibl* or obligat*)) or ((informed or presumed) adj2 (choice or decision making))).ti,ab,kf. or (basic right* or access* right or duty to know or equally access* or external pressure or fundamental right* or human right* or informed choice or informed decision making or public pressure or regulatory frame* or right of access* or right to know or acceptance or accessibility or accountability or autonomy or beneficence or civil right* or communitarian* or community values or confidentiality or coverage or dignity or directive or disclosure or discrimination or elsi or elsis or equality or equity or fairness or freedom or harm or inequalit* or inequity or patient* integrity or justice or law or lawmaker* or lawsuit* or legacy or legal* or legislation or legitimacy or liability or litigation or normative or normativity or permissibility or prejudice* or privacy or social values or stigma or stigmas or stigmatisation or stigmatise or stigmatization or stigmatize or transparency or uncertainty or value judgment or informed consent or health service accesibility or social determinants of health).ab. /freq=2	1327328
96	Decision Making, Organizational/ or Efficiency, Organizational/ or Models, Organizational/ or Organizational Objectives/ or exp Personnel Management/ or exp Professional Practice/ or "Organization and Administration"/ or Healthcare Common Procedure Coding System/ or Case Managers/ or Program Development/ or "Organization and Administration".fs. or organizational.ti,ab,kw. or ((organization* or work or workflow or work flow or work planning or implementation* or information needs or need assessment* or skills or attitud* or culture or patient path or user path or quality assurance or sustainability or centralization or decentralization or hospital management or manager* or supplier*) adj9 (patient* or client* or user or users or practice* or hospital* or home* or primary care or clinical or Medical or nurse* or physician* or professional* or feseability or trajectory or care)).ti,ab.	986480
97	((social or burden* or Impact* or choice* or information needs or communication* or self-care or self-management or trade-off) adj5 (social or patient)).ti.	172955
98	92 or 93 or 94 or 95 or 96 or 97	2662735
99	90 and 91 and 98	337

#### EMBASE

1	teen*:ti,ab OR youth*:ti,ab OR adolescen*:ti,ab OR juvenile*:ti,ab	611.481
2	'adolescent'/exp	1814971
3	child*:ti,ab OR stepchild*:ti,ab OR 'step-child*':ti,ab OR kid:ti,ab OR kids:ti,ab OR girl:ti,ab OR girls:ti,ab OR boy:ti,ab OR boys:ti,ab OR teen*:ti,ab OR youth*:ti,ab OR youngster*:ti,ab OR adolescent*:ti,ab OR adolescence:ti,ab	2,843,589

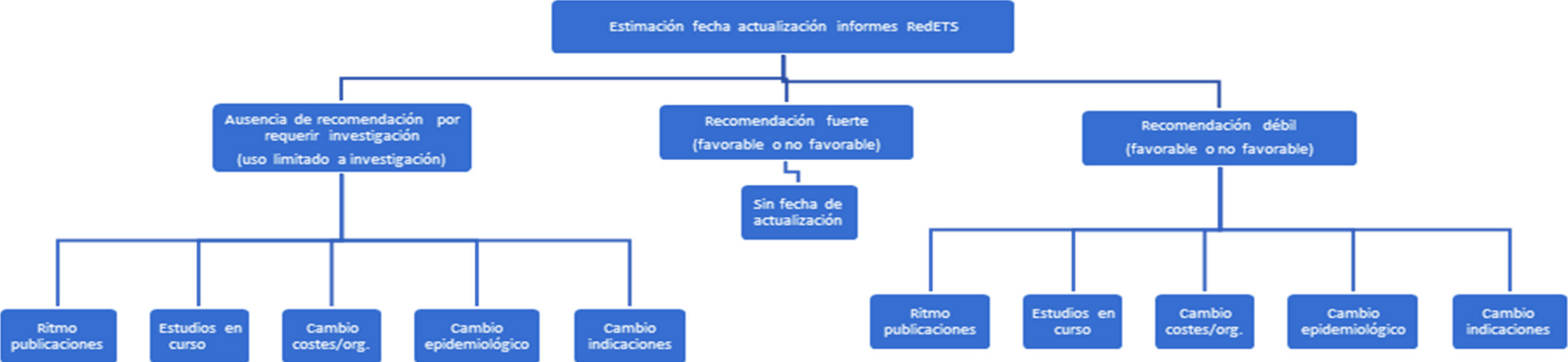
	OR preschool*:ti,ab OR 'pre-school*':ti,ab OR kindergarten*:ti,ab OR school*:ti,ab OR juvenile*:ti,ab OR minors:ti,ab OR p?ediatric*:ti,ab OR picu:ti,ab OR baby:ti,ab OR babies:ti,ab	
4	'child'/exp	3,161,464
5	'preschool child'/exp	670.472
6	'infant'/exp	1,223,725
7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	4,903,516
8	'lymphatic leukemia'/mj	10.724
9	'acute myeloid leukemia'/mj	56.682
10	'chronic myelomonocytic leukemia'/exp	6.012
11	'myelodysplastic syndrome'/mj	21.642
12	'myeloproliferative disorder'/mj	4.228
13	'hodgkin disease'/exp	65.355
14	'nonhodgkin lymphoma'/mj	30.964
15	'burkitt lymphoma'/exp	19.611
16	'lymphoma'/mj	51.211
17	'ependymoma'/exp	12.049
18	'choroid plexus tumor'/exp	2.493
19	'astrocytoma'/mj	10.111
20	'medulloblastoma'/exp	17.64
21	'neuroectoderm tumor'/exp	7.343
22	'rhabdoid tumor'/exp	4.156
23	'oligodendroglioma'/exp	9.672
24	'glioma'/mj	38.645
25	'neuroepithelioma'/exp	4.081
26	'hypophysis tumor'/exp	45.816
27	'craniopharyngioma'/exp	8.693
28	'pineal body tumor'/exp	3.451
29	'meningioma'/exp	35.861
30	'neuroblastoma'/exp	38.156
31	'retinoblastoma'/exp	14.362
32	'nephroblastoma'/exp	19.049
33	'kidney tumor'/exp	164.249
34	'renal cell carcinoma'/mj	10.795
35	'hepatoblastoma'/exp	5.74
36	'liver tumor'/mj	36.776
37	'osteosarcoma'/exp	40.634
38	'chondrosarcoma'/exp	13.278
39	'ewing sarcoma'/exp	17.08
40	'liposarcoma'/exp	10.594
41	'malignant fibrous histiocytoma'/exp	4.947
42	'leiomyosarcoma'/exp	17.128
43	'synovial sarcoma'/exp	6.908
44	'vascular tumor'/exp	100.26
45	'bone tumor'/mj	19.48
46	'soft tissue tumor'/exp	63.848
47	'germ cell tumor'/exp	48.187
48	'teratoma'/exp	35.756
49	'choriocarcinoma'/exp	11.243
50	'trophoblastic tumor'/exp	19.886
51	'gonadoblastoma'/exp	1.119
52	'adrenal cortex carcinoma'/exp	6.897
53	'thyroid tumor'/exp	100.154
54	'nasopharynx carcinoma'/exp	20.006
55	'melanoma'/exp	185.586
56	'skin tumor'/exp	223.036
57	'salivary gland tumor'/exp	24.742
58	'rectum tumor'/exp	301.258
59	'colon tumor'/exp	361.415
60	'appendix tumor'/exp	4.951

61	'lung tumor'/exp	501.807
62	'thymic neoplasm'/exp	18.284
63	'breast tumor'/exp	622.393
64	'uterine cervix tumor'/mj	19.414
65	'bladder tumor'/exp	103.073
66	'eye tumor'/exp	45.65
67	'gastrointestinal stromal tumor'/exp	19.579
68	'pancreas tumor'/mj	19.521
69	'lung blastoma'/exp	915
70	'pleura tumor'/exp	21.196
71	'mesothelioma'/exp	29.486
72	'neoplasm'/mj	229.807
73	leukemia:ti,ab OR leukemi*:ti,ab OR leukaemi*:ti,ab OR aml:ti,ab OR lymphoma:ti,ab OR lymphom*:ti,ab OR hodgkin:ti,ab OR hodgkin*:ti,ab OR 't-cell':ti,ab OR 'b-cell':ti,ab OR 'non-hodgkin':ti,ab OR sarcoma:ti,ab OR sarcom*:ti,ab OR ewing*:ti,ab OR osteosarcoma:ti,ab OR osteosarcom*:ti,ab OR 'wilms tumor':ti,ab OR wilms*:ti,ab OR nephroblastom*:ti,ab OR neuroblastoma:ti,ab OR neuroblastom*:ti,ab OR rhabdomyosarcoma:ti,ab OR rhabdomyosarcom*:ti,ab OR teratoma:ti,ab OR teratom*:ti,ab OR hepatoma:ti,ab OR hepatom*:ti,ab OR hepatoblastoma:ti,ab OR hepatoblastom*:ti,ab OR pnet:ti,ab OR medulloblastoma:ti,ab OR medulloblastom*:ti,ab OR pnet*:ti,ab OR 'primitive neuroectodermal tumors':ti,ab OR retinoblastoma:ti,ab OR retinoblastom*:ti,ab OR meningioma:ti,ab OR meningiom*:ti,ab OR glioma:ti,ab OR gliom*:ti,ab OR 'brain tumor*:ti,ab OR 'brain tumour*:ti,ab OR 'brain neoplasms':ti,ab OR 'central nervous system neoplasm':ti,ab OR 'central nervous system neoplasms':ti,ab OR 'central nervous system tumor*:ti,ab OR 'central nervous system tumour*:ti,ab OR 'brain cancer*:ti,ab OR 'brain neoplasm*:ti,ab OR 'intracranial neoplasm*:ti,ab OR cancer:ti,ab OR oncolog*:ti,ab OR neoplasm*:ti,ab	4,256,887
74	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52 OR #53 OR #54 OR #55 OR #56 OR #57 OR #58 OR #59 OR #60 OR #61 OR #62 OR #63 OR #64 OR #65 OR #66 OR #67 OR #68 OR #69 OR #70 OR #71 OR #72 OR #73	5,366,705
75	'rehabilitation'/exp	457.767
76	'teaching'/mj	41.005
77	'convalescence'/exp	54.728
78	'counseling'/mj	18.416
79	rehabilit*:ti,ab OR restitut*:ti,ab OR remediat*:ti,ab OR restorat*:ti,ab OR retrain*:ti,ab OR train*:ti,ab OR recover*:ti,ab OR guid*:ti,ab OR instruct*:ti,ab OR teach*:ti,ab OR stimulat*:ti,ab OR exerci*:ti,ab OR counsel*:ti,ab OR therap*:ti,ab	9,151,781
80	#75 OR #76 OR #77 OR #78 OR #79	9,451,833
81	'neuropsychology'/exp	20
82	'cognition'/mj	82.385
83	'awareness'/exp	111.168
84	'comprehension'/exp	33.147
85	'consciousness'/exp	34.675
86	'imagination'/exp	8.731
87	'intuition'/exp	3.145
88	'learning'/mj	81.036
89	'vision'/mj	47.259
90	'thinking'/mj	10.194
91	'psycholinguistics'/exp	1.173
92	'memory'/mj	53.746
93	'attention'/mj	35.389
94	'language'/mj	28.947
95	'speech'/mj	22.687

96	'problem solving'/exp	40.565
97	'intelligence'/mj	11.649
98	'motor performance'/mj	20.779
99	'executive function'/mj	11.655
100	'perception'/mj	53.16
101	cogniti*:ti,ab OR neuropsychol*:ti,ab OR memor*:ti,ab OR learn*:ti,ab OR attentio*:ti,ab OR 'information process*:ti,ab OR language:ti,ab OR speech*:ti,ab OR visuospat*:ti,ab OR 'problem solving':ti,ab OR intelligen*:ti,ab	2,263,379
102	#81 OR #82 OR #83 OR #84 OR #85 OR #86 OR #87 OR #88 OR #89 OR #90 OR #91 OR #92 OR #93 OR #94 OR #95 OR #96 OR #97 OR #98 OR #99 OR #100 OR #101	2,555,849
103	#80 AND #102	1,530,811
104	#7 AND #74 AND #103	13.711
105	((('semi structured' OR semistructured OR unstructured OR informal OR 'in-depth' OR indepth OR 'face-to-face' OR structured OR guide) NEAR/3 (interview' OR discussion' OR questionnaire*)):ti,de) OR (focus:ti,de AND group*:ti,de) OR qualitative:ti,de OR ethnograph*:ti,de OR fieldwork:ti,de OR 'field work':ti,de OR 'key informant':ti,de OR 'qualitative synthesis':ti,de OR 'synthesis':ti,de OR 'meta synthesis':ti,de OR 'realist rapid review':ti,de OR 'qualitative research'/exp) AND ([english]/lim OR [spanish]/lim) AND ('article'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it OR 'review'/it OR 'article in press'/it)	1,224,264
106	'ethics'/exp OR 'ethics' OR ethic*:ti,de OR bioethic*:ti,de OR 'unintended consequences':ti,de OR 'skills and training':ti,de OR 'benefits and harms':ti,de OR beliefs:ti,de OR 'patient' autonomy*:ti,de OR dignity:ti,de OR moral*:ti,de OR religio*:ti,de OR 'human rights':ti,de OR humanism:ti,de OR 'patient' integrity*:ti,de OR principlism:ti,de OR normativ*:ti,de OR 'principle base*':ti,de OR beneficence:ti,de OR 'non maleficence':ti,de OR justice:ti,de OR fairness:ti,de OR 'patient' expectation*:ti,de OR 'patient' accessibility*:ti,de OR 'right to die':ti,de OR 'right to life':ti,de OR 'social value*':ti,de OR 'ethnic value*':ti,de OR 'personal value*':ti,de OR 'benefit harm':ti,de OR 'harm benefit':ti,de OR elsi:ti,de OR elsa:ti,de OR spiritual:ti,de	573.894
107	'legal aspect'/mj OR 'law'/exp OR 'justice'/exp OR 'jurisprudence'/mj OR 'patient right'/exp OR 'prejudice'/exp OR 'privacy'/exp OR 'fraud'/exp OR 'government'/exp OR 'health care disparity'/mj OR 'health services accessibility'/mj OR 'humanism'/mj OR 'human rights'/mj OR 'reimbursement'/mj OR ((healthcare OR 'health care' OR nonclinical OR 'community based') NEAR/1 (deliver' OR distribution*)):ti,ab) OR legal*:ti,de OR liabilit*:ti OR litigation*:ti,ab,de OR constitutional:ti,ab,de OR justice*:ti,de OR law:ti,de OR laws:ti,de OR jurisprudence*:ti,de OR complicit*:ti,ab,de OR privacy:ti,ab,de OR confidential*:ti,ab,de OR ((care OR treatment) NEAR/2 (duty OR obligat*)):ti,ab,de) OR ((social* NEAR/1 (responsibl' OR obligat* OR determinant*)):ti,ab,de) OR (((informed OR presumed) NEAR/2 (choice OR 'decision making' OR consent)):ti,ab,de) OR 'basic right*':ti OR 'duty to know':ti OR 'equally access*':ti OR 'external pressure*':ti OR 'fundamental right*':ti OR 'human right*':ti OR 'informed choice*':ti OR 'informed decision*':ti OR 'public pressure*':ti OR 'regulatory frame*':ti OR 'right of access*':ti OR 'right to know':ti OR acceptance:ti OR accessibility:ti OR accountability:ti OR autonomy:ti OR beneficence:ti OR 'civil right*':ti OR communitarian*:ti OR 'community value*':ti OR confidentiality:ti OR dignity:ti OR directive:ti OR disclosure:ti OR discrimination:ti OR equality:ti OR equity:ti OR fairness:ti OR freedom:ti OR harm:ti OR inequalit*:ti OR inequity:ti OR 'patient' integrity*:ti OR justice:ti OR law:ti OR lawmaker*:ti OR lawsuit*:ti OR legacy:ti OR legal*:ti OR legislation:ti OR legitimacy:ti OR liability:ti OR litigation:ti OR normative*:ti OR normativity:ti OR permissibility:ti OR prejudice*:ti OR privacy:ti OR transparency:ti OR uncertainty:ti OR 'value judgment':ti	990.949
108	'organization'/mj OR 'personnel management'/mj OR 'professional practice'/mj OR 'organization and management'/mj OR 'healthcare common procedure coding system'/mj OR 'case manager'/mj OR 'program development'/mj OR organizational:ti,de OR 'patient path':ti,ab,de OR 'user path':ti,ab,de OR feseabilit*:ti,ab,de OR 'trajectory of care' OR ((organization* OR workflow OR 'work flow' OR 'work	620.241

	planning' OR implementation* OR 'information needs' OR 'need assessment*' OR skills OR attitud* OR culture OR 'quality assurance' OR sustainability OR centralization OR decentralization OR 'hospital managesocialment' OR manager* OR supplier) NEAR/9 (patient* OR client* OR user OR users OR practice* OR hospital* OR home* OR 'primary care' OR clinical OR medical OR nurse* OR physician* OR profesional* OR clinician*);ti,ab)	
109	'social acceptance'/mj OR 'social aspect'/mj OR 'social norm'/mj OR 'social problem'/mj OR 'social rejection'/mj OR 'social status'/mj OR 'social structure'/mj OR 'social aspects and related phenomena'/mj OR social:ti OR 'social factor':ti,de OR 'social aspect*':ti OR 'social norm':ti OR 'social burden*':ti OR 'social impact*':ti OR (((choice* OR 'information needs' OR communication* OR 'self care' OR 'self management' OR 'trade off' OR planning) NEAR/2 (social OR patient*)):ab) OR (((stigma* OR burden* OR impact* OR choice* OR 'information need*' OR communication* OR 'self care' OR selcare OR 'self management' OR 'trade off') NEAR/5 (patient* OR individual* OR person* OR 'care giver*': OR caregiver* OR carer OR carers* OR client OR communit* OR consumer* OR public* OR user* OR sufferer* OR suffering OR diseased OR troubled OR sick* OR invalid OR people OR proband* OR survivor* OR famil* OR familial OR kindred* OR relative* OR spous* OR partner* OR couple* OR participant* OR child* OR teenager* OR adolescent* OR youth OR girl* OR boy* OR adult* OR elder* OR older* OR female* OR male* OR women* OR men* OR mother* OR father* OR parent* OR matern*)):ti)	260.463
110	'patient attitude'/exp OR 'patient participation'/exp OR 'patient decision making'/exp OR 'patient preference'/exp OR 'patient satisfaction'/exp OR 'patient centered':ti,ab,de OR patientcentered:ti,ab,de OR 'patient center*':ti,ab,de OR patientcenter*':ti,ab,de OR 'professional patient*':ti,ab,de OR (((patient* OR individual* OR person* OR 'care giver*': OR caregiver* OR 'care giver*': OR carer OR carers* OR communit* OR public* OR user* OR diseased OR survivor* OR famil* OR familial OR participant*)) NEAR/1 (prescrib* OR elicit* OR choice* OR adheren* OR preferen* OR preference* OR perception* OR perce* OR perspective* OR view* OR voice* OR experienc* OR expectat* OR attitud* OR lifespan* OR refus* OR 'patient autonomy' OR 'activities of daily living' OR 'quality of life' OR 'everyday life' OR decisi* OR paticipat* OR involvement* OR desir* OR activation OR empower* OR adaptat* OR educat* OR knowledge*)):ti) OR (((patient* OR individual* OR person* OR 'care giver*': OR caregiver* OR 'care giver*': OR carer OR carers* OR communit* OR public* OR user* OR diseased OR invalid OR people OR survivor* OR famil* OR familial OR partner* OR participant*)) NEAR/1 (acceptanc* OR acceptab* OR valuation* OR wellbeing OR 'well being' OR 'self care' OR self* OR belief* OR concern* OR worry* OR burden* OR problem* OR distress OR psychology* OR 'social activit*' OR emotion* OR satisf* OR dissatisf* OR behav* OR lifestyle OR life* OR autonom* OR 'daily lives' OR daily OR 'frequent or daily users' OR feeling* OR selfmanagement)):ti)	554.764
111	#105 OR #106 OR #107 OR #108 OR #109 OR #110	2,700,779
112	#104 AND #105 AND #111	247

## Anexo 2. Estimación fecha de actualización del informe



## Anexo 3. Estudios excluidos a texto completo

### Seguridad y efectividad

#### Revisiones

<b>Excluidas por tipo de intervención</b>
Dhir S, Teo WP, Chamberlain SR, Tyler K, Yucel M, Segrave RA. The Effects of Combined Physical and Cognitive Training on Inhibitory Control: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>Neuroscience and biobehavioral reviews</i> . 2021; 128:735-748.
Moraes LJ, Miranda MB, Loures LF, Mainieri AG, M+írmora CH. A systematic review of psychoneuroimmunology-based interventions. <i>Psychology, health &amp; medicine</i> . 2018; 23(6):635-652.
<b>Excluidas por diseño</b>
Butler RW, Mulhern RK. Neurocognitive interventions for children and adolescents surviving cancer. <i>Journal of pediatric psychology</i> . 2005; 30(1):65-78.
Castellino SM, Ullrich NJ, Whelen MJ, Lange BJ. Developing interventions for cancer-related cognitive dysfunction in childhood cancer survivors. <i>Journal of the National Cancer Institute</i> . 2014; 106(8).
Mulhern RK, Friedman AG, Stone PA. Neuropsychological status of children with acute lymphoblastic leukemia treated for central nervous system relapse. <i>American Journal of Pediatric Hematology/Oncology</i> . 1989; 11(1):106-113.
Nazemi KJ, Butler RW. Neuropsychological rehabilitation for survivors of childhood and adolescent brain tumors: A view of the past and a vision for a promising future. <i>Journal of Pediatric Rehabilitation Medicine</i> . 2011; 4(1):37-46.
Olson K, Sands SA. Cognitive training programs for childhood cancer patients and survivors: A critical review and future directions. <i>Child neuropsychology: a journal on normal and abnormal development in childhood and adolescence</i> . 2016; 22(5):509-536.
<b>Excluidas por diseño de los estudios incluidos</b>
Brier MJ, Schwartz LA, Kazak AE. Psychosocial, health-promotion, and neurocognitive interventions for survivors of childhood cancer: A systematic review. <i>Health Psychology</i> . 2015; 34(2):130-148.
Mahan S, Rous R, Adlam A. Systematic review of neuropsychological rehabilitation for prospective memory deficits as a consequence of acquired brain injury. <i>Journal of the International Neuropsychological Society</i> . 2017; 23(3):254-265.
Morgan AT, Vogel AP. Intervention for dysarthria associated with acquired brain injury in children and adolescents. <i>The Cochrane database of systematic reviews</i> . 2008; (3):CD006279.
Satapathy S, Kaushal T, Bakhshi S, Chadda RK. Non-pharmacological Interventions for Pediatric Cancer Patients: A Comparative Review and Emerging Needs in India. <i>Indian pediatrics</i> . 2018; 55(3):225-232.
<b>Excluidas por medidas de resultado</b>
Melesse TG, Chau JPC, Nan MA. Effects of cognitive-behavioural therapy on psychological, physical and social outcomes of children with cancer: A systematic review and meta-analysis. <i>Journal of psychosomatic research</i> . 2022; 157:110805.
Mulhern RK, Hancock J, Fairclough D, Kun L. Neuropsychological status of children treated for brain tumors: a critical review and integrative analysis. <i>Medical and pediatric oncology</i> . 1992; 20(3):181-191.
<b>Excluidas por población</b>
Bergo E, Lombardi G, Pambuku A, Della Puppa A, Bellu L, D'Avella D, Zagonel V. Cognitive Rehabilitation in Patients with Gliomas and Other Brain Tumors: State of the Art. <i>BioMed research international</i> . 2016; 2016:1-11.
Kim Y, Kang SJ. Computerized programs for cancer survivors with cognitive problems: a systematic review. <i>Journal of Cancer Survivorship</i> . 2019; 13(6):911-920.
<b>Excluidas por objetivo</b>

Pellegrini C, Caraceni AT, Bedodi LIE, Sensi R, Breggie S, Gariboldi FA, Brunelli C. Tools for the assessment of neuropsychomotor profile in the rehabilitation of children with central nervous system tumor: a systematic review. *Tumori*. 2020; 106(1):12-24.

Pierson C, Waite E, Pyykkonen B. A meta-analysis of the neuropsychological effects of chemotherapy in the treatment of childhood cancer. *Pediatric blood & cancer*. 2016; 63(11):1998-2003.

Söntgerath R, Däggelmann J, Kesting SV, Rueegg CS, Wittke TC, Reich S, Eckert KG, Stoessel S, Chamorro-Viña C, Wiskemann J, Wright P, Senn-Malashonak A, Oschwald V, Till AM, Götte M. Physical and functional performance assessment in pediatric oncology: a systematic review. *Pediatric research*. 2021.

Satoer D, Visch-Brink E, Dirven C, Vincent A. Glioma surgery in eloquent areas: can we preserve cognition? *Acta neurochirurgica*. 2016; 158(1):35-50.

#### **No disponible**

Langue J, Bouffet E, Frappaz D, David T. Neuropsychological sequelae in children treated for brain tumor. *Pediatrics*. 1991; 46(1):101-108.

### Estudios primarios

#### **Excluidos por tipo de intervención**

Barrera M, Atenafu EG, Sung L, Bartels U, Schulte F, Chung J, Cataudella D, Hancock K, Janzen L, Saleh A, Strother D, Downie A, Zelcer S, Hukin J, McConnell D. A randomized control intervention trial to improve social skills and quality of life in pediatric brain tumor survivors. *Psycho-oncology*. 2018; 27(1):91-98.

Fontana A, Matthey S, Mayor C, Dufour C, Destailats A, Ballabeni P, Maeder S, Newman CJ, Beck Popovic M, Renella R, Diezi M.. PASTEC - a prospective, single-center, randomized, cross-over trial of pure physical versus physical plus attentional training in children with cancer. *Pediatric hematology and oncology*. 2021.

Girod-Roux M, Hueber T, Fabre D, Gerber S, Canault M, Bedoin N, Acher A, Béziaud N, Truy E, Badin P. Rehabilitation of speech disorders following glossectomy, based on ultrasound visual illustration and feedback. *Clinical Linguistics & Phonetics*. 2020; 34(9):826-843.

Poggi G, Liscio M, Pastore V, Adduci A, Galbiati S, Spreafico F, Gandola L, Massimo M. Psychological intervention in young brain tumor survivors: the efficacy of the cognitive behavioural approach. *Disabil Rehabil*. 2009; 31(13):1066-1073.

Sansom-Daly UM, Wakefield CE, Ellis SJ, McGill BC, Donoghoe MW, Butow P, Bryant RA, Sawyer SM, Patterson P, Anazodo A, Plaster M, Thompson K, Holland L, Osborn M, Maguire F, O'Dwyer C, Abreu Lourenco R, Cohn RJ, Duijts SFA, Spelten ER. Online, Group-Based Psychological Support for Adolescent and Young Adult Cancer Survivors: Results from the Recapture Life Randomized Trial. *Cancers (Basel)*. 2021; 13(10):2460-2460.

Tyc VL, Leigh L, Mulhern RK, Srivastava DK, Bruce D. Evaluation of a cognitive-behavioral intervention for reducing distress in pediatric cancer patients undergoing magnetic resonance imaging procedures. *Int J Rehabil Health*. 1997; 3(4):267-279.

Zou P, Li Y, Conklin HM, Mulhern RK, Butler RW, Ogg RJ. Evidence of change in brain activity among childhood cancer survivors participating in a cognitive remediation program. *Arch Clin Neuropsychol*. 2012; 27(8):915-929.

#### **Excluidos por diseño**

Benzing V, Eggenberger N, Spitzhutti J, Siegart V, Pastore-Wapp M, Kiefer C, Slavova N, Grotzer M, Heinks T, Schmidt M, Conzelmann A, Steinlin M, Everts R, Leibundgut K. The Brainfit study: efficacy of cognitive training and exergaming in pediatric cancer survivors - a randomized controlled trial. 2018; 18(1):18.

Hardy KK, Willard VW, Bonner MJ. Computerized Cognitive Training in Survivors of Childhood Cancer: A Pilot Study. *J Pediatr Oncol Nurs*. 2011; 28(1):27-33.

Patel SK, Katz ER, Richardson R, Rimmer M, Kilian S. Cognitive and problem solving training in children with cancer: a pilot project. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2009; 31(9):670-677.

Philip PA, Ayyangar R, Vanderbilt J, Gaebler-Spira DJ. Rehabilitation outcome in children after treatment of primary brain tumor. *Arch Phys Med Rehabil*. 1994; 75(1):36-39.

#### **Excluidos por medida de resultado**

Sahin S, Akel BS, Huri M, Akyüz C. Investigation of the effect of task-orientated rehabilitation program on motor skills of children with childhood cancer: a randomized-controlled trial. *International Journal of Rehabilitation Research*. 2020; 43(2):167-174.

Cox LE, Ashford JM, Clark KN, Martin-Elbaresh K, Hardy KK, Merchant TE, Ogg RJ, Jeha S, Willard VW, Huang L, Zhang H, Conklin HM. Feasibility and acceptability of a remotely administered computerized intervention to address cognitive late effects among childhood cancer survivors. *Neuro-oncology practice*. 2015; 2(2):78-87.

#### **Excluidos por población**

Brandt AE, Finnanger TG, Hypher RE, Ro TB, Skovlund E, Andersson S, Risnes K, Stubberud J. Rehabilitation of executive function in chronic paediatric brain injury: a randomized controlled trial. *BMC medicine*. 2021; 19(1):253.

Poppelreuter M, Weis J, Mumm A, Orth HB, Bartsch HH. Rehabilitation of therapy-related cognitive deficits in patients after hematopoietic stem cell transplantation. *Bone marrow transplantation*. 2008; 41(1):79-90.

Recla M, Molteni E, Manfredi V, Arrigoni F, Nordio A, Galbiati S, Pastore V, Modat M, Strazzer S. Feasibility Randomized Trial for an Intensive Memory-Focused Training Program for School-Aged Children with Acquired Brain Injury. *Brain sciences*. 2020; 10(7):-.

Richard NM, Bernstein LJ, Mason WP, Laperriere N, Maurice C, Millar BA, Shultz DB, Berlin A, Edelstein K. Cognitive rehabilitation for executive dysfunction in brain tumor patients: a pilot randomized controlled trial. *Journal of neuro-oncology*. 2019; 142(3):565-575.

#### **Excluido por idioma**

Amani O, Mazaheri MA, Nejati V, Shamsian BS. Effectiveness of cognitive rehabilitation in executive functions (attention and working memory) in adolescents survived from acute lymphoblastic leukemia with a history of chemotherapy: A randomized clinical trial. *Journal of Mazandaran University of Medical Sciences*. 2017; 27(147):126-138.

#### **No disponibles**

Gooch M, Mehta A, John T, Lomeli N, Naeem E, Mucci G, Toh YL, Chan A, Bota DA, Torno L. Feasibility of Cognitive Training to Promote Recovery in Cancer-Related Cognitive Impairment in Adolescent and Young Adult Patients. *Journal of adolescent and young adult oncology*. 2021

## Aspectos medioambientales, éticos, de pacientes, sociales, legales y organizacionales

#### **Excluidas por tipo de intervención**

Dang M et al. Feasibility of Delivering an Avatar-Facilitated Life Review Intervention for Patients with Cancer. *J Palliat Med*. 2021 Apr;24(4):520-526. doi: 10.1089/jpm.2020.0020. Epub 2020 Sep 3. PMID: 32896200.

Wibroe M et al. Living with the cerebellar mutism syndrome: long-term challenges of the diagnosis. *Acta Neurochir (Wien)*. 2021 May;163(5):1291-1298. doi: 10.1007/s00701-020-04479-3. Epub 2020 Jul 3. PMID: 32621064.

#### **Excluidas por diseño**

Semendric et al. Impact of "chemobrain" in childhood cancer survivors on social, academic, and daily living skills: a qualitative systematic review protocol. *JBIC Evid Synth*. 2022 Jan 1;20(1):222-228. doi: 10.11124/JBIES-21-00115. PMID: 34341312

#### **Excluidas por objetivo**

Bingen Ket al. A multimethod assessment of psychosocial functioning and late effects in survivors of childhood cancer and hematopoietic cell transplant. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2012 Jan;34(1):22-8. doi: 10.1097/MPH.0b013e3182281f8e. PMID: 22082747.

Riva D et al. Cognition before and after chemotherapy alone in children with chiasmatic-hypothalamic tumors. *J Neurooncol*. 2009 Mar;92(1):49-56. doi: 10.1007/s11060-008-9730-2. Epub 2008 Nov 14. PMID: 19005618.

Ingrand I et al. Conséquences d'un cancer dans l'enfance dans la quête du premier emploi dans l'inter-région Grand Ouest. Étude multiméthodes du groupe Grand Ouest Cancer de l'Enfant (GOCE) chez d'anciens patients et des professionnels [Consequences of childhood cancer in the quest for first job in the Grand Ouest inter-region: A mixed-method study designed from the Grand Ouest Cancer de

l'Enfant (GOCE) organization in childhood cancer survivors and professionals]. Bull Cancer. 2022 Mar;109(3):318-330. French. doi: 10.1016/j.bulcan.2021.06.015. Epub 2021 Oct 14. PMID: 34656299.

Penn A et al. Child-related determinants of health-related quality of life in children with brain tumours 1 year after diagnosis. Pediatr Blood Cancer. 2010 Dec 15;55(7):1377-85. doi: 10.1002/pbc.22743. PMID: 20981692.

Lucas MS et al. Expectations for function and independence by childhood brain tumors survivors and their mothers. Narrat Inq Bioeth. 2014 Winter;4(3):233-51. doi: 10.1353/nib.2014.0068. PMID: 25482002; PMCID: PMC4269228.

Ribi K et al. Outcome of medulloblastoma in children: long-term complications and quality of life. Neuropediatrics. 2005 Dec;36(6):357-65. doi: 10.1055/s-2005-872880. PMID: 16429375.

Hollen PJ, Hobbie WL. Risk taking and decision making of adolescent long-term survivors of cancer. Oncol Nurs Forum. 1993 Jun;20(5):769-76. PMID: 8337171.

#### **Excluidas por idioma**

Corradini N et al. Quelle démarche d'éducation thérapeutique (ETP) pour les adolescents et jeunes adultes atteints de cancer ? Expérience du groupe ETP de « Go-AJA » [Which approach of therapeutic education (TE) for adolescents and young adults with cancer? Experience from the TE working group of "Go-AJA"]. Bull Cancer. 2016 Dec;103(12):966-978. French. doi: 10.1016/j.bulcan.2016.10.006. Epub 2016 Nov 15. PMID: 27863724.

## Anexo 4. Riesgo de sesgo de los estudios incluidos

<b>Study details</b>	
<b>Reference</b>	Akel, B. S., Sahin, S., Huri, M., & Akyüz, C. (2019). Cognitive rehabilitation is advantageous in terms of fatigue and independence in pediatric cancer treatment: a randomized-controlled study. <i>International Journal of Rehabilitation Research</i> , 42(2), 145-151.
<b>Study design</b>	
<input checked="" type="checkbox"/>	Individually-randomized parallel-group trial
<input type="checkbox"/>	Cluster-randomized parallel-group trial
<input type="checkbox"/>	Individually randomized cross-over (or other matched) trial
<b>For the purposes of this assessment, the interventions being compared are defined as</b>	
Experimental:	Cognitive Rehabilitation
Comparator:	TAU
<b>Specify which outcome is being assessed for risk of bias</b>	
	Fatigue
<b>Specify the numerical result being assessed.</b> In case of multiple alternative analyses being presented, specify the numeric result (e.g. RR = 1.52 (95% CI 0.83 to 2.77) and/or a reference (e.g. to a table, figure or paragraph) that uniquely defines the result being assessed.	
	<i>The study group showed a significant decrease in fatigue (P values for fatigue before, during, and after activity: P&lt;0.001) and in the control group (P values for fatigue only in during and post activity: P&lt;0.05).</i>
<b>Is the review team's aim for this result...?</b>	
<input checked="" type="checkbox"/>	to assess the effect of <i>assignment to intervention</i> (the 'intention-to-treat' effect)
<input type="checkbox"/>	to assess the effect of <i>adhering to intervention</i> (the 'per-protocol' effect)
<b>If the aim is to assess the effect of <i>adhering to intervention</i></b> , select the deviations from intended intervention that should be addressed (at least one must be checked):	
<input type="checkbox"/>	occurrence of non-protocol interventions
<input type="checkbox"/>	failures in implementing the intervention that could have affected the outcome
<input type="checkbox"/>	non-adherence to their assigned intervention by trial participants
<b>Which of the following sources were <u>obtained</u> to help inform the risk-of-bias assessment? (tick as many as apply)</b>	
<input checked="" type="checkbox"/>	Journal article(s) with results of the trial
<input type="checkbox"/>	Trial protocol
<input type="checkbox"/>	Statistical analysis plan (SAP)
<input type="checkbox"/>	Non-commercial trial registry record (e.g. ClinicalTrials.gov record)
<input type="checkbox"/>	Company-owned trial registry record (e.g. GSK Clinical Study Register record)
<input type="checkbox"/>	"Grey literature" (e.g. unpublished thesis)
<input type="checkbox"/>	Conference abstract(s) about the trial
<input type="checkbox"/>	Regulatory document (e.g. Clinical Study Report, Drug Approval Package)
<input type="checkbox"/>	Research ethics application
<input type="checkbox"/>	Grant database summary (e.g. NIH RePORTER or Research Councils UK Gateway to Research)
<input type="checkbox"/>	Personal communication with trialist

Personal communication with the sponsor

Domain 1: Risk of bias arising from the randomization process		
Signalling questions	Comments	Response options
1.1 Was the allocation sequence random?	La secuencia de asignación parece haber sido aleatoria. "Children were allocated randomly to either the study group or the control group through a simple randomization technique using sequentially numbered"	PY
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	Se usaron sobres sellados. "Children were allocated randomly to either the study group or the control group through a simple randomization technique using sequentially numbered and opaque sealed envelopes."	Y
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	No existen diferencias sustanciales en línea base, ni en las características sociodemográficas ni en las variables clínicas. "Baseline assessments of the groups are shown in Table 2. Both groups were similar according to the initial assessments (P>0.05)."	N
Risk-of-bias judgement	Bajo riesgo de sesgo	Low
Domain 2: Risk of bias due to deviations from the intended interventions (effect of assignment to intervention)		
Signalling questions	Comments	Response options
2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	Dadas las características de la intervención, no es posible cegar a los participantes.	PY
2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	Dadas las características de la intervención, no es posible cegar a las personas encargadas de llevar a cabo la intervención.	Y
2.3. If Y/PY/Ni to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the trial context?	No se informa con suficiente detalle de si hubo cambios en la intervención prevista debidos al contexto experimental	NI
2.4 If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?	No aplica	NA
2.5. If Y/PY/Ni to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?	No aplica	NA
2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	Los análisis se realizaron per-protocol (excluyendo a los participantes que no recibieron la intervención a la que habían sido asignados).	PN
2.7 If N/PN/Ni to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?	No se dispone de suficiente información para conocer si hubo posibilidad de impacto sustancial en los resultados debido a la falta de análisis de los participantes en el grupo en que fueron asignados.	NI
Risk-of-bias judgement	Riesgo de sesgo incierto	Some concerns
Domain 3: Missing outcome data		
Signalling questions	Comments	Response options
3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	Hay más de un 5% de pérdidas.	N
3.2 If N/PN/Ni to 3.1: Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?	No hay análisis MAR/MCAR/MNAR, análisis de sensibilidad con diferentes escenarios o comparación de perdidos frente a no perdidos en sus características en línea base	PN
3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?	Los motivos de las pérdidas no están suficientemente justificados	PY
3.4 If Y/PY/Ni to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	Las pérdidas son similares entre los diferentes grupos, por lo que es posible que no estén relacionadas con la intervención en sí misma pese a que no estén suficientemente documentadas	PN

<b>Risk-of-bias judgement</b>	Riesgo de sesgo incierto	Some concerns
<b>Domain 4: Risk of bias in measurement of the outcome</b>		
<b>Signalling questions</b>	<b>Comments</b>	<b>Response options</b>
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	El método para medir los resultados parece haber sido el apropiado	PN
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	El método para medir los resultados parece haber sido comparable en todos los grupos	PN
4.3 If N/PN/NI to 4.1 and 4.2: Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	La medida principal es auto-reportada y parece poco probable que los participantes estuvieran cegados a la asignación	PY
4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	La medida principal es auto-reportada, por lo que es posible que los resultados se vean influidos por el conocimiento de la intervención recibida	PY
4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	La medida principal es auto-reportada y la intervención sólo se compara con un grupo de "TAU"; no obstante, es probable que los niños no fueran capaces de discernir si estaban siendo intervenidos o no.	PN
<b>Risk-of-bias judgement</b>	Riesgo de sesgo incierto	Some concerns
<b>Domain 5: Risk of bias in selection of the reported result</b>		
<b>Signalling questions</b>	<b>Comments</b>	<b>Response options</b>
5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	El protocolo del estudio no está disponible.	NI
Is the numerical result being assessed likely to have been selected, on the basis of the results, from...		
5.2. ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	El protocolo del estudio no está disponible, por tanto, no se puede comparar si las medidas y los puntos temporales fueron acordes con lo planeado	NI
5.3 ... multiple eligible analyses of the data?	El protocolo del estudio no está disponible, por tanto, no se puede comparar si los tipos de análisis que utilizaron fueron acordes con lo planeado.	NI
<b>Risk-of-bias judgement</b>	Riesgo de sesgo incierto	Some concerns
<b>Overall risk of bias</b>		
<b>Risk-of-bias judgement</b>	Alto riesgo de sesgo	High

**Study details****Reference**

Benzing, V., Spitzhüttl, J., Siegwart, V., Schmid, J., Grotzer, M., Heinks, T., ... & Everts, R. (2020). Effects of cognitive training and Exergaming in pediatric cancer survivors—A randomized clinical trial. *Medicine and science in sports and exercise*, 52(11), 2293.

**Study design**

- Individually-randomized parallel-group trial  
 Cluster-randomized parallel-group trial  
 Individually randomized cross-over (or other matched) trial

**For the purposes of this assessment, the interventions being compared are defined as**

Experimental:  Comparator:

**Specify which outcome is being assessed for risk of bias**

**Specify the numerical result being assessed.** In case of multiple alternative analyses being presented, specify the numeric result (e.g. RR = 1.52 (95% CI 0.83 to 2.77) and/or a reference (e.g. to a table, figure or paragraph) that uniquely defines the result being assessed.

*Linear mixed models revealed that participants in the working memory training group showed a linear improvement in visual working memory after training and at follow-up compared with the control group.*

**Is the review team's aim for this result...?**

- to assess the effect of *assignment to intervention* (the 'intention-to-treat' effect)  
 to assess the effect of *adhering to intervention* (the 'per-protocol' effect)

**If the aim is to assess the effect of *adhering to intervention***, select the deviations from intended intervention that should be addressed (at least one must be checked):

- occurrence of non-protocol interventions  
 failures in implementing the intervention that could have affected the outcome  
 non-adherence to their assigned intervention by trial participants

**Which of the following sources were obtained to help inform the risk-of-bias assessment? (tick as many as apply)**

- Journal article(s) with results of the trial  
 Trial protocol  
 Statistical analysis plan (SAP)  
 Non-commercial trial registry record (e.g. ClinicalTrials.gov record)  
 Company-owned trial registry record (e.g. GSK Clinical Study Register record)  
 "Grey literature" (e.g. unpublished thesis)  
 Conference abstract(s) about the trial  
 Regulatory document (e.g. Clinical Study Report, Drug Approval Package)  
 Research ethics application  
 Grant database summary (e.g. NIH RePORTER or Research Councils UK Gateway to Research)  
 Personal communication with trialist  
 Personal communication with the sponsor

**Domain 1: Risk of bias arising from the randomization process**

Signalling questions	Comments	Response options
----------------------	----------	------------------

1.1 Was the allocation sequence random?	La secuencia de asignación fue aleatoria. La llevó a cabo el investigador principal del estudio mediante la plataforma "SecuTrial" y usando un algoritmo de minimización. "Using a parallel pre-post study design, participants were assigned by a randomized and concealed allocation process until enrollment to an intervention...".	Y
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	La secuencia de asignación se mantuvo oculta. Se utilizó una plataforma online para generar la secuencia, y solo tenía acceso el investigador principal. No hay indicios para pensar que los reclutadores pudieran conocer la secuencia.	PY
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	No parece que existan diferencias significativas entre los grupos en línea base. "Characteristics of study participants (Table 1) did not differ between groups (P > 0.05)." No obstante,	NI
Risk-of-bias judgement	Bajo riesgo de sesgo	Low
<b>Domain 2: Risk of bias due to deviations from the intended interventions (effect of assignment to intervention)</b>		
<b>Signalling questions</b>	<b>Comments</b>	<b>Response options</b>
2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	Dadas las características de la intervención, no es posible cegar a los participantes.	PY
2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	Dadas las características de la intervención, no es posible cegar a las personas encargadas de llevar a cabo la intervención.	Y
2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the trial context?	No se informa con suficiente detalle de si hubo cambios en la intervención prevista debidos al contexto experimental	NI
2.4 If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?	No aplica.	NA
2.5. If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?	No aplica.	NA
2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	Los análisis se llevaron a cabo por intención de tratar.	Y
2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?	No aplica.	NA
Risk-of-bias judgement	Riesgo de sesgo incierto	Some concerns
<b>Domain 3: Missing outcome data</b>		
<b>Signalling questions</b>	<b>Comments</b>	<b>Response options</b>
3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	Hay más de un 5% de pérdidas.	N
3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?	No hay análisis MAR/MCAR/MNAR, análisis de sensibilidad con diferentes escenarios o comparación de perdidos frente a no perdidos en sus características en línea base	PN
3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?	Los motivos de las pérdidas no están suficientemente justificados	PY
3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	Los motivos de las pérdidas parecen ser independientes a la intervención y son equitativos entre grupos.	PN
Risk-of-bias judgement	Riesgo de sesgo incierto	Some concerns

Domain 4: Risk of bias in measurement of the outcome		
Signalling questions	Comments	Response options
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	El método para medir los resultados parece haber sido el apropiado	PN
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	El método para medir los resultados parece haber sido comparable en todos los grupos	N
4.3 If N/PN/NI to 4.1 and 4.2: Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	Los evaluadores estaban cegados a la asignación de los participantes. <i>“Only investigators conducting the assessments were blinded to group assignment, as supervised intervention studies cannot be double-blinded.”</i>	PN
4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	No aplica.	NA
4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	No aplica.	NA
Risk-of-bias judgement	Bajo riesgo de sesgo	Low
Domain 5: Risk of bias in selection of the reported result		
Signalling questions	Comments	Response options
5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	El protocolo del estudio está disponible y el ensayo fue registrado en clinical trials (NCT02749877).	Y
Is the numerical result being assessed likely to have been selected, on the basis of the results, from...		
5.2. ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	No hay evidencia de que los resultados se hayan seleccionado a partir de múltiples medidas de resultado dentro un mismo dominio. Se incluye una batería amplia de pruebas que cubre todos los dominios cognitivos relevantes. Las medidas reportadas se corresponden con las propuestas en el protocolo.	PN
5.3 ... multiple eligible analyses of the data?	En el protocolo proponían analizar los datos mediante ANOVA, pero terminan haciendo modelos mixtos. Aunque los análisis no se corresponden con lo pre-establecido en el protocolo, no parece que el cambio haya podido introducir sesgo, pues se han propuesto análisis más rigurosos.	PN
Risk-of-bias judgement	Bajo riesgo de sesgo	Low
<b>Overall risk of bias</b>		
Risk-of-bias judgement	Alto riesgo de sesgo	High

**Study details**

**Reference** Butler, R. W., Copeland, D. R., Fairclough, D. L., Mulhern, R. K., Katz, E. R., Kazak, A. E., ... & Sahler, O. J. Z. (2008). A multicenter, randomized clinical trial of a cognitive remediation program for childhood survivors of a pediatric malignancy. *Journal of consulting and clinical psychology*, 76(3), 367.

**Study design**

Individually-randomized parallel-group trial  
 Cluster-randomized parallel-group trial  
 Individually randomized cross-over (or other matched) trial

**For the purposes of this assessment, the interventions being compared are defined as**

Experimental: Cognitive Remediation Comparator: Tratamiento diferido

**Specify which outcome is being assessed for risk of bias** Academic achievement

**Specify the numerical result being assessed.** In case of multiple alternative analyses being presented, specify the numeric result (e.g. RR = 1.52 (95% CI 0.83 to 2.77) and/or a reference (e.g. to a table, figure or paragraph) that uniquely defines the result being assessed.

*The CRP resulted in parent report of improved attention and statistically significant increases in academic achievement.*

**Is the review team's aim for this result...?**

to assess the effect of *assignment to intervention* (the 'intention-to-treat' effect)  
 to assess the effect of *adhering to intervention* (the 'per-protocol' effect)

**If the aim is to assess the effect of *adhering to intervention***, select the deviations from intended intervention that should be addressed (at least one must be checked):

occurrence of non-protocol interventions  
 failures in implementing the intervention that could have affected the outcome  
 non-adherence to their assigned intervention by trial participants

**Which of the following sources were obtained to help inform the risk-of-bias assessment? (tick as many as apply)**

Journal article(s) with results of the trial  
 Trial protocol  
 Statistical analysis plan (SAP)  
 Non-commercial trial registry record (e.g. ClinicalTrials.gov record)  
 Company-owned trial registry record (e.g. GSK Clinical Study Register record)  
 "Grey literature" (e.g. unpublished thesis)  
 Conference abstract(s) about the trial  
 Regulatory document (e.g. Clinical Study Report, Drug Approval Package)  
 Research ethics application  
 Grant database summary (e.g. NIH RePORTER or Research Councils UK Gateway to Research)  
 Personal communication with trialist  
 Personal communication with the sponsor

<b>Domain 1: Risk of bias arising from the randomization process</b>		
Signalling questions	Comments	Response options
<b>1.1 Was the allocation sequence random?</b>	No hay información sobre el método que usaron para la aleatorización.	NI

1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	La aleatorización la llevó a cabo una unidad externa "Participants were randomly assigned by the central data manager to the treatment condition or to a wait list control group at a ratio of 2:1."	Y
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	No parece haber diferencias aparentes entre los grupos en línea base. "Sample descriptive information (see Table 1) demonstrated that there were no statistically significant differences between the two groups on any of the demographic variables."	N
Risk-of-bias judgement	Bajo riesgo de sesgo	Low
<b>Domain 2: Risk of bias due to deviations from the intended interventions (effect of assignment to intervention)</b>		
<b>Signalling questions</b>	<b>Comments</b>	<b>Response options</b>
2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	Dadas las características de la intervención, no es posible cegar a los participantes.	PY
2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	Dadas las características de la intervención, no es posible cegar a las personas encargadas de llevar a cabo la intervención.	Y
2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the trial context?	No se informa con suficiente detalle de si hubo cambios en la intervención prevista debidos al contexto experimental	NI
2.4 If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?	No aplica.	NA
2.5. If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?	No aplica.	NA
2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	Los análisis se llevaron a cabo por intención de tratar.	Y
2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?	No aplica.	NA
Risk-of-bias judgement	Riesgo de sesgo incierto	Some concerns
<b>Domain 3: Missing outcome data</b>		
<b>Signalling questions</b>	<b>Comments</b>	<b>Response options</b>
3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	Hubo más de un 5% de pérdidas.	N
3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?	No hay análisis MAR/MCAR/MNAR, análisis de sensibilidad con diferentes escenarios o comparación de perdidos frente a no perdidos en sus características en línea base	PN
3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?	Algunos motivos de pérdidas no quedan suficientemente documentados	PY
3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	Las pérdidas están concentradas en un solo grupo.	PY
Risk-of-bias judgement	Alto riesgo de sesgo	High
<b>Domain 4: Risk of bias in measurement of the outcome</b>		
<b>Signalling questions</b>	<b>Comments</b>	<b>Response options</b>
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	El método para medir los resultados parece haber sido el apropiado	N

4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	El método para medir los resultados parece haber sido comparable en todos los grupos	N
4.3 If N/PN/NI to 4.1 and 4.2: Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	Los evaluadores no estuvieron cegados a la condición del paciente. <i>"It was not possible for us to blind RAs to the treatment condition, but separate RA positions were maintained for assessment and treatment."</i>	PY
4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	La medida es objetiva (rendimiento máximo) y parece poco probable que los participantes/evaluador pueda influir en los resultados	PN
4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	No aplica	NA
Risk-of-bias judgement	Bajo riesgo de sesgo	Low
<b>Domain 5: Risk of bias in selection of the reported result</b>		
<b>Signalling questions</b>	<b>Comments</b>	<b>Response options</b>
5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	El protocolo del estudio no está disponible.	NI
Is the numerical result being assessed likely to have been selected, on the basis of the results, from...		
5.2. ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	El protocolo del estudio no está disponible, por tanto, no se puede comparar si las medidas y los puntos temporales fueron acordes con lo planeado. Sin embargo, se utilizan y reportan una amplia variedad de medidas que cubren todos los dominios importantes.	PN
5.3 ... multiple eligible analyses of the data?	El protocolo del estudio no está disponible, por tanto, no se puede comparar si los tipos de análisis que utilizaron fueron acordes con lo planeado.	NI
Risk-of-bias judgement	Riesgo de sesgo incierto	Some concerns
<b>Overall risk of bias</b>		
Risk-of-bias judgement	Alto riesgo de sesgo	High

**Study details**

**Reference**

Conklin, H. M., Ogg, R. J., Ashford, J. M., Scoggins, M. A., Zou, P., Clark, K. N., ... & Zhang, H. (2015). Computerized cognitive training for amelioration of cognitive late effects among childhood cancer survivors: a randomized controlled trial. *Journal of clinical oncology*, 33(33), 3894.  
Conklin, H. M., Ashford, J. M., Clark, K. N., Martin-Elbahesh, K., Hardy, K. K., Merchant, T. E., ... & Zhang, H. (2017). Long-term efficacy of computerized cognitive training among survivors of childhood cancer: A single-blind randomized controlled trial. *Journal of Pediatric Psychology*, 42(2), 220-231.

**Study design**

- Individually-randomized parallel-group trial
- Cluster-randomized parallel-group trial
- Individually randomized cross-over (or other matched) trial

**For the purposes of this assessment, the interventions being compared are defined as**

Experimental:  Comparator:

**Specify which outcome is being assessed for risk of bias**

**Specify the numerical result being assessed.** In case of multiple alternative analyses being presented, specify the numeric result (e.g. RR = 1.52 (95% CI 0.83 to 2.77) and/or a reference (e.g. to a table, figure or paragraph) that uniquely defines the result being assessed.

*A prior report showed training led to immediate improvement in working memory, attention and processing speed. In the current study, piecewise linear mixed effects modeling revealed that working memory and processing speed were unchanged from immediate to 6 months post intervention, but group differences on an attention measure did not persist.*

**Is the review team's aim for this result...?**

- to assess the effect of *assignment to intervention* (the 'intention-to-treat' effect)
- to assess the effect of *adhering to intervention* (the 'per-protocol' effect)

**If the aim is to assess the effect of *adhering to intervention***, select the deviations from intended intervention that should be addressed (at least one must be checked):

- occurrence of non-protocol interventions
- failures in implementing the intervention that could have affected the outcome
- non-adherence to their assigned intervention by trial participants

**Which of the following sources were obtained to help inform the risk-of-bias assessment? (tick as many as apply)**

- Journal article(s) with results of the trial
- Trial protocol
- Statistical analysis plan (SAP)
- Non-commercial trial registry record (e.g. ClinicalTrials.gov record)
- Company-owned trial registry record (e.g. GSK Clinical Study Register record)
- "Grey literature" (e.g. unpublished thesis)
- Conference abstract(s) about the trial
- Regulatory document (e.g. Clinical Study Report, Drug Approval Package)
- Research ethics application
- Grant database summary (e.g. NIH RePORTER or Research Councils UK Gateway to Research)
- Personal communication with trialist
- Personal communication with the sponsor

Domain 1: Risk of bias arising from the randomization process		
Signalling questions	Comments	Response options
1.1 Was the allocation sequence random?	La aleatorización se llevó a cabo mediante un programa de ordenador. "Qualifying participants were randomly assigned to computerized training (Cogmed) or a waitlist. Group random assignment was performed at a 1:1 ratio and stratified by diagnosis (ALL v BT), age (8 to 11 v 12 to 16 years), and sex. Block random assignment was performed by computer."	Y
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	No se informa si la secuencia de aleatorización se mantuvo oculta	NI
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	No parece haber diferencias significativas entre los grupos en línea base	PN
Risk-of-bias judgement	Riesgo de sesgo incierto	Some concerns
Domain 2: Risk of bias due to deviations from the intended interventions (effect of assignment to intervention)		
Signalling questions	Comments	Response options
2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	Dadas las características de la intervención, no es posible cegar a los participantes.	PY
2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	Dadas las características de la intervención, no es posible cegar a las personas encargadas de llevar a cabo la intervención.	Y
2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the trial context?	No se informa con suficiente detalle de si hubo cambios en la intervención prevista debidos al contexto experimental	NI
2.4 If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?	No aplica	NA
2.5. If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?	No aplica	NA
2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	Los análisis solo con los participantes que completan.	PN
2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?	No se dispone de suficiente información para conocer si hubo posibilidad de impacto sustancial en los resultados debido a la falta de análisis de los participantes en el grupo en que fueron asignados	NI
Risk-of-bias judgement	Riesgo de sesgo incierto	Some concerns
Domain 3: Missing outcome data		
Signalling questions	Comments	Response options
3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	Hubo más de un 5% de pérdidas.	N
3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?	No hay análisis MAR/MCAR/MNAR, análisis de sensibilidad con diferentes escenarios o comparación de perdidos frente a no perdidos en sus características en línea base	PN
3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?	Algunos motivos de pérdidas no quedan suficientemente documentados	PY

3.4 If <b>Y/PY/NI</b> to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	Las pérdidas están concentradas en un solo grupo.	<b>PY</b>
Risk-of-bias judgement	Alto riesgo de sesgo	<b>High</b>
<b>Domain 4: Risk of bias in measurement of the outcome</b>		
<b>Signalling questions</b>	<b>Comments</b>	<b>Response options</b>
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	El método para medir los resultados parece haber sido el apropiado	<b>N</b>
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	El método para medir los resultados parece haber sido comparable en todos los grupos	<b>N</b>
4.3 If <b>N/PN/NI</b> to 4.1 and 4.2: Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	La medida es objetiva (rendimiento máximo) y parece poco probable que los participantes/evaluador pueda influir en los resultados	<b>PN</b>
4.4 If <b>Y/PY/NI</b> to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	No aplica.	NA
4.5 If <b>Y/PY/NI</b> to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	No aplica	NA
Risk-of-bias judgement	Bajo riesgo de sesgo	<b>Low</b>
<b>Domain 5: Risk of bias in selection of the reported result</b>		
<b>Signalling questions</b>	<b>Comments</b>	<b>Response options</b>
5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	El protocolo del estudio no está disponible.	NI
Is the numerical result being assessed likely to have been selected, on the basis of the results, from...		
5.2. ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	No hay evidencia de que los resultados se hayan seleccionado a partir de múltiples medidas de resultado dentro un mismo dominio. Se incluye una batería amplia de pruebas que cubre todos los dominios cognitivos relevantes.	PN
5.3 ... multiple eligible analyses of the data?	El protocolo del estudio no está disponible, por tanto, no se puede comparar si los tipos de análisis que utilizaron fueron acordes con lo planeado.	NI
Risk-of-bias judgement	Riesgo de sesgo incierto	<b>Some concerns</b>
<b>Overall risk of bias</b>		
Risk-of-bias judgement	Alto riesgo de sesgo	<b>High</b>

**Study details****Reference**

de Ruiter, M. A., Oosterlaan, J., Schouten-van Meeteren, A. Y. N., Maurice-Stam, H., van Vuurden, D. G., Gidding, C., ... & Grootenhuis, M. A. (2016). Neurofeedback ineffective in paediatric brain tumour survivors: Results of a double-blind randomised placebo-controlled trial. *European Journal of Cancer*, 64, 62-73.

**Study design**

- Individually-randomized parallel-group trial  
 Cluster-randomized parallel-group trial  
 Individually randomized cross-over (or other matched) trial

**For the purposes of this assessment, the interventions being compared are defined as**

Experimental:  Comparator:

**Specify which outcome is being assessed for risk of bias**

**Specify the numerical result being assessed.** In case of multiple alternative analyses being presented, specify the numeric result (e.g. RR = 1.52 (95% CI 0.83 to 2.77) and/or a reference (e.g. to a table, figure or paragraph) that uniquely defines the result being assessed.

*Similar improvements were found over time for the two treatment groups on the primary outcomes (all p's > 0.15).*

**Is the review team's aim for this result...?**

- to assess the effect of *assignment to intervention* (the 'intention-to-treat' effect)  
 to assess the effect of *adhering to intervention* (the 'per-protocol' effect)

**If the aim is to assess the effect of *adhering to intervention***, select the deviations from intended intervention that should be addressed (at least one must be checked):

- occurrence of non-protocol interventions  
 failures in implementing the intervention that could have affected the outcome  
 non-adherence to their assigned intervention by trial participants

**Which of the following sources were obtained to help inform the risk-of-bias assessment? (tick as many as apply)**

- Journal article(s) with results of the trial  
 Trial protocol  
 Statistical analysis plan (SAP)  
 Non-commercial trial registry record (e.g. ClinicalTrials.gov record)  
 Company-owned trial registry record (e.g. GSK Clinical Study Register record)  
 "Grey literature" (e.g. unpublished thesis)  
 Conference abstract(s) about the trial  
 Regulatory document (e.g. Clinical Study Report, Drug Approval Package)  
 Research ethics application  
 Grant database summary (e.g. NIH RePORTER or Research Councils UK Gateway to Research)  
 Personal communication with trialist  
 Personal communication with the sponsor

**Domain 1: Risk of bias arising from the randomization process**

Signalling questions	Comments	Response options
----------------------	----------	------------------

1.1 Was the allocation sequence random?	La aleatorización se llevó a cabo por ordenador. "Three randomisation tables were generated using SPSS (fixed block size of four), one for each of the three NF modules."	Y
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	La secuencia de aleatorización se mantuvo oculta "To ensure blinding, the three modules and three accompanying modules had identical interfaces and were randomly assigned a number between one and six as file name. Research team-member JO held the key to the codes of the training modules."	PY
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	No parece haber diferencias significativas entre los grupos en línea base	PN
Risk-of-bias judgement	Bajo riesgo de sesgo	Low
<b>Domain 2: Risk of bias due to deviations from the intended interventions (effect of assignment to intervention)</b>		
<b>Signalling questions</b>	<b>Comments</b>	<b>Response options</b>
2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	Los participantes estuvieron cegados (doble ciego)	N
2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	Los instructores estuvieron cegados (doble ciego)	N
2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the trial context?	No aplica	NA
2.4 If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?	No aplica	NA
2.5. If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?	No aplica	NA
2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	Los análisis se llevaron a cabo por intención de tratar.	Y
2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?	No aplica.	NA
Risk-of-bias judgement	Bajo riesgo de sesgo	Low
<b>Domain 3: Missing outcome data</b>		
<b>Signalling questions</b>	<b>Comments</b>	<b>Response options</b>
3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	Hubo más de un 5% de pérdidas.	N
3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?	Comparan perdidos frente a no perdidos y no encuentran diferencias significativas en las medidas más importantes. "There was no difference between the dropouts (n=11) and the non-dropouts at T0 (n=71) on the demographic and medical variables and the primary outcomes (p > 0.05)."	PY
3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?	No aplica	NA
3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	No aplica	NA
Risk-of-bias judgement	Bajo riesgo de sesgo	Low
<b>Domain 4: Risk of bias in measurement of the outcome</b>		

Signalling questions	Comments	Response options
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	El método para medir los resultados parece haber sido el apropiado	PN
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	El método para medir los resultados parece haber sido comparable en todos los grupos	N
4.3 If N/PN/NI to 4.1 and 4.2: Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	Los evaluadores estaban cegados a la asignación de los participantes. "Participants, their parents, trainers and researchers handling the data were blinded regarding assignment of the participants until the analyses were finished."	PN
4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	No aplica	NA
4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	No aplica	NA
Risk-of-bias judgement	Bajo riesgo de sesgo	Low
<b>Domain 5: Risk of bias in selection of the reported result</b>		
Signalling questions	Comments	Response options
5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	El protocolo del estudio está disponible y el ensayo fue registrado en clinical trials (NCT0096192).	Y
Is the numerical result being assessed likely to have been selected, on the basis of the results, from...		
5.2. ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	No hay evidencia de que los resultados se hayan seleccionado a partir de múltiples medidas de resultado dentro un mismo dominio. Se incluye una batería amplia de pruebas que cubre todos los dominios cognitivos relevantes. Las medidas reportadas se corresponden con las propuestas en el protocolo.	PN
5.3 ... multiple eligible analyses of the data?	No hay evidencia de que los análisis se hayan seleccionado a partir de múltiples alternativas.	PN
Risk-of-bias judgement	Bajo riesgo de sesgo	Low
<b>Overall risk of bias</b>		
Risk-of-bias judgement	Bajo riesgo de sesgo	Low

**Study details****Reference**

Hardy, K. K., Willard, V. W., Allen, T. M., & Bonner, M. J. (2013). Working memory training in survivors of pediatric cancer: a randomized pilot study. *Psycho-Oncology*, 22(8), 1856-1865.

**Study design**

- Individually-randomized parallel-group trial  
 Cluster-randomized parallel-group trial  
 Individually randomized cross-over (or other matched) trial

**For the purposes of this assessment, the interventions being compared are defined as**

Experimental:  Comparator:

**Specify which outcome is being assessed for risk of bias**

**Specify the numerical result being assessed.** In case of multiple alternative analyses being presented, specify the numeric result (e.g. RR = 1.52 (95% CI 0.83 to 2.77) and/or a reference (e.g. to a table, figure or paragraph) that uniquely defines the result being assessed.

*After controlling for baseline intellectual functioning, survivors who completed the intervention program evidenced significant post-training improvements in their visual working memory and in parent-rated learning problems compared with those in the active control group.*

**Is the review team's aim for this result...?**

- to assess the effect of *assignment to intervention* (the 'intention-to-treat' effect)  
 to assess the effect of *adhering to intervention* (the 'per-protocol' effect)

**If the aim is to assess the effect of *adhering to intervention***, select the deviations from intended intervention that should be addressed (at least one must be checked):

- occurrence of non-protocol interventions  
 failures in implementing the intervention that could have affected the outcome  
 non-adherence to their assigned intervention by trial participants

**Which of the following sources were obtained to help inform the risk-of-bias assessment? (tick as many as apply)**

- Journal article(s) with results of the trial  
 Trial protocol  
 Statistical analysis plan (SAP)  
 Non-commercial trial registry record (e.g. ClinicalTrials.gov record)  
 Company-owned trial registry record (e.g. GSK Clinical Study Register record)  
 "Grey literature" (e.g. unpublished thesis)  
 Conference abstract(s) about the trial  
 Regulatory document (e.g. Clinical Study Report, Drug Approval Package)  
 Research ethics application  
 Grant database summary (e.g. NIH RePORTER or Research Councils UK Gateway to Research)  
 Personal communication with trialist  
 Personal communication with the sponsor

**Domain 1: Risk of bias arising from the randomization process**

Signalling questions	Comments	Response options
----------------------	----------	------------------

1.1 Was the allocation sequence random?	Se comenta que hubo aleatorización, pero no se describe el método utilizado	NI
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	No se informa si la secuencia de aleatorización se mantuvo oculta	NI
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	No parece haber diferencias aparentes entre los grupos en línea base	PN
Risk-of-bias judgement	Riesgo de sesgo incierto	Some concerns
<b>Domain 2: Risk of bias due to deviations from the intended interventions (effect of assignment to intervention)</b>		
<b>Signalling questions</b>	<b>Comments</b>	<b>Response options</b>
2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	Los participantes estuvieron cegados. <i>“Moreover, neither participants nor caregivers were informed about which training program their child had been assigned to prior to the intervention; rather, participants and their families were informed that there were two versions of the program reflecting different levels of difficulty.”</i>	N
2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	Los instructores estuvieron cegados. <i>“Moreover, neither participants nor caregivers were informed about which training program their child had been assigned to prior to the intervention; rather, participants and their families were informed that there were two versions of the program reflecting different levels of difficulty.”</i>	N
2.3. If <b>Y/PY/NI</b> to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the trial context?	No aplica	NA
2.4 If <b>Y/PY</b> to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?	No aplica	NA
2.5. If <b>Y/PY/NI</b> to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?	No aplica	NA
2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	Los análisis se realizaron per-protocol (excluyendo a los participantes que no recibieron la intervención a la que habían sido asignados).	PN
2.7 If <b>N/PN/NI</b> to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?	No se dispone de suficiente información para conocer si hubo posibilidad de impacto sustancial en los resultados debido a la falta de análisis de los participantes en el grupo en que fueron asignados.	NI
Risk-of-bias judgement	Riesgo de sesgo incierto	Some concerns
<b>Domain 3: Missing outcome data</b>		
<b>Signalling questions</b>	<b>Comments</b>	<b>Response options</b>
3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	Hay más de un 5% de pérdidas.	N
3.2 If <b>N/PN/NI</b> to 3.1: Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?	No hay análisis MAR/MCAR/MNAR, análisis de sensibilidad con diferentes escenarios o comparación de perdidos frente a no perdidos en sus características en línea base	PN
3.3 If <b>N/PN</b> to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?	Los motivos de las pérdidas no están suficientemente justificados	PY
3.4 If <b>Y/PY/NI</b> to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	Los motivos de las pérdidas son similares entre los diferentes grupos, por lo que es posible que no estén relacionadas con la intervención en sí misma pese a que no estén suficientemente documentadas	PN
Risk-of-bias judgement	Riesgo de sesgo incierto	Some concerns
<b>Domain 4: Risk of bias in measurement of the outcome</b>		
<b>Signalling questions</b>	<b>Comments</b>	<b>Response options</b>

4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	El método para medir los resultados parece haber sido el apropiado	PN
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	El método para medir los resultados parece haber sido comparable en todos los grupos	N
4.3 If N/PN/NI to 4.1 and 4.2: Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	Los evaluadores estaban cegados a la asignación de los participantes. "examiners who performed the evaluations were blind to participants' randomization status."	PN
4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	No aplica	NA
4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	No aplica	NA
Risk-of-bias judgement	Bajo riesgo de sesgo	Low
<b>Domain 5: Risk of bias in selection of the reported result</b>		
<b>Signalling questions</b>	<b>Comments</b>	<b>Response options</b>
5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	El protocolo del estudio no está disponible.	NI
Is the numerical result being assessed likely to have been selected, on the basis of the results, from...		
5.2. ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	El protocolo del estudio no está disponible, por tanto, no se puede comparar si las medidas y los puntos temporales fueron acordes con lo planeado	NI
5.3 ... multiple eligible analyses of the data?	El protocolo del estudio no está disponible, por tanto, no se puede comparar si los tipos de análisis que utilizaron fueron acordes con lo planeado.	NI
Risk-of-bias judgement	Riesgo de sesgo incierto	Some concerns
<b>Overall risk of bias</b>		
Risk-of-bias judgement	Alto riesgo de sesgo	High

**Study details****Reference**

Kasatkin, V., Deviaterikova, A., Shurupova, M., & Karelin, A. (2021). The feasibility and efficacy of short-term visual-motor training in pediatric posterior fossa tumor survivors. *European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine*.

**Study design**

- Individually-randomized parallel-group trial  
 Cluster-randomized parallel-group trial  
 Individually randomized cross-over (or other matched) trial

**For the purposes of this assessment, the interventions being compared are defined as**

Experimental:  Comparator:

**Specify which outcome is being assessed for risk of bias**

**Specify the numerical result being assessed.** In case of multiple alternative analyses being presented, specify the numeric result (e.g. RR = 1.52 (95% CI 0.83 to 2.77) and/or a reference (e.g. to a table, figure or paragraph) that uniquely defines the result being assessed.

*When comparing the data obtained before and after CMT, it was found that the overall motor score for the BOT-2 test (P=0.006), the visual-motor integration in the VMI test (P=0.000), and the RVP indicator (Rapid visual processing) in CANTAB (P=0.02) increased.*

**Is the review team's aim for this result...?**

- to assess the effect of *assignment to intervention* (the 'intention-to-treat' effect)  
 to assess the effect of *adhering to intervention* (the 'per-protocol' effect)

**If the aim is to assess the effect of *adhering to intervention***, select the deviations from intended intervention that should be addressed (at least one must be checked):

- occurrence of non-protocol interventions  
 failures in implementing the intervention that could have affected the outcome  
 non-adherence to their assigned intervention by trial participants

**Which of the following sources were obtained to help inform the risk-of-bias assessment? (tick as many as apply)**

- Journal article(s) with results of the trial  
 Trial protocol  
 Statistical analysis plan (SAP)  
 Non-commercial trial registry record (e.g. ClinicalTrials.gov record)  
 Company-owned trial registry record (e.g. GSK Clinical Study Register record)  
 "Grey literature" (e.g. unpublished thesis)  
 Conference abstract(s) about the trial  
 Regulatory document (e.g. Clinical Study Report, Drug Approval Package)  
 Research ethics application  
 Grant database summary (e.g. NIH RePORTER or Research Councils UK Gateway to Research)  
 Personal communication with trialist  
 Personal communication with the sponsor

**Domain 1: Risk of bias arising from the randomization process**

Signalling questions	Comments	Response options
----------------------	----------	------------------

1.1 Was the allocation sequence random?	Se comenta que hubo aleatorización, pero no se describe el método utilizado	NI
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	No se informa si la secuencia de aleatorización se mantuvo oculta	NI
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	No se informa si se compararon las características en línea base entre los grupos	NI
Risk-of-bias judgement	Riesgo de sesgo incierto	Some concerns
<b>Domain 2: Risk of bias due to deviations from the intended interventions (effect of assignment to intervention)</b>		
<b>Signalling questions</b>	<b>Comments</b>	<b>Response options</b>
2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	Dadas las características de la intervención, no es posible cegar a los participantes.	PY
2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	Dadas las características de la intervención, no es posible cegar a las personas encargadas de llevar a cabo la intervención.	PY
2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the trial context?	No se informa con suficiente detalle de si hubo cambios en la intervención prevista debidos al contexto experimental	NI
2.4 If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?	No aplica.	NA
2.5. If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?	No aplica.	NA
2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	Los análisis solo con los participantes que completan.	PN
2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?	No se dispone de suficiente información para conocer si hubo posibilidad de impacto sustancial en los resultados debido a la falta de análisis de los participantes en el grupo en que fueron asignados	NI
Risk-of-bias judgement	Riesgo de sesgo incierto	Some concerns
<b>Domain 3: Missing outcome data</b>		
<b>Signalling questions</b>	<b>Comments</b>	<b>Response options</b>
3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	Hay menos de un 5% de pérdidas.	Y
3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?	No aplica	NA
3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?	No aplica	NA
3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	No aplica	NA
Risk-of-bias judgement	Bajo riesgo de sesgo	Low
<b>Domain 4: Risk of bias in measurement of the outcome</b>		
<b>Signalling questions</b>	<b>Comments</b>	<b>Response options</b>

4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	El método para medir los resultados parece haber sido el apropiado	N
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	El método para medir los resultados parece haber sido comparable en todos los grupos	N
4.3 If N/PN/NI to 4.1 and 4.2: Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	No se informa si los evaluadores no estuvieron cegados a la condición del paciente.	NI
4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	La medida es objetiva (rendimiento máximo) y parece poco probable que los participantes/evaluadores pueda influir en los resultados No aplica	PN
4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	No aplica	NA
Risk-of-bias judgement	Bajo riesgo de sesgo	Low
<b>Domain 5: Risk of bias in selection of the reported result</b>		
<b>Signalling questions</b>	<b>Comments</b>	<b>Response options</b>
5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	El protocolo del estudio no está disponible.	NI
Is the numerical result being assessed likely to have been selected, on the basis of the results, from...		
5.2. ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	El protocolo del estudio no está disponible, por tanto, no se puede comparar si las medidas y los puntos temporales fueron acordes con lo planeado	NI
5.3 ... multiple eligible analyses of the data?	El protocolo del estudio no está disponible, por tanto, no se puede comparar si los tipos de análisis que utilizaron fueron acordes con lo planeado.	NI
Risk-of-bias judgement	Riesgo de sesgo incierto	Some concerns
<b>Overall risk of bias</b>		
Risk-of-bias judgement	Alto riesgo de sesgo	High

**Study details****Reference**

Kaushal, T., Satapathy, S., Bakhshi, S., Sagar, R., & Chadda, R. K. (2022). A parent-child conjoint psychological intervention for children in maintenance phase of acute lymphoblastic leukemia: Feasibility and preliminary outcomes from a randomized control pilot trial. *Archives de Pédiatrie*, 29(2), 145-152.

**Study design**

- Individually-randomized parallel-group trial  
 Cluster-randomized parallel-group trial  
 Individually randomized cross-over (or other matched) trial

**For the purposes of this assessment, the interventions being compared are defined as**

Experimental:  Comparator:

**Specify which outcome is being assessed for risk of bias**

**Specify the numerical result being assessed.** In case of multiple alternative analyses being presented, specify the numeric result (e.g. RR = 1.52 (95% CI 0.83 to 2.77) and/or a reference (e.g. to a table, figure or paragraph) that uniquely defines the result being assessed.

*Significant differences between scores in the pre- and postintervention assessment among children of the experimental group were found on the scale of fluency (test of verbal novel output) (0.002) and working memory (0.00) at the 0.05 level, while an almost significant difference was found on the scale of behavior problems (0.059).*

**Is the review team's aim for this result...?**

- to assess the effect of *assignment to intervention* (the 'intention-to-treat' effect)  
 to assess the effect of *adhering to intervention* (the 'per-protocol' effect)

**If the aim is to assess the effect of *adhering to intervention***, select the deviations from intended intervention that should be addressed (at least one must be checked):

- occurrence of non-protocol interventions  
 failures in implementing the intervention that could have affected the outcome  
 non-adherence to their assigned intervention by trial participants

**Which of the following sources were obtained to help inform the risk-of-bias assessment? (tick as many as apply)**

- Journal article(s) with results of the trial  
 Trial protocol  
 Statistical analysis plan (SAP)  
 Non-commercial trial registry record (e.g. ClinicalTrials.gov record)  
 Company-owned trial registry record (e.g. GSK Clinical Study Register record)  
 "Grey literature" (e.g. unpublished thesis)  
 Conference abstract(s) about the trial  
 Regulatory document (e.g. Clinical Study Report, Drug Approval Package)  
 Research ethics application  
 Grant database summary (e.g. NIH RePORTER or Research Councils UK Gateway to Research)  
 Personal communication with trialist  
 Personal communication with the sponsor

**Domain 1: Risk of bias arising from the randomization process**

Signalling questions	Comments	Response options
----------------------	----------	------------------

1.1 Was the allocation sequence random?	La secuencia de asignación fue aleatoria: "Randomization used a permuted block design prepared by a clinical psychologist not related to this study."	NI
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	La secuencia se mantuvo oculta. "Randomization used a permuted block design prepared by a clinical psychologist not related to this study."	Y
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	No parece haber diferencias aparentes entre los grupos en línea base. "There was no significant difference between the control group and the experimental group at baseline. Both groups were found to be equal on all outcome measures"	PN
Risk-of-bias judgement	Bajo riesgo de sesgo	Low
<b>Domain 2: Risk of bias due to deviations from the intended interventions (effect of assignment to intervention)</b>		
<b>Signalling questions</b>	<b>Comments</b>	<b>Response options</b>
2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	Dadas las características de la intervención, no es posible cegar a los participantes.	PY
2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	Dadas las características de la intervención, no es posible cegar a las personas encargadas de llevar a cabo la intervención.	PY
2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the trial context?	No se informa con suficiente detalle de si hubo cambios en la intervención prevista debidos al contexto experimental	NI
2.4 If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?	No aplica.	NA
2.5. If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?	No aplica.	NA
2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	Los análisis solo con los participantes que completan.	PN
2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?	No se dispone de suficiente información para conocer si hubo posibilidad de impacto sustancial en los resultados debido a la falta de análisis de los participantes en el grupo en que fueron asignados	NI
Risk-of-bias judgement	Riesgo de sesgo incierto	Some concerns
<b>Domain 3: Missing outcome data</b>		
<b>Signalling questions</b>	<b>Comments</b>	<b>Response options</b>
3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	Hubo más de un 5% de pérdidas.	PN
3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?	No hay análisis MAR/MCAR/MNAR, análisis de sensibilidad con diferentes escenarios o comparación de perdidos frente a no perdidos en sus características en línea base	PN
3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?	Los motivos de las pérdidas no están suficientemente justificados	PY
3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	Los motivos de las pérdidas no están suficientemente justificados	PY
Risk-of-bias judgement	Alto riesgo de sesgo	High
<b>Domain 4: Risk of bias in measurement of the outcome</b>		
<b>Signalling questions</b>	<b>Comments</b>	<b>Response options</b>

4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	El método para medir los resultados parece haber sido el apropiado	N
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	El método para medir los resultados parece haber sido comparable en todos los grupos	N
4.3 If N/PN/NI to 4.1 and 4.2: Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	No se informa si los evaluadores no estuvieron cegados a la condición del paciente.	NI
4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	La medida es objetiva (rendimiento máximo) y parece poco probable que los participantes/evaluadores pueda influir en los resultados	PN
4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	No aplica	NA
Risk-of-bias judgement	Bajo riesgo de sesgo	Low
<b>Domain 5: Risk of bias in selection of the reported result</b>		
<b>Signalling questions</b>	<b>Comments</b>	<b>Response options</b>
5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	El protocolo o el registro del estudio no está disponible, por lo que podemos asegurar que los resultados se analizaran de acuerdo a un plan de análisis pre-especificado.	NI
Is the numerical result being assessed likely to have been selected, on the basis of the results, from...		
5.2. ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	El protocolo del estudio no está disponible, por tanto, no se puede comparar si las medidas y los puntos temporales fueron acordes con lo planeado	NI
5.3 ... multiple eligible analyses of the data?	El protocolo del estudio no está disponible, por tanto, no se puede comparar si los análisis que utilizaron fueron acordes con lo planeado	NI
Risk-of-bias judgement	Riesgo de sesgo incierto	Some concerns
<b>Overall risk of bias</b>		
Risk-of-bias judgement	Alto riesgo de sesgo	High

**Study details****Reference**

Palmer, S. L., Leigh, L., Ellison, S. C., Onar-Thomas, A., Wu, S., Qaddoumi, I., ... & Gajjar, A. (2014). Feasibility and efficacy of a computer-based intervention aimed at preventing reading decoding deficits among children undergoing active treatment for medulloblastoma: Results of a randomized trial. *Journal of Pediatric Psychology, 39*(4), 450-458..

**Study design**

- Individually-randomized parallel-group trial  
 Cluster-randomized parallel-group trial  
 Individually randomized cross-over (or other matched) trial

**For the purposes of this assessment, the interventions being compared are defined as**

Experimental:  Comparator:

**Specify which outcome is being assessed for risk of bias**

**Specify the numerical result being assessed.** In case of multiple alternative analyses being presented, specify the numeric result (e.g. RR = 1.52 (95% CI 0.83 to 2.77) and/or a reference (e.g. to a table, figure or paragraph) that uniquely defines the result being assessed.

*No significant differences were found in reading scores between the randomized groups.*

**Is the review team's aim for this result...?**

- to assess the effect of *assignment to intervention* (the 'intention-to-treat' effect)  
 to assess the effect of *adhering to intervention* (the 'per-protocol' effect)

**If the aim is to assess the effect of *adhering to intervention***, select the deviations from intended intervention that should be addressed (at least one must be checked):

- occurrence of non-protocol interventions  
 failures in implementing the intervention that could have affected the outcome  
 non-adherence to their assigned intervention by trial participants

**Which of the following sources were obtained to help inform the risk-of-bias assessment? (tick as many as apply)**

- Journal article(s) with results of the trial  
 Trial protocol  
 Statistical analysis plan (SAP)  
 Non-commercial trial registry record (e.g. ClinicalTrials.gov record)  
 Company-owned trial registry record (e.g. GSK Clinical Study Register record)  
 "Grey literature" (e.g. unpublished thesis)  
 Conference abstract(s) about the trial  
 Regulatory document (e.g. Clinical Study Report, Drug Approval Package)  
 Research ethics application  
 Grant database summary (e.g. NIH RePORTER or Research Councils UK Gateway to Research)  
 Personal communication with trialist  
 Personal communication with the sponsor

**Domain 1: Risk of bias arising from the randomization process**

Signalling questions	Comments	Response options
1.1 Was the allocation sequence random?	Se comenta que hubo aleatorización, pero no se describe el método utilizado.	NI

1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	No se informa si la secuencia de aleatorización se mantuvo oculta.	NI
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	No parece haber diferencias significativas entre los grupos en línea base.	PN
Risk-of-bias judgement	Riesgo de sesgo incierto	Some concerns
<b>Domain 2: Risk of bias due to deviations from the intended interventions (effect of assignment to intervention)</b>		
<b>Signalling questions</b>	<b>Comments</b>	<b>Response options</b>
2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	Dadas las características de la intervención, no es posible cegar a los participantes.	PY
2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	Dadas las características de la intervención, no es posible cegar a las personas encargadas de llevar a cabo la intervención.	PY
2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the trial context?	No se informa con suficiente detalle de si hubo cambios en la intervención prevista debidos al contexto experimental	NI
2.4 If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?	No aplica.	NA
2.5. If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?	No aplica.	NA
2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	Los análisis se llevaron a cabo por intención de tratar.	Y
2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?	No aplica.	NA
Risk-of-bias judgement	Riesgo de sesgo incierto	Some concerns
<b>Domain 3: Missing outcome data</b>		
<b>Signalling questions</b>	<b>Comments</b>	<b>Response options</b>
3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	Hubo menos de un 5% de pérdidas.	Y
3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?	No aplica	NA
3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?	No aplica	NA
3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	No aplica	NA
Risk-of-bias judgement	Bajo riesgo de sesgo	Low
<b>Domain 4: Risk of bias in measurement of the outcome</b>		
<b>Signalling questions</b>	<b>Comments</b>	<b>Response options</b>
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	El método para medir los resultados parece haber sido el apropiado	N

4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	El método para medir los resultados parece haber sido comparable en todos los grupos	N
4.3 If N/PN/Ni to 4.1 and 4.2: Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	Los evaluadores estaban cegados a la asignación de los participantes. "Each office held separate records resulting in the examiners being blind to each patient's randomized group assignment."	N
4.4 If Y/PY/Ni to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	No aplica.	NA
4.5 If Y/PY/Ni to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	No aplica.	NA
Risk-of-bias judgement	Bajo riesgo de sesgo	Low
<b>Domain 5: Risk of bias in selection of the reported result</b>		
<b>Signalling questions</b>	<b>Comments</b>	<b>Response options</b>
5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	El protocolo o el registro del estudio no está disponible, por lo que podemos asegurar que los resultados se analizaran de acuerdo a un plan de análisis pre-especificado.	NI
Is the numerical result being assessed likely to have been selected, on the basis of the results, from...		
5.2. ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	El protocolo del estudio no está disponible, por tanto, no se puede comparar si las medidas y los puntos temporales fueron acordes con lo planeado	NI
5.3 ... multiple eligible analyses of the data?	El protocolo del estudio no está disponible, por tanto, no se puede comparar si los análisis que utilizaron fueron acordes con lo planeado	NI
Risk-of-bias judgement	Riesgo de sesgo incierto	Some concerns
<b>Overall risk of bias</b>		
Risk-of-bias judgement	Alto riesgo de sesgo	High

**Study details****Reference**

Patel, S. K., Ross, P., Cuevas, M., Turk, A., Kim, H., Lo, T. T., ... & Bhatia, S. (2014). Parent-directed intervention for children with cancer-related neurobehavioral late effects: a randomized pilot study. *Journal of Pediatric Psychology*, 39(9), 1013-1027

**Study design**

- Individually-randomized parallel-group trial  
 Cluster-randomized parallel-group trial  
 Individually randomized cross-over (or other matched) trial

**For the purposes of this assessment, the interventions being compared are defined as**

Experimental:  Comparator:

**Specify which outcome is being assessed for risk of bias**

**Specify the numerical result being assessed.** In case of multiple alternative analyses being presented, specify the numeric result (e.g. RR = 1.52 (95% CI 0.83 to 2.77) and/or a reference (e.g. to a table, figure or paragraph) that uniquely defines the result being assessed.

*Between-group effect sizes ranged from  $d = 0.77$  to  $d = 1.45$  for parent knowledge, efficacy, frequency of pro-learning behaviors, and  $d = 0.21$  to  $d = 0.76$  for child academic scores.*

**Is the review team's aim for this result...?**

- to assess the effect of *assignment to intervention* (the 'intention-to-treat' effect)  
 to assess the effect of *adhering to intervention* (the 'per-protocol' effect)

**If the aim is to assess the effect of *adhering to intervention***, select the deviations from intended intervention that should be addressed (at least one must be checked):

- occurrence of non-protocol interventions  
 failures in implementing the intervention that could have affected the outcome  
 non-adherence to their assigned intervention by trial participants

**Which of the following sources were obtained to help inform the risk-of-bias assessment? (tick as many as apply)**

- Journal article(s) with results of the trial  
 Trial protocol  
 Statistical analysis plan (SAP)  
 Non-commercial trial registry record (e.g. ClinicalTrials.gov record)  
 Company-owned trial registry record (e.g. GSK Clinical Study Register record)  
 "Grey literature" (e.g. unpublished thesis)  
 Conference abstract(s) about the trial  
 Regulatory document (e.g. Clinical Study Report, Drug Approval Package)  
 Research ethics application  
 Grant database summary (e.g. NIH RePORTER or Research Councils UK Gateway to Research)  
 Personal communication with trialist  
 Personal communication with the sponsor

**Domain 1: Risk of bias arising from the randomization process**

Signalling questions	Comments	Response options
----------------------	----------	------------------

1.1 Was the allocation sequence random?	La secuencia de asignación fue aleatoria “eligible families were randomized to a study assignment, “Parent Intervention Program” (PIP) or ‘Wait List Group’ (WLG), using a blocked randomization design with block size of four to balance the number of participants in each arm.”	PY
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	No se informa si la secuencia de aleatorización se mantuvo oculta	NI
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	No parece haber diferencias significativas entre los grupos en línea base	PN
Risk-of-bias judgement	Riesgo de sesgo incierto	Some concerns
<b>Domain 2: Risk of bias due to deviations from the intended interventions (effect of assignment to intervention)</b>		
<b>Signalling questions</b>	<b>Comments</b>	<b>Response options</b>
2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	Dadas las características de la intervención, no es posible cegar a los participantes.	PY
2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	Dadas las características de la intervención, no es posible cegar a las personas encargadas de llevar a cabo la intervención.	Y
2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the trial context?	No se informa con suficiente detalle de si hubo cambios en la intervención prevista debidos al contexto experimental	NI
2.4 If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?	No aplica	NA
2.5. If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?	No aplica	NA
2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	Los análisis solo con los participantes que completan.	PN
2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?	No se dispone de suficiente información para conocer si hubo posibilidad de impacto sustancial en los resultados debido a la falta de análisis de los participantes en el grupo en que fueron asignados	NI
Risk-of-bias judgement	Riesgo de sesgo incierto	Some concerns
<b>Domain 3: Missing outcome data</b>		
<b>Signalling questions</b>	<b>Comments</b>	<b>Response options</b>
3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	Hay más de un 5% de pérdidas.	N
3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?	No hay análisis MAR/MCAR/MNAR, análisis de sensibilidad con diferentes escenarios o comparación de perdidos frente a no perdidos en sus características en línea base	PN
3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?	Los motivos de las pérdidas no están suficientemente justificados	PY
3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	Los motivos de las pérdidas son similares entre los diferentes grupos, por lo que es posible que no estén relacionadas con la intervención en sí misma pese a que no estén suficientemente documentadas	PN
Risk-of-bias judgement	Riesgo de sesgo incierto	Some concerns
<b>Domain 4: Risk of bias in measurement of the outcome</b>		

Signalling questions	Comments	Response options
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	El método para medir los resultados parece haber sido el apropiado	PN
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	El método para medir los resultados parece haber sido comparable en todos los grupos	N
4.3 If N/PN/NI to 4.1 and 4.2: Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	Los evaluadores estaban cegados a la asignación de los participantes. " <i>Pre-post parent and child neuropsychological assessments were conducted by a testing research assistant blinded to study arm, and the intervention therapist was blinded to responses on the study outcome questionnaires.</i> "	PN
4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	No aplica	NA
4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	No aplica	NA
Risk-of-bias judgement	Bajo riesgo de sesgo	Low
<b>Domain 5: Risk of bias in selection of the reported result</b>		
Signalling questions	Comments	Response options
5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	El protocolo o el registro del estudio no está disponible, por lo que podemos asegurar que los resultados se analizaran de acuerdo a un plan de análisis pre-especificado.	NI
Is the numerical result being assessed likely to have been selected, on the basis of the results, from...		
5.2. ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	El protocolo del estudio no está disponible, por tanto, no se puede comparar si las medidas y los puntos temporales fueron acordes con lo planeado. Sin embargo, se utilizan y reportan una amplia variedad de medidas que cubren todos los dominios importantes.	PN
5.3 ... multiple eligible analyses of the data?	El protocolo del estudio no está disponible, por tanto, no se puede comparar si los análisis que utilizaron fueron acordes con lo planeado	NI
Risk-of-bias judgement	Riesgo de sesgo incierto	Some concerns
<b>Overall risk of bias</b>		
Risk-of-bias judgement	Alto riesgo de sesgo	High

**Study details**

**Reference** Siciliano, R. E., Thigpen, J. C., Desjardins, L., Cook, J. L., Steele, E. H., Gruhn, M. A., ... & Compas, B. E. (2022). Working memory training in pediatric brain tumor survivors after recent diagnosis: Challenges and initial effects. *Applied Neuropsychology: Child*, 11(3), 412-421.

**Study design**

Individually-randomized parallel-group trial  
 Cluster-randomized parallel-group trial  
 Individually randomized cross-over (or other matched) trial

**For the purposes of this assessment, the interventions being compared are defined as**

Experimental: Cogmed Comparator: Versión no adaptada

**Specify which outcome is being assessed for risk of bias** Working Memory

**Specify the numerical result being assessed.** In case of multiple alternative analyses being presented, specify the numeric result (e.g. RR = 1.52 (95% CI 0.83 to 2.77) and/or a reference (e.g. to a table, figure or paragraph) that uniquely defines the result being assessed. *For both Cogmed groups, WMI and NTCB scores significantly improved immediately postintervention compared to baseline scores.*

**Is the review team's aim for this result...?**

to assess the effect of *assignment to intervention* (the 'intention-to-treat' effect)  
 to assess the effect of *adhering to intervention* (the 'per-protocol' effect)

**If the aim is to assess the effect of *adhering to intervention***, select the deviations from intended intervention that should be addressed (at least one must be checked):

occurrence of non-protocol interventions  
 failures in implementing the intervention that could have affected the outcome  
 non-adherence to their assigned intervention by trial participants

**Which of the following sources were obtained to help inform the risk-of-bias assessment? (tick as many as apply)**

Journal article(s) with results of the trial  
 Trial protocol  
 Statistical analysis plan (SAP)  
 Non-commercial trial registry record (e.g. ClinicalTrials.gov record)  
 Company-owned trial registry record (e.g. GSK Clinical Study Register record)  
 "Grey literature" (e.g. unpublished thesis)  
 Conference abstract(s) about the trial  
 Regulatory document (e.g. Clinical Study Report, Drug Approval Package)  
 Research ethics application  
 Grant database summary (e.g. NIH RePORTER or Research Councils UK Gateway to Research)  
 Personal communication with trialist  
 Personal communication with the sponsor

<b>Domain 1: Risk of bias arising from the randomization process</b>		
Signalling questions	Comments	Response options
<b>1.1 Was the allocation sequence random?</b>	Se comenta que hubo aleatorización, pero no se describe el método utilizado	NI

1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	No se informa si la secuencia de aleatorización se mantuvo oculta	NI
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	No parece haber diferencias aparentes entre los grupos en línea base	PN
Risk-of-bias judgement	Riesgo de sesgo incierto	Some concerns
<b>Domain 2: Risk of bias due to deviations from the intended interventions (effect of assignment to intervention)</b>		
<b>Signalling questions</b>	<b>Comments</b>	<b>Response options</b>
2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	Dadas las características de la intervención, no es posible cegar a los participantes.	PY
2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	Dadas las características de la intervención, no es posible cegar a las personas encargadas de llevar a cabo la intervención.	Y
2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the trial context?	No se informa con suficiente detalle de si hubo cambios en la intervención prevista debidos al contexto experimental	NI
2.4 If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?	No aplica	NA
2.5. If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?	No aplica	NA
2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	Los análisis solo con los participantes que completan.	PN
2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?	No se dispone de suficiente información para conocer si hubo posibilidad de impacto sustancial en los resultados debido a la falta de análisis de los participantes en el grupo en que fueron asignados	NI
Risk-of-bias judgement	Riesgo de sesgo incierto	Some concerns
<b>Domain 3: Missing outcome data</b>		
<b>Signalling questions</b>	<b>Comments</b>	<b>Response options</b>
3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	Hay más de un 5% de pérdidas.	N
3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?	No hay análisis MAR/MCAR/MNAR, análisis de sensibilidad con diferentes escenarios o comparación de perdidos frente a no perdidos en sus características en línea base	PN
3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?	Los motivos de las pérdidas no están suficientemente justificados	PY
3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	Los motivos de las pérdidas parecen ser independientes a la intervención y son equitativos entre grupos.	PN
Risk-of-bias judgement	Riesgo de sesgo incierto	Some concerns
<b>Domain 4: Risk of bias in measurement of the outcome</b>		
<b>Signalling questions</b>	<b>Comments</b>	<b>Response options</b>
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	El método para medir los resultados parece haber sido el apropiado	N

4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	El método para medir los resultados parece haber sido comparable en todos los grupos	N
4.3 If N/PN/NI to 4.1 and 4.2: Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	No se informa si los evaluadores no estuvieron cegados a la condición del paciente.	NI
4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	La medida es objetiva (rendimiento máximo) y parece poco probable que los participantes/evaluadores pueda influir en los resultados	PN
4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	No aplica	NA
Risk-of-bias judgement	Bajo riesgo de sesgo	Low
<b>Domain 5: Risk of bias in selection of the reported result</b>		
<b>Signalling questions</b>	<b>Comments</b>	<b>Response options</b>
5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	El protocolo o el registro del estudio no están disponible, por lo que podemos asegurar que los resultados se analizaran de acuerdo a un plan de análisis pre-especificado.	NI
Is the numerical result being assessed likely to have been selected, on the basis of the results, from...		
5.2. ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	El protocolo del estudio no está disponible, por tanto, no se puede comparar si las medidas y los puntos temporales fueron acordes con lo planeado. Sin embargo, se utilizan y reportan una amplia variedad de medidas que cubren todos los dominios importantes.	PN
5.3 ... multiple eligible analyses of the data?	El protocolo del estudio no está disponible, por tanto, no se puede comparar si los análisis que utilizaron fueron acordes con lo planeado	NI
Risk-of-bias judgement	Riesgo de sesgo incierto	Some concerns
<b>Overall risk of bias</b>		
Risk-of-bias judgement	Alto riesgo de sesgo	High

## Anexo 5. Resultados de los ECAs incluidos

**Tabla 1. Resultados de los ECAs incluidos**

Autor (año)	Medida de resultado												
	Atención / memoria verbal inmediata	Atención sostenida	Memoria (recuerdo / reconocimiento)	Memoria de trabajo			VdP	Lectura	Matemáticas	Inteligencia	Síntomas psicológicos	CdVRS	Función ejecutiva / conducta
				Verbal	Visoespacial	Inhibición / cambio							
Akel (2019)											EVA (fatiga): Interv.: p<0.001, TE: 3.69 Control: p<0.05, TE: 0.41	WeeFIM: Interv.: p<0.001, TE: 1.15 Control: p=0.07, TE: 0.08	
Benzing (2020)			KABC-II (memoria verbal) COGMED x Mes: B = 0.15 [-0.17, 0.48]; t = 0.92; p = 0.358	KABC-II (letras y números; orden de palabras) COGMED x Mes: B = 0.06 [-0.24, 0.35]; t = 0.38; p = 0.707	WMTBC (block recall test) COGMED x Mes: B = 3.30 [0.74, 5.85]; t = 2.53; p = 0.012	DKEFS (colour word interference) COGMED x Mes: B = -0.23 [-0.59, 0.12]; t = -1.28; p = 0.2000	WISC-IV (coding - symbol search) COGMED x Mes: B = -0.24 [-0.55, 0.06]; t = -1.56; p = 0.119			TONI-4 COGMED x Mes: B = 1.40 [-0.17, 2.98]; t = 1.75; p = 0.08			BRIEF COGMED x Mes: B = -0.03 [-1.05, 0.99]; t = -0.05; p = 0.960
Butler (2008)	WISC-III (dígitos directos): z-score: Interv.: 0.01 Control: 0.09	CPT-II: B = 1.01 [-0.15, 0.34]; t = 0.76; p = 0.451	Índice compuesto <sup>a</sup> : B = -0.08 [-0.36, 0.14]; t = -0.90; p = 0.371	WISC-III (dígitos inversos): z-score: Interv.: 0.05 Control: 0.03		Stroop (colour word interference): z-score: Interv.: 0.21 Control: -0.05	TMT-B: z-score: Interv.: -0.07 Control: 0.11	PIAT-R: medias: Interv.: 88.7 Control: 85.5	WJ-R (cálculo): medias: Interv.: 87.7 Control: 85.2  WJ-R (problemas aplicados): medias: Interv.: 95.4 Control: 93.3				CPRS (inatención): medias: Interv.: 61.4 Control: 66.9  CPRS (conducta): medias: Interv.: 61.3 Control: 66.4
Conklin (2015)	WISC (dígitos directos): d = 0.03; p =	CPT-II (omisiones): d = 0.56; p = 0.036		WISC-IV (índice de memoria de	WISC-IV (span espacial inverso):		CPT-II (tiempo de reacción):	WJ-III (fluidez lectora): d = 0.34; p =	WJ-III (fluidez matemática): d = 0.13; p =				BRIEF (índice de metacognición): d = 0.47; p =

	= 0.897			trabajo): d = 0.60; p = 0.022	d = 0.84; p = 0.002		d = 0.61; p = 0.020	0.184	0.620				0.071
De Ruiter (2016)	WISC-III (dígitos directos): $\beta = -0.01$ ; p = 0.91			WISC-III (dígitos inversos): $\beta = 0.20$ ; p = 0.48		SST: $\beta = 0.37$ ; p = 0.15	ANT (tiempo de reacción): $\beta = 0.12$ ; p = 0.53			WISC+WAIS-III: $\beta = 0.12$ ; p = 0.22	CIS: $\beta = 0.28$ ; p = 0.26  SDSC: $\beta = 0.02$ ; p = -0.10	Kidscreen-27 SDQ (funcionamiento socioemocional): $\beta = 0.09$ ; p = 0.79	BRIEF (puntuación total): 6 = 0.04; p = 0.93
Hardy (2013)	WRAML2 (letras y números): d = 0.28			WRAML2 (memoria de trabajo verbal): d = -0.12	WRAML2 (memoria de trabajo espacial): d = 0.94								CPRS (inatención): d = 0.40  CPRS (conducta): d = 0.80
Kasatkin (2022)			CANTAB (reconocimiento espacial): F(1, 55) = 20.83; p = 0.000  CANTAB (recuerdo espacial): F(1, 55) = 7.82; p = 0.007		CANTAB (errores): F(2, 45) = 5.94; p = 0.005  CANTAB (estrategia): F(2, 45) = 3.95; p = 0.026		CANTAB (errores): F(1, 54) = 3.02; p = 0.008  CANTAB (latencia mediana): F(1, 54) = 27.47; p = 0.000						
Kaushal <sup>b</sup> (2022)	NIMHANS S (fluidez verbal): z = -3.05; p = 0.002 AVLT z = -3.05; p = 0.002				NIMHANS S (memoria de trabajo visoespacial): z = -3.49; p = 0.000		Animal cancellation Test z = -3.88 p < 0.001				CPSC: z = -1.73; p = 0.083	PedsQoL: z = 1.00; p = 0.317	CBCL: z = 1.89; p = 0.059
Palmer (2014)								Decodificación: p = 0.62					
Patel (2014)								WIAT-II (composite): d = 0.31; F = 0.72; p = 0.404	WIAT-II (composite): d = 0.70; F = 3.55, p = 0.070				BRIEF: p > 0.05



## Anexo 6. Evaluación de la calidad de los estudios cualitativos (CASPe)

**Tabla 1. Valoración de las limitaciones metodológicas de los estudios cualitativos con el instrumento CASPe**

PREGUNTAS	Bruce, 2012	Cheung, 2014	McLoone, 2011	Schuldiner, 2021	Tresman, 2016
1. ¿Se definieron de forma clara los objetivos de la investigación?	Si	Si	Si	Si	Si
2. ¿Es congruente la metodología cualitativa?	Si	Si	Si	Si	Si
3. ¿El método de investigación es adecuado para alcanzar los objetivos?	Si	Si	Si	Si	Si
4. ¿La estrategia de selección de participantes es congruente con la pregunta de investigación y el método utilizado?	Si	Si	Si	Si	Si
5. ¿Las técnicas de recogida de datos utilizados son congruentes con la pregunta de investigación y el método utilizado?	Si	Si	Si	Si	Si
6. ¿Se ha reflexionado sobre la relación entre el investigador y el objeto de investigación (reflexibilidad)?		No	No	No	No
7. ¿Se han tenido en cuenta los aspectos éticos?	No, no se reporta aprobación del estudio por parte de un comité de ética ni consentimiento informado de los participantes.	Parcialmente. Sólo en lo relacionado a la aprobación del estudio	Parcialmente. Sólo en lo relacionado a la aprobación del estudio	Parcialmente. Sólo en lo relacionado a la aprobación del estudio	Parcialmente, se señala que no fue necesaria la aprobación ética ya que se trataba de una auditoría de los servicios actuales con el fin de mejorar la prestación de la atención. Sin embargo, todos los participantes dieron su consentimiento
8. ¿Fue el análisis de datos suficientemente riguroso?	Si	Parcialmente no hay citas de los participantes para ilustrar los resultados	Si	Si	Si
9. ¿Es clara la exposición de los resultados?	Si	Si	Si	Si	Si
10. ¿Son útiles/aplicables los resultados de la investigación?	Si	Parcialmente. Reflejan solo la realidad de las familias y profesores que no tuvieron problemas de implementar las recomendaciones.	Parcialmente, las familias que aceptaron participar habían hecho la transición de vuelta a la escuela con relativa facilidad	Parcialmente. Sólo representados supervivientes de familias de altos ingresos	Parcialmente. Potencialmente posible, pero se requiere de una buena colaboración interdisciplinaria e interinstitucional escuela-equipo de salud y con los padres, además de un profesional que asuma el rol de enlace (p.e. enfermera especialista)

<b>Tabla 2. Evaluación de la calidad de estudios de cohortes y estudios transversales (NIH)</b>			
<b>Criterio</b>	<b>Soejima, 2015</b>		
	<b>Sí</b>	<b>No</b>	<b>Otro (SD, NR, NA)*</b>
1. Was the research question or objective in this paper clearly stated?	X		
2. Was the study population clearly specified and defined?	X		
3. Was the participation rate of eligible persons at least 50%?	X		
4. Were all the subjects selected or recruited from the same or similar populations (including the same time period)? Were inclusion and exclusion criteria for being in the study prespecified and applied uniformly to all participants?	X		
5. Was a sample size justification, power description, or variance and effect estimates provided?		X	
6. For the analyses in this paper, were the exposure(s) of interest measured prior to the outcome(s) being measured?	X		
7. Was the timeframe sufficient so that one could reasonably expect to see an association between exposure and outcome if it existed?		X	
8. For exposures that can vary in amount or level, did the study examine different levels of the exposure as related to the outcome (e.g., categories of exposure, or exposure measured as continuous variable)?	X		
9. Were the exposure measures (independent variables) clearly defined, valid, reliable, and implemented consistently across all study participants?	X		
10. Was the exposure(s) assessed more than once over time?			NA
11. Were the outcome measures (dependent variables) clearly defined, valid, reliable, and implemented consistently across all study participants?	X		
12. Were the outcome assessors blinded to the exposure status of participants?		X	
13. Was loss to follow-up after baseline 20% or less?	X		
14. Were key potential confounding variables measured and adjusted statistically for their impact on the relationship between exposure(s) and outcome(s)?	X		
<b>SD: sin determinar; NR: no reportado; NA: no aplica</b>			

**Tabla 3. Valoración de las limitaciones metodológicas de las revisiones narrativas con el instrumento SANRA**

<b>PREGUNTAS</b>	<b>Butler, 2008</b>	
<b>Justification of the article's importance for the readership</b>		
The importance is not justified	0	2
The importance is alluded to, but not explicitly justified	1	
The importance is explicitly justified	2	
<b>Statement of concrete aims or formulations of questions</b>		
No aims or questions are formulated	0	2
Aims are formulated generally but not concretely or in terms of clear questions	1	
One or more concrete aims or questions are formulated	2	
<b>Description of the literature search</b>		
The search strategy is not presented	0	0
The literature search is described briefly	1	
The literature search is described in detail, including search terms and inclusion criteria	2	
<b>Referencing</b>		
Key statements are not supported by references	0	2
The referencing of key statements is inconsistent	1	
Key statements are supported by references	2	
<b>Scientific reasoning</b>		
The article's point is not based on appropriate arguments	0	2
Appropriate evidence is introduced selectively	1	
Appropriate evidence is generally presented	2	
<b>Appropriate presentation of data</b>		
Data are presented inadequately	0	1
Data are often not presented in the most appropriate way	1	
Relevant outcome data are generally presented appropriately	2	
		9 (Moderada)

**Tabla 4. Evaluación de la calidad de las síntesis de evidencia cualitativa con el instrumento ENTREQ**

No. Item	Young, 2022		
	Yes	Not	Partially
3.Aim	x		
2.Synthesis methodology	x		
4.Approach to searching	x		
4.Inclusion criteria	x		
5.Data sources	x		
6.Electronic Search strategy	x		
7.Study screening methods	x		
8.Study characteristics	x		
9.Study selection results	x		
10.Rationale for appraisal	x		
11. Appraisal items	x		
12.Appraisal process		x	
13. Appraisal results		x	
14.Data extraction	x		
15.Software	x		
16. Number of reviewers in coding and analysis		x	
17. Coding			x
18. Study comparison	x		
19.Derivation of themes	x		
20.Quotations	x		
21.Synthesis output	x		

**Tabla 5. Valoración de las limitaciones metodológicas de los estudios mixtos MMTA**

Category of study designs	Methodological quality criteria	Angiotri S, 2012		
		Responses		
		Yes	No	Can't tell
Screening questions (for all types)	S1. Are there clear research questions?	x		
	S2. Do the collected data allow to address the research questions?	X		
	<i>Further appraisal may not be feasible or appropriate when the answer is 'No' or 'Can't tell' to one or both screening questions.</i>			
1. Qualitative	1.1. Is the qualitative approach appropriate to answer the research question?	X		
	1.2. Are the qualitative data collection methods adequate to address the research question?		X	
	1.3. Are the findings adequately derived from the data?	X		
	1.4. Is the interpretation of results sufficiently substantiated by data?		X	
	1.5. Is there coherence between qualitative data sources, collection, analysis and interpretation?		X	
2. Quantitative randomized controlled trials	2.1. Is randomization appropriately performed?			
	2.2. Are the groups comparable at baseline?			
	2.3. Are there complete outcome data?			
	2.4. Are outcome assessors blinded to the intervention provided?			
	2.5. Did the participants adhere to the assigned intervention?			
3. Quantitative non-randomized	3.1. Are the participants representative of the target population?			
	3.2. Are measurements appropriate regarding both the outcome and intervention (or exposure)?			
	3.3. Are there complete outcome data?			
	3.4. Are the confounders accounted for in the design and analysis?			
	3.5. During the study period, is the intervention administered (or exposure occurred) as intended?			
4. Quantitative descriptive	4.1. Is the sampling strategy relevant to address the research question?			
	4.2. Is the sample representative of the target population?			
	4.3. Are the measurements appropriate?			
	4.4. Is the risk of nonresponse bias low?			
	4.5. Is the statistical analysis appropriate to answer the research question?			
5. Mixed methods	5.1. Is there an adequate rationale for using a mixed methods design to address the research question?	X		
	5.2. Are the different components of the study effectively integrated to answer the research question?		X	
	5.3. Are the outputs of the integration of qualitative and quantitative components adequately interpreted?	X		
	5.4. Are divergences and inconsistencies between quantitative and qualitative results adequately addressed?			X
	5.5. Do the different components of the study adhere to the quality criteria of each tradition of the methods involved?		X	

**Tabla 6. Valoración de las limitaciones metodológicas de los estudios mixtos MMTA**

Category of study designs	Methodological quality criteria	Glazer D, 2022 Responses		
		Yes	No	Can't tell
Screening questions (for all types)	S1. Are there clear research questions?	X		
	S2. Do the collected data allow to address the research questions?	X		
<i>Further appraisal may not be feasible or appropriate when the answer is 'No' or 'Can't tell' to one or both screening questions.</i>				
1. Qualitative	1.1. Is the qualitative approach appropriate to answer the research question?	X		
	1.2. Are the qualitative data collection methods adequate to address the research question?	X		
	1.3. Are the findings adequately derived from the data?	X		
	1.4. Is the interpretation of results sufficiently substantiated by data?	X		
	1.5. Is there coherence between qualitative data sources, collection, analysis and interpretation?	X		
2. Quantitative randomized controlled trials	2.1. Is randomization appropriately performed?			
	2.2. Are the groups comparable at baseline?			
	2.3. Are there complete outcome data?			
	2.4. Are outcome assessors blinded to the intervention provided?			
	2.5. Did the participants adhere to the assigned intervention?			
3. Quantitative non-randomized	3.1. Are the participants representative of the target population?			
	3.2. Are measurements appropriate regarding both the outcome and intervention (or exposure)?			
	3.3. Are there complete outcome data?			
	3.4. Are the confounders accounted for in the design and analysis?			
	3.5. During the study period, is the intervention administered (or exposure occurred) as intended?			
4. Quantitative descriptive	4.1. Is the sampling strategy relevant to address the research question?			
	4.2. Is the sample representative of the target population?			
	4.3. Are the measurements appropriate?			
	4.4. Is the risk of nonresponse bias low?			
	4.5. Is the statistical analysis appropriate to answer the research question?			
5. Mixed methods	5.1. Is there an adequate rationale for using a mixed methods design to address the research question?			X
	5.2. Are the different components of the study effectively integrated to answer the research question?	X		
	5.3. Are the outputs of the integration of qualitative and quantitative components adequately interpreted?	X		
	5.4. Are divergences and inconsistencies between quantitative and qualitative results adequately addressed?			X
	5.5. Do the different components of the study adhere to the quality criteria of each tradition of the methods involved?	X		

## Anexo 7. Revisiones del informe

### Revisores externos (RE)

Sección del informe	Comentarios	Respuestas autores
Valoración global	<p><b>RE1:</b> Excelente revisión sistemática (PRISMA) y metaanálisis sobre aspectos esenciales en el RHB neuropsicológica del cáncer pediátrico. Criterios metodológicos dignos de elogio por su rigurosidad</p> <p><b>RE2:</b> El presente trabajo recoge sistemáticamente la situación actual en cuanto a la evidencia científica en la intervención neuropsicológica en pacientes pediátricos con cáncer y por tanto pone de manifiesto la necesidad de implementar planes integrales de intervención que se sometan a estudios de investigación exhaustivos y rigurosos para poder dar respuesta a las necesidades clínicas a corto y largo plazo de este grupo de población infanto-juvenil. Por tanto esta revisión sistemática, que identifica como un punto de referencia las implicaciones hacia el desarrollo de la actividad investigadora futura, puede ayudar a optimizar los servicios de atención sanitaria en supervivientes de cáncer infantil y sus familias.</p>	
Resúmenes	<p><b>RE1:</b> Los resúmenes resultan muy claros y descriptivos</p> <p><b>RE2:</b> - Sería deseable hablar de intervención neuropsicológica, en lugar de entrenamiento neurocognitivo. Entendida como un abordaje mucho más amplio que la mera realización de ejercicios que estimulan una función como la atención o la memoria. La intervención neuropsicológica ha de estar sustentada en un paradigma o modelo integrador que desde una perspectiva biopsicosocial promueva un abordaje multipasos y multinivel e implique a los distintos agentes profesionales y familiares que se dan en los ámbitos de desarrollo del menor en su etapa infanto-juvenil (pg15).</p> <p>- Las funciones neuropsicológicas son una condición necesaria pero no suficiente para el desarrollo de la lectura, las matemáticas, la sintomatología psicológica o la calidad de vida. Por tanto se hace necesario contar con estudios que identifiquen el conjunto de factores que participan en los distintos procesos o dominios citados y cotejar el peso que aporta cada factor a un dominio específico (conclusiones, pg22).</p> <p>- El coste anual y el impacto presupuestario a 5 años serán discutidos en el apartado correspondiente por lo que se vería modificado en las conclusiones del resumen (pg22).</p> <p>- El punto de recomendaciones no procede si atendemos a los resultados expuestos, donde se observan mejoras significativas en memoria visoespacial inmediata y de trabajo,</p>	<p>- Se ha unificado la terminología en todo el informe, refiriéndose a rehabilitación neuropsicológica como intervención general y a entrenamiento cognitivo en el caso de ejercicios para estimular las funciones cognitivas.</p> <p>- En necesidades de investigación se ha incluido una frase comentando la necesidad de comparar diferentes programas o componentes dentro de estos.</p> <p>- La recomendación se basa en la baja certeza que ofrece la evidencia disponible sobre efectividad de los programas,</p>

	<p>velocidad de procesamiento, funciones ejecutivas percibidas por los padres, independencia funcional y fatiga (pg23).</p>	<p>restringida prácticamente al entrenamiento cognitivo, con el mismo programa en un tercio de los estudios. No es una recomendación vinculante y se refiere al estado de conocimiento actual, siendo susceptible de ser modificada en futuras actualizaciones del informe.</p>
Introducción	<p><b>RE1:</b> La introducción está bien escrita y estructurada, aunque hay algunos errores y/o sugerencias de mejora que he resaltado en amarillo en el PDF que remito. La bibliografía es relevante y de impacto</p> <p><b>RE2:</b> - En el punto 5 de los requisitos a cumplir en un programa de rehabilitación, además de distintos tipos de tareas neuropsicológicas básicas se deben incluir progresivamente tareas y actividades semejantes a las que se dan en los entornos naturales de desarrollo, promoviendo la generalización de las estrategias de aprendizaje y conceptos con el fin de aumentar la validez ecológica de la intervención neuropsicológica (Rourke et al., 2002) (pg31).</p> <p>- Atendiendo a las preguntas de investigación cabe incluir las siguientes; ¿Es coste-efectivo NO realizar la rehabilitación neuropsicológica en personas o en tratamiento tratadas por cáncer pediátrico?, ¿Cual es el coste a largo plazo de las secuelas neuropsicológicas NO tratadas para los pacientes, las familias y la sociedad? (pg35).</p>	<p>- Se han cooregido los errores.</p> <p>- Se ha incluido el comentario sugerido por el revisor.</p> <p>- La primera pregunta está implícita en el objetivo 2, ya que es el comparador. La segunda pregunta no es una pregunta de investigación y se contestaría con un modelo matemático de coste-efectividad que no ha sido posible realizar debido a la falta de evidencia robusta sobre la efectividad de la intervención.</p>
Metodología	<p><b>RE1:</b> La metodología es el punto fuerte de este estudio</p> <p><b>RE2:</b> Algunas limitaciones metodológicas; Bajo número de estudios con muestras generalmente pequeñas. Sólo se incluyeron estudios en inglés o español. En consecuencia, es posible que queden fuera estudios potencialmente relevantes en otros idiomas (pg38). Heterogeneidad metodológica en los distintos estudios incluidos en las Revisiones Sistemáticas</p>	
Resultados	<p><b>RE1:</b> Los resultados son muy claros. La evidencia es débil y se han analizado muy bien los sesgos</p> <p><b>RE2:</b> Con respecto a las características de los estudios incluidos se indica el programa implementado y una duración entre las 4-20 semanas, pero no se especifica de forma explícita la duración de las sesiones o su distribución exacta en el tiempo. Estas características tampoco se ven reflejadas en la tabla 5.</p> <p>- El análisis económico (pg82) se basa en solo un programa de intervención neuropsicológica que consta de una evaluación y 11,5 sesiones de rehabilitación distribuidas en 6,4 sesiones individuales, 1 sesión grupal y 4 sesiones de familia (no se</p>	<p>- Se ha incluido en la tabla el número de sesiones, su duración y periodicidad</p> <p>- Aunque se desconozca la duración de las sesiones y su distribución en el tiempo, de cara al análisis económico, lo relevante es el</p>

	<p>aporta más información sobre la naturaleza del programa en el presente trabajo ni se recoge dentro de la propia referencia citada). El coste es de 59,8 euros/sesión, resultando un coste total de 687 euros (686,51) para cada paciente/familia. En este sentido, no se especifica la duración de cada sesión ni la distribución en el tiempo. Por otra parte la tabla 9 recoge el impacto presupuestario bruto a 5 años. En la columna 3 se indican los casos al año y en la siguiente columna el coste económico de la modalidad 1 (intervención de 11,5 sesiones) que corresponde al gasto anual (ej. Andalucía 195,8 casos al año x 686,51 de coste por intervención de modalidad 1 =134.420). De lo que se deduce que el coste anual durante los próximos 5 años es de 700.802 cada año, estimando una incidencia constate (presupuesto acumulado a 5 años = 3.504.010 euros). Por tanto, si el presupuesto es anual y el número de sesiones es de 11,5 desde un punto de vista clínico dista de cubrir las necesidades de la población objeto de estudio. La modalidad 2 hace mención a un total de 25 sesiones siguiendo los estudios incluidos en la RS de efectividad. En este sentido, por ejemplo el estudio citado de Hardy et al. (2013), se llevo a cabo utilizando el programa computerizado Cogmed® donde los participantes completaron 25 sesiones de entrenamiento en casa (3-5 sesiones a la semana) durante más de 5-8 semanas y las funciones neuropsicológicas fueron la atención, la memoria de trabajo y las funciones ejecutivas. Por tanto las funciones trabajadas son limitadas. Si un conjunto de pacientes presentaran además otros déficits neuropsicológicos habría que implementar otras tareas o programas, incrementando el número de sesiones de tratamiento. Esto afecta directamente al análisis económico propuesto y a la viabilidad del modelo de rehabilitación neuropsicológico que se presenta. Nuevamente, desde un punto de vista teórico y clínico dista mucho de cubrir las necesidades de la población pediátrica afectada por cáncer.</p>	<p>coste por sesión, que se calculó a partir del coste laboral del neuropsicólogo</p> <p>- El número de sesiones empleado en cada modalidad se basa en datos disponibles: en el primer caso, los datos reales de una asociación y, en el segundo caso, datos procedentes de los estudios disponibles.</p>
<p>Discusión</p>	<p><b>RE1:</b> Ningún comentario</p> <p><b>RE2:</b> - Con respecto a las características de los estudios sobre eficacia y seguridad se indica que el entrenamiento cognitivo produce mejoras en las variables neuropsicológicas (función ejecutiva evaluada por los padres, atención sostenida, velocidad de procesamiento, memoria visoespacial, memoria de trabajo verbal e integración visomotora, si bien se trata de una evidencia de baja calidad. En la misma línea, Sciancalepore et al. (2022) en un estudio de revisión sistemática publicado con posterioridad al presente trabajo encuentra que las intervenciones neuropsicológicas empleando programas de entrenamiento cognitivo computerizado mejora funciones como la memoria de trabajo, la atención, la velocidad de procesamiento y rendimiento en las actividades de la vida diaria, aunque algunos estudios revelaron efectos positivos que fueron transitorios.</p> <p>- Atendiendo al coste-efectividad el único coste que se tomó en cuenta fue el de personal experto en neuropsicología. No obstante, El trabajo implica además de los costes de personal: recursos materiales de evaluación, recursos materiales de intervención (programas estandarizados, programas de diseño propio, material fungible, recursos</p>	<p>- Se ha incluido en la discusión una mención a Sciancalepore et al. (2022).</p> <p>- La intervención que estamos considerando no se basa en el uso de soporte informático. Respecto de los recursos materiales, no se dispone de</p>

	tecnológicos como ordenadores y tablets, juegos terapéuticos, etc), recursos de espacio físico, desplazamiento en atención domiciliaria, etc. Estos gastos deberían tenerse en cuenta a la hora de realizar un análisis del impacto presupuestario de una hipotética implementación de intervenciones neuropsicológicas a nivel nacional. Sc iancalepore F, Tariciotti L, Remoli G, Menegatti D, Carai A, Petruzzellis G, Miller K P, Delli Priscoli F, Giuseppe A, Premuselli R, et al. Computer-Based Cognitive Training in Children with Primary Brain Tumours: A Systematic Review. Cancers 2022, 14, 3879. <a href="https://doi.org/10.3390/cancers14163879">https://doi.org/10.3390/cancers14163879</a>	información precisa sobre los mismos en base a la variabilidad clínica.
Conclusiones	<b>RE1:</b> Conclusiones claras y concisas <b>RE2:</b> Con respecto a las conclusiones 3 y 4 (la evidencia disponible no permite afirmar que el entrenamiento neurocognitivo mejore la competencia en lectura y matemáticas, la sintomatología psicológica o la calidad de vida relacionada con la salud. El entrenamiento neurocognitivo podría producir una mejoría de pequeña intensidad en la función ejecutiva/conducta percibida por los padres, aunque los resultados disponibles en el seguimiento a 3-6 meses no fueron significativas), en un trabajo realizado por Carlson-Green et al. (2017) administraron el programa Cogmed® con una distribución de 35 sesiones en 8-12 semanas de intervención con seguimiento a los 6 meses, encontrando mejoras en memoria de trabajo tras el entrenamiento y a los 6 meses, en el rendimiento matemático a 6 meses y en las funciones ejecutivas informadas por los padres a los 6 meses, aunque no obtuvo diferencias significativas en la versión extendida de 35 sesiones frente al programa con 25 sesiones. Carlson-Green B, Puig J, Bendel A. Feasibility and efficacy of an extended trial of home-based working memory training for pediatric brain tumor survivors: A pilot study. Neuro-Oncol. Pract. 2017, 4, 111–120.	- El estudio mencionado fue excluido del informe al tratarse de un estudio no controlado.
Anexos	<b>RE1:</b> Claridad y transparencia en los datos <b>RE2:</b> Nada que aportar	
Otros comentarios	<b>RE2:</b> En el presente trabajo se observa la eficacia de algunos programas sobre algunas funciones neuropsicológicas y la relevancia de los aspectos medioambientales, éticos, de pacientes, sociales, legales y organizacionales donde se incluye la evaluación neuropsicológica como línea base, la comunicación y la coordinación interprofesional (ámbito sanitario, educativo y comunitario), así como las mejoras que se obtienen con las intervenciones estructuradas y no estructuradas de carácter psicosocial. Por otra parte se identifica la necesidad de realizar estudios e intervenciones en el rendimiento académico, la sintomatología psicológica y la calidad de vida relacionada con la salud en relación al aporte desde la rehabilitación neuropsicológica. Sin embargo todos estos aspectos no se ven integrados en el presupuesto que se realiza, o lo que es lo mismo, solo se atiende al coste de una intervención parcial de rehabilitación neuropsicológica. Es de utilidad un modelo que vertebrase las distintas áreas que el presente estudio identifica desde la evidencia y que a su vez sirva de ruta para diseñar estudios más exhaustivos y sistemáticos atendiendo así a la realidad clínica que debe contribuir al diseño de los	- Dentro de los cambios realizados en la sección de descripción de la tecnología se ha comentado la necesidad de basar la intervención neuropsicológica en un modelo biopsicosocial integrador y multidisciplinar, añadiendo las referencias sugeridas por el revisor.

	<p>estudios de investigación para validar las intervenciones dirigidas a paliar dichas necesidades. En este sentido el modelo evolutivo de tratamiento y rehabilitación neuropsicológica (Developmental Neuropsychological Remediation-Rehabilitation Model) de Rourke et al. (2002) plantea un acercamiento integrador y multipasos que abarca la evaluación neuropsicológica como línea base junto a las variables relacionadas con la lesión, la valoración e integración en la intervención de las variables ambientales (procesos de aprendizaje, interacciones sociales, la inserción laboral y sus demandas en su futura transición a la vida adulta, etc.), el pronóstico a corto y largo plazo, el plan ideal de rehabilitación a corto y largo plazo, la objetivación de la disponibilidad de recursos (familiares, programas de intervención, instalaciones, terapeutas, otros profesionales, etc.), el desarrollo y aplicación de un plan realista de rehabilitación y por último la relación continua entre la evaluación neuropsicológica y la intervención, es decir, el trabajo de seguimiento que permite a su vez ver la eficacia de los tratamientos e ir realizando los ajustes pertinentes. Otro modelo que no tiene que ser necesariamente excluyente con respecto al anterior es el modelo neuropsicológico multifásico (Multistage Neuropsychological Model) propuesto por Semrud-Clikeman y Teeter (2009) que contempla las fases de identificación del problema, diseño del plan de intervención basado en el comportamiento, el estudio cognitivo general, plan de intervención cognitivo, evaluación neuropsicológica, plan integral de intervención neuropsicológica, evaluación neurológica y/o neurorradiológica y la rehabilitación médiconeurológica.</p> <p>Rourke B P, Van Der Vlugt H, Rourke S B. Practice of child-clinical neuropsychology: an introduction. Swets &amp; Zeitlinger B. V., Lisse, The Netherlands. 2002.</p> <p>Semrud-Clikeman M., Teeter E. Child neuropsychology. Springer New York. Edition: 2nd. 2009</p>	
<p>RE1: Sociedad Valenciana de Neuropsicología (SVN)  RE2: Centro Clínico Infantojuvenil Realejos (CCIR)</p>		

## Revisiones representantes de asociaciones de pacientes (RAP)

Sección del informe	Comentarios	Respuestas autores
Valoración global	<p><b>RAP1:</b> La valoración es favorable. Hay que dedicar recursos para pacientes que la enfermedad les deja secuelas y necesitan apoyo a largo plazo.</p> <p><b>RAP2:</b> Excelente.</p>	
Resúmenes	<p><b>RAP1:</b> Debido al incremento de pacientes con problemas y secuelas neuronales el resumen ejecutivo y los objetivos son primordiales.</p> <p><b>RAP2:</b> Resumen en lenguaje no especializado:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- "Sin embargo, un número considerable de los pacientes padecen secuelas neuropsicológicas, es decir, problemas de atención, memoria a corto y largo plazo,</li> </ul>	

	<p>orientación espacial, del lenguaje o de la capacidad para realizar operaciones matemáticas.”... en este caso añadiría “entre otras”, tras la enumeración de secuelas neuropsicológicas.</p> <p>- “En los pacientes menores de edad, especialmente en niños...” En este caso, sustituiría “niños” por “primera infancia”, ya que el lector puede considerar niños como menores de sexo masculino y no como el autor verdaderamente quiere expresar que es como la infancia temprana.</p> <p>- “Entrenamiento neurocognitivo” lo sustituiría por “Rehabilitación neurocognitiva”, para diferenciar claramente que al tratarse de un daño cerebral adquirido/sobrevenido, se trata de rehabilitación y no de estimulación. En este mismo sentido sustituiría “ejercicios que estimulan la atención...” por “ejercicios que rehabilitan la atención”</p> <p>- En cuanto a la compensación del coste económico, ¿se ha tenido en cuenta cómo la rehabilitación cognitiva disminuye la discapacidad y la dependencia derivada del daño cerebral y por tanto, disminuye sustancialmente los costes derivados?</p> <p>Resumen ejecutivo:</p> <p>- El entrenamiento neuropsicológico en tareas que “estimulen” los procesos cognitivos. Sustituiría “estimulen” por “rehabiliten”</p>	<p>- Corregida la redacción del resumen en lenguaje no especializado y del resumen ejecutivo</p> <p>- No se ha podido tener en cuenta la compensación del coste económico debido a la falta de evidencia robusta sobre los beneficios de este tipo de intervenciones.</p>
Introducción	<b>RAP1:</b> Desde Fundación Aladina cada vez aportamos mas soportes económicos a familias que no tienen recursos, y que debido a estas secuelas necesitan atención a largo plazo, bien sea de movilidad, apoyo cognitivo....	
Metodología	<b>RAP1:</b> Me parece magnifico el enfoque y el trabajo realizado.	
Resultados	<b>RAP1:</b> El estudio demuestra la efectividad de los beneficios para los pacientes, con las evidencias poco más podemos añadir, que apoyar este tipo de iniciativas necesarias para el Bienestar del paciente y sus familiares.	
Discusión	<b>RAP1:</b> Nosotros creemos que todo lo que sea la atención temprana de ayuda a estos pacientes tendrá un beneficio en su mejora a largo plazo. Aquellos pacientes por poner ejemplos que recibieron atención por medio del ejercicio físico se veía una mejora a largo plazo.	
Conclusiones	<b>RAP1:</b> Creemos que se necesita para este tipo de pacientes mas atención y recursos para la mejora de su enfermedad	
Anexos	<b>RAP1:</b> Poco puedo aportar en este caso	
Otros comentarios		
RAP 1: Fundación Aladina		
RAP2: Asociación Española de Neuropsicología Clínica Infantil (ASENCI)		

## Revisiones representantes sociedades científicas (RSC)

Sección del informe	Comentarios	Respuestas autores
<p>Valoración global</p>	<p><b>RSC1:</b> -El documento presentado implica un excelente trabajo de revisión y recopilación de evidencias. Se recoge información relevante sobre las dificultades de los pacientes y el impacto sobre su entorno más inmediato, las familias. De igual manera se incorporan contenidos importantes relacionados con el ámbito educativo y su papel en el proceso evolutivo de estos niños. Igualmente, se revisa información de gran interés en cuanto a las necesidades de investigación y requerimientos de calidad para el futuro, que serán de ayuda en el diseño de nuevos proyectos de investigación en este ámbito y otros afines.</p> <p>-Sin embargo, la revisión afecta de forma específica a la rehabilitación neuropsicológica. En la actualidad se considera que la neurorrehabilitación abordada por un área específica de tratamiento, lejos de ser correcto un abordaje separado por disciplinas (fisioterapia, terapia ocupacional, logopedia, neuropsicología, medicina rehabilitadora, neurología, etc...) tiende a ser subóptimo, siendo el abordaje que muestra una mayor efectividad y eficiencia el que es realizado por equipos multidisciplinares (o, de acuerdo con la terminología usada más recientemente, abordajes transdisciplinares). Creo que sería necesaria la consideración de la efectividad de programas transdisciplinares, con un abordaje más completo e integral del paciente y su entorno.</p> <p>-Considero que sería adecuado una revisión de los términos empleados a lo largo del documento, no utilizando como sinónimos o términos intercambiables “rehabilitación neuropsicológica”, “entrenamiento cognitivo”, “entrenamiento neuropsicológico”, “rehabilitación cognitiva” o “estimulación”. Sugeriría el establecimiento de una definición operativa para cada uno de ellos y su utilización adecuada y consistente en el lugar apropiado.</p> <p>-En esta misma línea, entrenamiento cognitivo es tratado como sinónimo de estimulación cognitiva. Estos términos no responden completamente al título del documento, en el que se habla de Rehabilitación Neuropsicológica. Éste es un concepto más amplio en el que se incluye la estimulación cognitiva, pero posiblemente es sólo un pequeño porcentaje de las intervenciones que se realizan. Se dejan fuera otro tipo de intervenciones de carácter compensatorio y sustitutorio de mayor efectividad en la neurorrehabilitación. Siempre que se hace referencia a la estimulación cognitiva (o entrenamiento cognitivo) se está abordando una única herramienta terapéutica dentro de las disponibles en la rehabilitación neuropsicológica y, posiblemente, la menos efectiva.</p> <p>-Entiendo la rigurosidad en la aplicación de los criterios de búsqueda y el análisis de la evidencia disponible, pero existen evidencias de efectividad de la rehabilitación neuropsicológica en pacientes pediátricos con lesiones cerebrales adquiridas (TCE, ictus</p>	<p>- Se ha unificado la terminología en todo el informe, refiriéndose a rehabilitación neuropsicológica como intervención general y a entrenamiento cognitivo como uno de sus componentes (ejercicios para restaurar/mejorar las funciones cognitivas).</p> <p>- Se ha añadido una frase en la discusión con referencia a una revisión sistemática sobre rehabilitación neuropsicológica en niños con lesión cerebral adquirida (LCA),</p>

	<p>u otros) que completarían la evidencia disponible para este grupo clínico, inclinando la balanza hacia la recomendación de los tratamientos disponibles.</p> <p><b>RSC2:</b> Buena.</p> <p><b>RSC3:</b> Muy buen trabajo de revisión de la rehabilitación cognitiva en niños con cáncer pediátrico. Como neuropsicóloga infantil, experta en daño cerebral infantil, me preocupa que una de las recomendaciones finales sea que no se puede recomendar la rehabilitación cognitiva en niños. Actualmente existen unidades en España de rehabilitación neuropsicológica que intervienen en niños oncológicos.</p>	<p>pero se ha mantenido la recomendación, al considerar arriesgada una generalización directa de los resultados del conjunto de la población con LCA al conjunto de la población con cáncer.</p> <p>- La recomendación se basa en la baja certeza que ofrece la evidencia disponible sobre efectividad de los programas, restringida prácticamente al entrenamiento cognitivo, con el mismo programa en un tercio de los estudios. No es una recomendación vinculante y se refiere al estado de conocimiento actual, siendo susceptible de ser modificada en futuras actualizaciones del informe.</p>
Resúmenes	<p><b>RSC1:</b> -En el resumen en lenguaje no especializado (Pág 15) se indica la necesidad de evaluar las funciones neuropsicológicas para tomar medidas a tiempo en caso de detectar problemas. Estas medidas implicarían tratamiento farmacológico (que no es el objetivo de esta revisión) así como el “entrenamiento neurocognitivo”. Más allá del significado del término, esta afirmación, cierta, contrasta con la conclusión que se obtiene del presente trabajo, en el que no se recomienda que el sistema de salud aplique los tratamientos con mayor evidencia en la actualidad (pese a que ésta sea de baja calidad, etc.). ¿Qué se hará entonces con aquellos pacientes que presentando alteraciones cognitivas no sean derivados a los tratamientos disponibles en la actualidad?</p> <p>-En el mismo resumen se indica que “el entrenamiento neurocognitivo, que consiste en intervenir con diferentes ejercicios que estimulan la atención, la memoria, el lenguaje y otras funciones cognitivas”. Esta afirmación pone de manifiesto que se emplea el término “entrenamiento neurocognitivo” como sinónimo de “rehabilitación neuropsicológica”, algo que no es correcto.</p> <p>-En el último párrafo de la página 15 se indica que “Los resultados muestran que estos programas de rehabilitación podrían mejorar de forma significativa procesos cognitivos como la atención, la memoria inmediata y de trabajo, así como la velocidad de procesamiento, entre otras.” Pese a que, a continuación, se indica que los resultados se basan en pocos estudios con limitaciones, la mejor evidencia disponible en la actualidad indica que existe una mejoría. Este hecho contrasta con la recomendación de no aplicar</p>	<p>- La recomendación se basa en la baja certeza que ofrece la evidencia disponible sobre efectividad de los programas, restringida prácticamente al entrenamiento cognitivo, con el mismo programa en un tercio de los estudios. No es una recomendación vinculante y se refiere al estado de conocimiento actual, siendo susceptible de ser modificada en futuras actualizaciones del informe.</p> <p>- Se ha unificado la terminología en todo el informe, refiriéndose a rehabilitación neuropsicológica como intervención general y a entrenamiento cognitivo en el caso de ejercicios para estimular las funciones cognitivas.</p> <p>- Nos remitimos a la respuesta anterior sobre la recomendación.</p>

y financiar estos tratamientos, dejando a las familias y pacientes afectados sin un tratamiento que en esta misma guía se recogen como algo necesario (por ejemplo, págs 19, 30 y siguientes, entre otras).

-En los costes analizados se indica una estimación posiblemente adecuada por cada caso y una estimación global extrapolado a los casos aproximados existentes. Siendo correctos esos cálculos, no se considera el coste de no aplicar los tratamientos analizados en términos del abandono terapéutico al que son avocados estos pacientes y sus familias (con todos los efectos deletéreos que esto puede implicar).

-Algunas de estas cuestiones son igualmente aplicables al resumen ejecutivo.

-De un modo más específico para este resumen ejecutivo se puede señalar que se indica que “El entrenamiento neuropsicológico en tareas que estimulen los procesos cognitivos tiene como objetivo restaurar el correcto funcionamiento de dichos procesos o minimizar el deterioro producido”. Este enfoque se centra en la restauración de la función, dejando fuera todas las estrategias sustitutorias y compensatorias, de clara mayor efectividad en rehabilitación neuropsicológica. La restauración fue ya descrita por O. Zangwill en 1947 como uno de los posibles abordajes terapéuticos posibles tras el daño cerebral, que han de venir acompañados de un enfoque sustitutorio y compensatorio (dirigidos a minimizar el impacto de las dificultades no restaurables mediante diferentes estrategias. Se hace una referencia al enfoque compensatorio en la página 86). De este modo, conviene utilizar el término adecuado en cada caso. Si los trabajos revisados se ciñen a intervenciones de carácter restaurador se debe emplear este término (o incluso el término “estimulación cognitiva”). Si la intervención ha sido parcial y específica utilizando una única herramienta (estimulación cognitiva con un enfoque restaurador) no sería adecuado el uso de un término más amplio como es “rehabilitación neuropsicológica”.

-También en el resumen ejecutivo (apartado de Aspectos medioambientales, éticos, de pacientes, sociales, legales y organizacionales) se indican facilitadores de la aceptación y adherencia a los programas de entrenamiento, entre los que está compartir los resultados con los agentes implicados, la información personalizada clara y precisa, la actuación coordinada entre profesionales sanitarios, padres y profesores. Todos ellos forman parte del abordaje terapéutico adecuado en estos pacientes que, de no ser completos (lo que incluiría la rehabilitación neuropsicológica), serán subóptimos.

-En las conclusiones del resumen ejecutivo se recogen algunas evidencias de programas que tratan de suplir la auténtica rehabilitación neuropsicológica con programas computerizados de auto-aplicación, que no son más que un intento de abaratar los costes asociados a un programa completo con un sustituto incompleto. Algunos autores han señalado que la aplicación de programas dirigidos a la restauración de la función debe ir acompañada de la presencia de un profesional bien formado que aporte un feedback permanente sobre la actividad y los resultados, aplique técnicas de modificación de conducta se forma adecuada, e incorpore el entrenamiento en

- En relación a los costes relacionados con el abandono terapéutico, sería necesaria evidencia robusta sobre los efectos de la intervención sobre esta variable de abandono.

- En la sección de descripción de la tecnología, se incluye ahora la diferenciación entre rehabilitación neuropsicológica y entrenamiento cognitivo (componente de la primera), y se mencionan las intervenciones compensatorias como parte de la rehabilitación neuropsicológica.

- Se ha incluido la evidencia disponible, que en cuatro estudios se refiere al mismo programa auto-aplicado (en la discusión se ha añadido que había una primera sesión de entrenamiento con el profesional)

	<p>estrategias dirigidas a mejorar el rendimiento para cada uno de los componentes cognitivos alterados (Sohlberg, 2006).</p> <p><b>RSC3:</b> Creo que habría que unificar la terminología ( a lo largo del texto se habla de déficit neurocognitivo,entrenamiento neuropsicológico, entrenamiento neurocognitivo, rehabilitación neuropsicologica). En neuropsicología hablamos de entrenamiento cognitivo o rehabilitación cognitiva y de rehabilitación neuropsicológica. El termino neurocognitivo surge del DSM5, no utilizamos este termino. Continúa el comentario en el siguiente punto.</p>	<p>- Se ha unificado la terminología en todo el informe, refiriéndose a rehabilitación neuropsicológica como intervención general y a entrenamiento cognitivo en el caso de ejercicios para estimular las funciones cognitivas.</p>
Introducción	<p><b>RSC1:</b> -En la página 32 se recoge el marco regulatorio, así como la situación actual de la tecnología en el Sistema Nacional de Salud. Posiblemente existen más experiencias de las recogidas ahí aunque quizá no se disponga de publicaciones con resultados de la efectividad de las intervenciones. En el ámbito público existen experiencias del tratamiento de pacientes con lesiones cerebrales que pueden considerarse de referencia para el tratamiento neurorrehabilitador en edades pediátricas. Por ejemplo, se puede acudir a la actividad de la Unidad de Neuropsicología del Hospital Universitario Niño Jesús (Madrid)</p> <p><b>RSC3:</b> El proceso de rehabilitación neuropsicológica abarca cualquier estrategia de intervención que tenga como objetivo permitir a los niños, y a sus familiares, reducir los déficits cognitivos, conductuales y emocionales, manejar estas dificultades y reducir su impacto en la vida diaria (Prigatano G, 2007). Previo a diseñar un programa de rehabilitación neuropsicológica infantil es imprescindible realizar una evaluación neuropsicológica completa que evalúe el funcionamiento cognitivo. La rehabilitación neuropsicológica (Anderson, 2003,2019; Enseñat et al 2015) integra diferentes tipos de intervención. Abarca:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Entrenamiento cognitivo</b> (restauración de la función, trabajar las funciones cognitivas alteradas como pueden ser la atención, memoria, visuopercepcion, función ejecutiva.)</li> <li>- <b>Técnicas de compensación</b> (estrategias alternativas que ayudan al niño a compensar sus dificultades cognitivas. Esta orientada a mejorar la capacidad cognitiva y disminuir el impacto funcional del déficit cognitivo en la vida diaria del niño.</li> <li>- <b>Modificación del entorno</b> (hace referencia a los cambios que se realizan en el entorno del niño con el fin de reducir sus alteraciones funcionales)</li> <li>- <b>Intervención emocional y conductual</b> (neuropsicoterapia, modificación de conducta). Dentro de la rehabilitación neuropsicológica infantil se integra las intervenciones dirigidas a los problemas emocionales y conductuales que presentan.</li> <li>- <b>Intervención en la familia</b> (trabajar con las familias en el proceso de adaptación a las dificultades que presenta el niño)</li> <li>- <b>Intervención en la escuela</b></li> </ul> <p>Un aspecto relevante en la rehabilitación neuropsicológica infantil es la intervención mediante programas educativos dirigidos a la familia y escuela (Prigatano,2007)</p>	<p>- Se ha modificado el texto, incluyendo un estudio de la federación Española de daño Cerebral sobre los modelos de atención al daño cerebral en las distintas CCAA</p> <p>- Se ha incluido esta clasificación con las referencias correspondientes en la sección de descripción de la tecnología.</p>

	<p>El entrenamiento cognitivo es una parte de la rehabilitación neuropsicológica.</p> <p>Este modelo de intervención (rehabilitación neuropsicológica) en niños con cancer se esta realizando actualmente en algunos centros en España. Un ejemplo sería el Hospital de neurorehabilitacion Institut Guttmann en Barcelona.</p>	
Metodología		
Resultados	<p><b>RSC1:</b> -En el análisis de costes quizá se ha considerado la aplicación de rehabilitación neuropsicológica a todos los pacientes afectados por cáncer infantil. Si bien, el tratamiento sería aplicable sólo en aquellos casos en los que, tras una adecuada evaluación neuropsicológica, se objetive la existencia de dificultades o la desviación del desarrollo cognitivo con respecto al grupo de referencia. De este modo, y si he entendido bien el proceso de estimación de los costes, se ha sobreestimado el gasto asociado al haber asumido que todos los afectados por cáncer infantil serán también incorporados a un programa de rehabilitación neuropsicológica, algo que posiblemente no sea correcto ni necesario. Convendría revisar qué proporción de los afectados por cáncer infantil muestran alteraciones cognitivas y ajustar los costes a este dato.</p> <p>-En la página 98 se indica que en la revisión se han “encontrado evidencia de intervenciones de rehabilitación neuropsicológica que no se centraron en aspectos cognitivos...” que son revisados con mayor detalle en las páginas siguientes. Sería deseable que los resultados que estos estudios aportan fuesen también considerados en el momento de establecer las recomendaciones finales del presente informe.</p> <p>-En la página 100 se indica que “las intervenciones de rehabilitación se han desplazado progresivamente hacia el sistema educativo” algo que es bien conocido en el ámbito del daño cerebral adquirido en edad pediátrica. Esta delegación de funciones en el personal del sistema educativo hace que la labor rehabilitadora recaiga sobre personal e instituciones no preparadas para el diseño y aplicación de tratamientos que exigen un alto nivel de especialización y pericia. La recomendación de no incorporar la rehabilitación neuropsicológica dentro de la cartera de servicios del SNS, perpetúa este problema ya detectado en otras áreas, y limita las posibilidades rehabilitadoras de estos niños y niñas.</p>	<p>-Es cierto que se ha asumido toda la población afectada por cáncer infantil, pero no se dispone de información robusta sobre el número de pacientes que serían potenciales usuarios de la intervención.</p> <p>- Se trata de estudios cualitativos que profundizan en la experiencia de los menores y sus familiares respecto a diversas dimensiones de la rehabilitación neuropsicológica, pero no pueden considerarse evidencia de la efectividad de los programas de rehabilitación.</p>
Discusión	<p><b>RSC1:</b> - A lo largo del documento (por ejemplo, apartado IV.4.2.) se explicita la necesidad de las evaluaciones neuropsicológicas, de la incorporación a programas completos (no exclusivamente de estimulación cognitiva), así como la necesidad de un equipo multidisciplinar para la aplicación de los tratamientos. Se recoge también que las intervenciones deben ser personalizadas y considerar un enfoque rehabilitador extenso, incorporando a las familias a los programas de intervención. Se recogen de modo evidente las necesidades de intervención a múltiples niveles. Si bien, todas esta información parece no tener el peso suficiente para la recomendación final de la</p>	<p>- La recomendación se basa en la baja certeza que ofrece la evidencia disponible sobre efectividad, restringida prácticamente al entrenamiento cognitivo, con el mismo programa en un tercio de los estudios. Otros estudios incluidos son estudios cualitativos que profundizan en la experiencia de los menores y sus familiares respecto a</p>

	<p>aplicación de los tratamientos descritos. Existen una serie de evidencias centradas en 12 estudios (que han superado los criterios de selección) y en ellos parece basarse la conclusión final del informe. Si bien, a lo largo del documento se recogen otros resultados que no parecen ser considerados en la recomendación final.</p> <p>- La ausencia de evidencia no es evidencia de ausencia. Es decir, la ausencia de evidencias no implica que las intervenciones no sean efectivas más allá de lo que indican las puntuaciones seleccionadas de cada estudio como medidas de efectividad de la intervención. El acompañamiento a las familias, la asesoría y guía durante el proceso de enfermedad, el establecimiento de seguimientos a largo plazo, el entrenamiento en estrategias de afrontamiento, tanto al niño como a la familia, por señalar sólo algunas de las intervenciones posibles (que conforman un auténtico programa de rehabilitación neuropsicológica) son elementos que ofrecen un beneficio, mejorando no sólo el rendimiento cognitivo del paciente en algunos aspectos (con el impacto que esto puede tener sobre otros elementos cotidianos), sino también evitando efectos deletéreos no considerados en el documento actual (cambios en el estado de ánimo en el paciente y los familiares).</p> <p><b>RSC3:</b> La discusión se centra en la rehabilitación cognitiva (programas de intervención) no en la rehabilitación neuropsicológica. Hay que tener en cuenta que el objetivo de la rehabilitación neuropsicológica infantil no es la recuperación de las funciones cognitivas exclusivamente, sino contribuir a la mejora de la calidad de vida del niño, de su familia y de su entorno (Prigatano, 2007)</p>	<p>diversas dimensiones de la rehabilitación neuropsicológica, pero no pueden considerarse evidencia de la efectividad de los programas de rehabilitación. La recomendación no es vinculante y se refiere al estado de conocimiento actual, siendo susceptible de ser modificada en futuras actualizaciones del informe</p> <p>- Se ha aclarado a lo largo del informe que todos los estudios salvo uno evaluaron exclusivamente un programa de entrenamiento cognitivo (restaurador)</p>
Conclusiones	<p><b>RSC1:</b> -Los programas computerizados de auto-aplicación no son rehabilitación neuropsicológica. Precisamente han sido diseñados para suplir a la rehabilitación neuropsicológica, dado su bajo coste de implementación. Lamentablemente su efectividad (no sólo en el ámbito del cáncer infantil) es muy baja o nula. Si bien, no se puede extrapolar los resultados obtenidos mediante esos procedimientos a lo que implicaría una rehabilitación neuropsicológica completa.</p> <p>-Pese a la existencia de escasas evidencias sobre los programas de estimulación cognitiva (algo que es sólo un componente de la rehabilitación neuropsicológica), también se recogen en el documento múltiples publicaciones que señalan la relevancia de las intervenciones más globales que consideren a todos los implicados (paciente, familia, entorno, escuela). Sin embargo, este segundo grupo de elementos no parecen ser considerados con la misma relevancia que los primeros, inclinando las conclusiones hacia la no recomendación de la rehabilitación.</p> <p>-La situación actual lleva a las familias de los afectados al abandono por parte de las instituciones públicas, dejando como única alternativa, que éstas acudan a centros privados de tratamiento.</p> <p>-La consideración de todos los pacientes oncológicos para el cálculo de los costes asociados a la intervención posiblemente sobreestima el impacto presupuestario, ya que</p>	<p>- Ver respuesta de la sección anterior</p> <p>- Se trata de estudios cualitativos que profundizan en la experiencia de los menores y sus familiares respecto a diversas dimensiones de la rehabilitación neuropsicológica, pero no pueden considerarse evidencia de la efectividad de los programas de rehabilitación.</p> <p>- Es cierto que se ha asumido toda la población afectada por cáncer infantil, pero</p>

	<p>no todos requerirían el tratamiento. Sería necesario un reajuste de la estimación basándose en la proporción de pacientes que presentan alteraciones cognitivas o desviaciones en el desarrollo de acuerdo con el grupo de referencia.</p> <p><b>RSC3:</b> Otra vez aparecen diferentes tipos de terminología (entrenamiento neurocognitivo). Las conclusiones acaban diciendo que no es posible recomendar el” entrenamiento neuropsicológico (creo que quiere decir entrenamiento cognitivo) para la rehabilitación cognitiva. El cancer pediátrico puede provocar daño cerebral que es la causa de las alteraciones neuropsicológicas de estos niños. Es decir hablamos de daño cerebral adquirido en niños. Los programas de rehabilitación neuropsicológica utilizados en otras etiologías de daño cerebral infantil (Traumatismos craneoencefálicos, ictus) son las que se utilizan con niños con cáncer. Actualmente sabemos que la rehabilitación neuropsicológica infantil en el daño cerebral adquirido funciona. No debemos olvidar que el objetivo último de la rehabilitación neuropsicológica a largo plazo es contribuir a la mejora de la calidad del niño y de su familia.</p>	<p>no se dispone de información robusta sobre el número de pacientes que serían potenciales usuarios de la intervención. Se trata por tanto de un umbral máximo.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ver comentarios anteriores sobre la terminología.</li> </ul> <p>- Se ha añadido una frase en la discusión con referencia a una revisión sistemática sobre rehabilitación neuropsicológica en niños con lesión cerebral adquirida (LCA), pero se ha mantenido la recomendación, al considerar arriesgada una generalización directa de los resultados del conjunto de la población con LCA al conjunto de la población con cáncer.</p>
Anexos	<b>RSC3:</b> Muy bien hechos. Nada que comentar.	
Otros comentarios	<p><b>RSC1:</b> -El término “insulto cerebral” (pag 31) no es común en este ámbito y posiblemente es una traducción literal del término inglés. Recomendaría cambiarlo por “lesión cerebral”, “enfermedad cerebral”, o “daño cerebral”, mucho más frecuentes en el ámbito.</p> <p><b>RSC2:</b> Mi recomendación es incluir, mas allá de las revisiones sistemáticas realizadas, experiencia en la practica clínica y meta-analisis que matizan el “mensaje final” del documento. Al leer resúmenes y conclusiones finales, la impresión que me llevo del documento es que no es de utilidad la implementación de la RHB neurocognitiva en este tipo de pacientes (evidencia científica insuficiente) y que, en caso de una posible implementación, requeriría de un esfuerzo económico considerable por parte del sistema sanitario. Los resultados expuestos en los diferentes estudios, no reflejan la realidad en nuestra práctica clínica.</p> <p>Nuestra experiencia, a nivel local –SJD Pediatric Cancer Center Barcelona-, muestra a nivel clínico que los programas individualizados, multimodales e interdisciplinarios, muestran una mejoría en las actividades diarias de nuestros pacientes, mejorando calidad de vida y el rendimiento académico, entre otros. En la misma dirección apunta un meta-analisis publicado en 2022 por Fang He et al, donde se demuestra la mejoría de un grupo pediátrico afecto por cáncer posterior a una intervención neurocognitiva “ecologica”, con</p>	<p>- Término corregido</p> <p>- El informe se basa en los estudios publicados sobre efectividad de los programas, que son pocos y focalizados en entrenamiento cognitivo (con el mismo programa auto-aplicado en 4 estudios). El impacto presupuestario a 5 calculado no es elevado, incluyendo a todos los niños entre 0-14 años con cáncer (estimación de máximos).</p> <p>- Se ha revisado el meta-análisis de Fang He et al. (2022), publicado posteriormente a la</p>

	<p>mejorías en diferentes funciones cognitivas como memoria de trabajo, atención y funciones ejecutivas. En este contexto de “impresiones” discordantes entre la evidencia de la revisión realizada y la experiencia clínica y de otros meta-análisis, creo que sería importante una propuesta de creación de evidencia/experiencia a nivel nacional. Esto permitiría generar protocolos locales, guías de prácticas clínicas y unificación de variables analíticas, con la futura posibilidad de poder generar una evidencia científica de mayor solidez. De esta manera, a mi criterio, la justificación del esfuerzo económico podría tener mayor sentido.</p>	<p>fecha de búsqueda de este informe. Los meta-análisis realizados adolecen de un error metodológico fundamental que invalida sus resultados, que es realizar el meta-análisis con puntuaciones directas (en lugar de estandarizadas) con estudios que usaron pruebas distintas con diferentes escalas (además de otros errores como introducir el error típico en lugar de la desviación típica).</p>
<p>RSC1: Red Menni de Daño Cerebral  RSC2: Sociedad Española de Neurología Pediátrica (SENEP)  RSC3: Consejo General de la Psicología de España</p>		

