# APRENDIZAJE MUSICAL Y CANTO EN LA RECUPERACIÓN CEREBRAL: EFICACIA DE INTERVENCIONES BASADAS EN MÚSICA Y MEJORADAS ATENDIENDO A FACTORES SOCIOMOTIVACIONALES EN LA REHABILITACIÓN DE ICTUS

**Dr. Antoni Rodríguez Fornells**
Institut d'Investigació Biomèdica Hospital de Bellvitge - IDIBELL
**Dr. Josep Lluís Arcos Rosell**
Institut Investigació Intel·ligència Artificial - IIIA CSIC
**Dr. Teppo Särkämö**
Cognitive Brain Research Unit - University of Helsinki.

## 1. Resumen

El proyecto "Aprendizaje musical y canto en la recuperación cerebral: eficacia de intervenciones basadas en música y mejoradas atendiendo a factores sociomotivacionales en la rehabilitación del ictus" tiene como objetivo investigar la eficacia de tocar música y cantar en la recuperación motora y del lenguaje de pacientes con ictus en la fase crónica. Se diseñaron dos nuevos enfoques de intervención basada en la música, combinando sesiones individuales en el domicilio con sesiones grupales de formación musical. Ambas intervenciones enfatizan el papel de la motivación intrínseca y los factores sociales, elementos que optimizan la recuperación del accidente cerebrovascular.

El ictus es la principal causa de discapacidad adquirida a largo plazo en todo el mundo. La atención médica pública ofrece programas formales de rehabilitación durante los primeros seis meses posteriores al ictus, período durante el cual el cerebro muestra una mayor plasticidad. Sin embargo, la mayoría de los pacientes no logran una recuperación completa después de este período, y la escasez de recursos públicos de rehabilitación les impide continuar con la rehabilitación. El nuevo modelo de rehabilitación grupal y domiciliaria implementado en este proyecto proporciona una intervención más accesible y de fácil aplicación en comparación con la rehabilitación individual convencional dirigida por un terapeuta. Para evaluar la eficacia de las nuevas intervenciones basadas en música, tres grupos de investigación realizaron dos ensayos controlados aleatorizados (RCT, en inglés): **Estudio 1**, compuesto por el **Subproyecto 1** (dirigido por el Dr. Rodríguez-Fornells) y el **Subproyecto 3** (dirigido por el Dr. Arcos), y **Estudio 2**, compuesto por el **Subproyecto 2** (dirigido por el Dr. Särkämö).

El **Subproyecto 1** (Dr. Rodríguez-Fornells), el cual compartió tareas con el **Subproyecto 3** (Dr. Arcos), tuvo como objetivo explorar la eficacia del entrenamiento musical en la recuperación de la función motora de la extremidad superior en pacientes con ictus crónico. Para hacerlo, se implementó un RCT prospectivo, simple ciego, de dos grupos paralelos (n = 35). El protocolo de intervención basado en música se diseñó adaptando un programa de rehabilitación llamado terapia con soporte musical (MST) para uso domiciliario y añadiendo sesiones grupales de musicoterapia. La nueva versión del programa se denominó terapia con soporte musical enriquecida (eMST) y se incorporaron dos aspectos importantes a los beneficios previamente observados tras

la aplicación de MST: (i) mayor autonomía y comportamientos autorregulados a través de sesiones de autoentrenamiento en el domicilio, y (ii) mayor recompensa social y reintegración a la vida comunitaria a través de las sesiones guiadas de musicoterapia grupal. La intervención eMST consistió en un programa de rehabilitación de 10 semanas de 4 sesiones de una hora por semana (3 sesiones de autoentrenamiento y 1 sesión grupal). La intervención de control aplicada fue el Programa Suplementario Repetitivo Graduado de la Extremidad Superior (GRASP, en inglés), un programa de rehabilitación motora convencional y domiciliario para la extremidad superior, cuya eficacia fue previamente validada en pacientes con ictus crónico. Los pacientes fueron evaluados antes y después de completar la intervención, y 3 meses después de la intervención como seguimiento. El **resultado principal** fue la **función de la extremidad superior**. Los resultados motores secundarios se obtuvieron mediante la evaluación del déficit motor, la fuerza de agarre, los movimientos funcionales, la destreza, el desempeño motor en tareas cotidianas, funciones cognitivas, el bienestar emocional, la calidad de vida y comportamientos motivacionales. La evaluación inicial incluyó la evaluación de las habilidades de percepción musical, el hedonismo musical y el soporte social de los pacientes.

El **Subproyecto 3** fue responsable del desarrollo tecnológico de la aplicación (app) para realizar las sesiones de eMST en el domicilio. Con el objetivo de aumentar el compromiso y la motivación de los pacientes, la plataforma de inteligencia artificial (IA) incorporó los elementos siguientes: 1) monitoreo continuo de las actividades de los pacientes; 2) personalización y adaptación de ejercicios; 3) incorporación de estrategias de retroalimentación positiva y ludificación, y 4) empoderamiento de los pacientes para autorregular sus sesiones de entrenamiento. Se consideró la implementación de algoritmos de IA en la aplicación para apoyar a los terapeutas y aumentar la participación del paciente al personalizar las intervenciones según sus necesidades y preferencias.

El **Subproyecto 2** tuvo como objetivo explorar la efectividad de una nueva intervención de canto en la rehabilitación de la afasia de pacientes con ictus crónico. Los objetivos secundarios fueron explorar la preservación de las habilidades de canto y el aprendizaje musical en la afasia. Para ello se realizó un RCT cruzado (n = 60). Los pacientes fueron asignados al azar en dos grupos: el grupo AB recibió la intervención de canto durante el primer período de 4 meses y el grupo BA durante el segundo

período de 4 meses. La novedosa intervención de canto fue diseñada para pacientes afásicos y sus familiares, y combinó (i) una parte de entrenamiento grupal que involucró canto coral tradicional y entrenamiento del habla basado en el canto utilizando la terapia de entonación melódica (MIT, en inglés) adaptada para un entorno grupal, y (ii) un parte de autoaprendizaje del material de canto coral utilizando una tableta electrónica y un *software* especial en el domicilio. El *software* realizó análisis acústicos de la producción vocal, proporcionó comentarios en línea y realizó un seguimiento de la cantidad de entrenamiento en el hogar. La intervención consistió en un programa de rehabilitación de 16 semanas realizando 3 sesiones de autoentrenamiento por semana (30 min por sesión) y 1 sesión de entrenamiento grupal por semana (1,5 h por sesión). Los pacientes fueron evaluados al inicio del estudio, a los 4 meses y a los 9 meses. El **resultado primario** fue la **recuperación del lenguaje**. Los resultados secundarios fueron funciones cognitivas y auditivas, habilidades de canto, el estado de ánimo, la calidad de vida y las habilidades sociales. También se evaluó la **neuroplasticidad estructural y funcional** relacionada con el entrenamiento vocal-motor en una submuestra de 30 pacientes que se sometieron a imágenes de resonancia magnética estructural y funcional (s/fMRI) y mediciones de imágenes de tensor de difusión (DTI) en las tres evaluaciones.

## 2. Resultados

**Estudio 1**. Esta parte incluyó: (1) el desarrollo de una aplicación (app) para tabletas electrónicas para aplicar eMST, y (2) la evaluación de la efectividad de la intervención eMST en la mejora de las funciones motoras de la extremidad superior de pacientes con ictus crónico.

Desarrollo de una aplicación para eMST. El proceso de desarrollo de la app se llevó a cabo siguiendo tres pasos. Primero, la **investigación teórica** y la comprensión de los beneficios de diferentes intervenciones con música en la recuperación de la función motora de la extremidad superior, que se publicaron en una revisión (Grau-Sánchez *et al.*, Neuroscience & Behavioral Reviews 2020). Esto nos permitió desarrollar la app con una base sólida en neurociencia básica e investigación clínica previa. En segundo lugar, el **desarrollo tecnológico de la app**, en la que trabajaron juntos ingenieros informáticos y neurocientíficos para añadir a la plataforma de IA todos los elementos

necesarios para llevar a cabo las sesiones de autoentrenamiento de eMST en el domicilio (Sánchez-Pinsach *et al.*, Artificial Intelligence Research and Development 2019). Finalmente, la comprobación de la **usabilidad de la nueva app** y la **viabilidad de la intervención eMST** en un estudio piloto con cinco pacientes con ictus crónico (Segura *et al.*, Brain Injury 2021). En este estudio, los pacientes mejoraron clínicamente en la función motora de la extremidad superior en la mayoría de las pruebas motoras posteriores a la intervención. Además, en general, mostraron tocar más rápido en los ejercicios de evaluación del piano a lo largo de la intervención, de modo que se demostró una tendencia a alcanzar el rendimiento de los participantes de control, lo que significa una mejora en su función motora fina. Las características técnicas de la primera versión de la app se mejoraron a lo largo de la intervención en base a la opinión de los pacientes. Finalmente, la última versión de la app recibió altas puntuaciones de usabilidad después de la intervención. Esto nos permitió mejorar la usabilidad de la app antes de comprobar la efectividad de la intervención.

Evaluación de la eficacia de la eMST. Realizamos un **RCT** para comprobar la efectividad de la intervención eMST en la mejora de la función motora de la extremidad superior en pacientes con ictus crónico. La realización del RCT coincidió con la pandemia de coronavirus. Dos investigadores del **Estudio 1** (Dra. Grau-Sánchez) y del **Estudio 2** (Dr. Särkämo) participaron en una discusión virtual sobre los problemas que surgieron por la pandemia en la aplicación de protocolos de investigación musical y las posibles soluciones para superarlos (Papatzikis *et al.*, Frontiers in Psychology 2020). Para poder llevar a cabo el RCT en el contexto de pandemia, modificamos el protocolo de evaluación aplicando medidas preventivas y adaptando las sesiones grupales de musicoterapia a formato virtual (a través de Zoom). Antes de iniciar el RCT, se publicó el protocolo de la nueva intervención domiciliaria eMST (Grau-Sánchez *et al.*, BMC Neurology 2021) y se registró el ensayo clínico en ClinicalTrials.gov (número de identificación: NCT04507542). Debido a la situación de pandemia, el RCT aún está en curso para poder completar las evaluaciones de seguimiento. Por ello, los resultados presentados aquí son preliminares e incluyen 35 pacientes con ictus crónico que completaron la intervención (eMST o GRASP) y las evaluaciones de seguimiento. Se realizó una **caracterización de los participantes** considerando variables sociodemográficas y clínicas relevantes que desempeñan un papel en la recuperación del ictus: edad, etiología del ictus, ubicación de la lesión, tiempo transcurrido desde el ictus y nivel de deterioro motor. Los grupos no difirieron en ninguna variable

descriptiva, lo que permitió la generalización de los resultados a la población general de personas con ictus. En cuanto al **efecto del grupo de intervención** (eMST vs. GRASP), los resultados preliminares mostraron cambios clínicamente relevantes en la función motora del miembro superior en ambos grupos después de completar la intervención. Es importante destacar que el grupo eMST mejoró clínicamente igual o más que el grupo de control en los diferentes resultados motores. Esto significa que ***nuestro nuevo programa de rehabilitación con música puede ser tan eficaz como un programa de rehabilitación convencional previamente validado (GRASP) en la recuperación motora de la extremidad superior***. Más específicamente, solo el grupo eMST mejoró clínicamente al medir la función de la extremidad superior (resultado primario) después de la intervención, mientras que ambos grupos lo hicieron en la evaluación de seguimiento. En cuanto a los resultados motores secundarios: (i) ambos grupos mejoraron clínicamente en las pruebas motoras que evalúan el deterioro motor y el desempeño motor en tareas cotidianas, y (ii) el grupo de control mejoró clínicamente en destreza en ambas evaluaciones, mientras que el grupo eMST lo hizo solo en la evaluación de seguimiento.

**Estudio 2**. Esta parte incluyó: (1) la evaluación de la preservación de las habilidades de canto en la afasia, y (2) la evaluación de la efectividad de una nueva intervención de canto en la rehabilitación de la afasia para pacientes con ictus crónico.

<u>Preservación de la capacidad de producción de canto en la afasia</u>. Los datos de sMRI proporcionaron resultados convergentes que, en contraste con la producción espontánea del habla, que estaba vinculada a una gran red frontotemporoparietal izquierda, indicaron que ***la producción de canto espontáneo estaba vinculada a más regiones focales en el daño en las partes anterior y posterior del giro temporal medio y superior izquierdo***. Estos resultados fueron respaldados por los datos de referencia de DTI, que señalaron que la producción espontánea del habla se asoció con una mayor anisotropía cuantitativa (QA, que indica una mejor conectividad) tanto en vías dorsales [fascículo arqueado (AF)] como ventrales [fascículo frontooccipital inferior (IFOF)] del hemisferio izquierdo, mientras que la producción de canto espontáneo con mayor QA, solo en la vía ventral izquierda [IFOF y fascículo longitudinal inferior (ILF)]. Además, se realizó un análisis de subgrupos *post hoc* de pacientes con afasia grave que podían producir muy poca o nula habla espontánea. En este subgrupo, los pacientes con capacidad preservada para producir palabras a través

del canto tenían mayor QA en el ILF izquierdo, IFOF y AF posterior, así como en la parte posterior (*tapetum*) del cuerpo calloso (CC, que conecta el lóbulo temporal posterior izquierdo con el derecho), en comparación con aquellos pacientes que no podían producir palabras ni al hablar ni al cantar. Estos resultados brindan información crucial y muy novedosa sobre los correlatos estructurales del canto en la afasia crónica y podrían servir como biomarcadores para predecir la respuesta al tratamiento para la rehabilitación de la afasia basada en el canto.

Efectividad de la intervención del canto en la rehabilitación de la afasia. Los resultados conductuales del RCT demostraron que, en comparación con el cuidado estándar, ***la nueva intervención de canto mejoró la capacidad de comunicación y la interacción social*** percibida tanto por el paciente como por el cuidador, mejoró el rendimiento en la producción del habla receptiva, y redujo el estrés y la carga experimentados por los familiares. Los resultados longitudinales de DTI y sMRI mostraron que, en comparación con el cuidado estándar, la intervención de canto mejoró: (i) la **conectividad de la sustancia blanca estructural** en la FA izquierda, bilateralmente en el CC, el tracto frontal inclinado (FAT), el fascículo longitudinal superior (SLF) y el tracto corticostriatal, y (ii) el **volumen de materia gris en las regiones frontales relacionadas con el lenguaje,** incluida el área de Broca y la corteza premotora ventral (vPMC). Es importante destacar que los cambios de neuroplasticidad en el IFG izquierdo, AF y FAT se correlacionaron con una mejora longitudinal en el habla receptiva, lo que sugiere que estaban estrechamente relacionados con la eficacia clínica de la intervención. Estos resultados proporcionan evidencia nueva y pionera sobre la rehabilitación basada en el canto en cuanto a su eficacia en la afasia crónica, tanto en términos del funcionamiento comunicativo y social de los pacientes como del bienestar psicológico de sus cuidadores, y, además, dicha rehabilitación se sustenta en cambios de neuroplasticidad estructural en la red bilateral del lenguaje.

## 3. Relevancia y posibles implicaciones futuras

En el presente proyecto hemos seguido el marco para desarrollar y evaluar intervenciones complejas del Consejo de Investigación Médica (Reino Unido) con la finalidad de asegurar la transferibilidad de la eMST a la práctica clínica. En este

sentido, los siguientes aspectos del proyecto contribuyen a su potencial de transferibilidad:

- **Investigación previa y comprensión teórica de la intervención**. Tanto la intervención de entrenamiento musical como de canto se han desarrollado con una base sólida en investigación básica sobre neurociencia y música, e investigación clínica previa. Nuestros grupos de investigación llevan más de 15 años explorando la eficacia de la aplicación hospitalaria de intervenciones como MST y MIT con sesiones individuales y dirigidas por un terapeuta en la recuperación de la función motora y del lenguaje de pacientes con ictus. Los resultados positivos anteriores nos alentaron a mejorar las intervenciones en el presente proyecto para aumentar la efectividad y permitir una amplia implementación en entornos clínicos y comunitarios.
- **Pragmatismo**. Se realizaron dos RCTs pragmáticos para comprobar que la efectividad de eMST y MIT sigue siendo la misma cuando se implementan en circunstancias reales: los participantes representaban diferentes perfiles de antecedentes sociodemográficos y circunstancias clínicas, y la intervención se llevó a cabo en casa sin cambiar ningún otro aspecto de su rutina.

Teniendo en cuenta la alta prevalencia de ictus y la carga causada por el déficit motor en la extremidad superior y la afasia en los supervivientes, existe una necesidad urgente de aplicar tratamientos más efectivos y de amplia aplicación. La implementación de las nuevas intervenciones basadas en tocar instrumentos y cantar tiene implicaciones clínicas directas para los pacientes, los cuidadores y los profesionales de la salud:

- El **Estudio 1** demuestra la efectividad de aplicar eMST como una forma de telerehabilitación. Los pacientes tratados con eMST mejoraron la función motora de la extremidad superior afectada, lo que contribuye a aumentar el número de opciones de intervenciones basadas en la evidencia. Esto proporciona una **solución más rentable para que los servicios de rehabilitación** aborden las necesidades de los pacientes con ictus crónico brindándoles la oportunidad de continuar la rehabilitación en el domicilio, de modo que se evita regresar al hospital y se promueve la participación en la vida comunitaria. Es importante destacar que la nueva aplicación fue **codiseñada** con pacientes siguiendo los principios de **investigación e innovación responsable** y **ciencia ciudadana**, que promueven la inclusión de las personas afectadas como

**miembros activos en el proceso de investigación**. Además, la creación de la app para aplicar la intervención eMST como una forma de telerehabilitación permite la **valorización de los resultados de la investigación**. La nueva app tiene el potencial de convertirse en un dispositivo médico que podría ser de gran beneficio para la sociedad y la salud pública, lo cual es un indicador de la **transferibilidad** de nuestros resultados.

- El **Estudio 2** muestra la efectividad de aplicar una versión grupal y domiciliaria de la intervención MIT para mejorar la capacidad de comunicación, la interacción social y el bienestar del cuidador y del paciente. Los resultados **muestran la base neuronal estructural de la eficacia clínica del canto en la afasia**, lo que puede ayudar a orientar y desarrollar aún más la intervención del canto para optimizar su eficacia. El estudio también proporciona el **primer mapeo neuronal multimetodológico** subyacente al deterioro y la preservación de la capacidad de producción del canto espontáneo en la afasia. Los resultados sacan a la luz el **fenotipo clínico de la afasia**, que podría ampliar nuestra comprensión de un aspecto positivo (cantar) en esta condición debilitante.

- La mejora del estado general de salud y de la autonomía de los pacientes con ictus crónico tiene un efecto directo en el sistema de salud, ya que puede reducir la carga que pueden experimentar los familiares cercanos y los cuidadores formales e informales. Aunque este aspecto requiere más investigación, la reducción de la carga puede conducir a una mejor salud emocional y física y a aumentar la calidad de vida de los cuidadores.

## 4. Bibliografía científica generada

A partir de este proyecto se han publicado un total de 6 artículos: 1) un **estudio** de la plataforma de IA creada para realizar las sesiones de eMST en el hogar (Sánchez-Pinsach *et al.*, 2019; 2) un **estudio piloto** que presenta los resultados de viabilidad del eMST con el uso de la nueva app (Segura *et al.*, 2021); 3) un **estudio sobre el protocolo** de la eMST que presenta las bases teóricas y características de la intervención (Grau-Sánchez *et al.*, 2021); 4) un **estudio de neuroimagen** de la producción del habla y el canto en la afasia (Martínez-Molina *et al.*, 2022); 5) una **revisión** de los beneficios de las intervenciones con música en la recuperación de la función motora del miembro superior (Grau-Sánchez *et al.*, 2020), y 6) una **discusión virtual** sobre los problemas que surgieron por la pandemia de coronavirus en la aplicación de protocolos de investigación musical y las posibles soluciones (Papatzikis *et al.*, 2020). Además, 4 artículos de investigación originales están en preparación o se han enviado para su publicación.

**Martínez-Molina N,** Siponkoski S-T, Pitkäniemi A, Moisseinen N, Kuusela L, Pekkola J, Laitinen S, Särkämö E-R, Melkas S, Kleber B, Schlaug G, Sihvonen AJ, **Särkämö T.** *Neuroanatomical correlates of speech and singing production in chronic post-stroke aphasia*. Brain Communications. 2022. Doi: 10.1093. Q3 (Clinical Neurology). Número de citaciones: 0.

**Segura E, Grau-Sánchez J, Sánchez-Pinsach D, De la Cruz M, Arcos JL, Rodríguez-Fornells A.** *Designing an app for home-based enriched Music-supported Therapy in the rehabilitation of patients with chronic stroke: a Pilot and Feasibility Study*. Brain Injury. 2021. 35, 1585-1597. Q2 (Developmental and Educational Pyschology). Factor de impacto: 2,31. Número de citaciones: 3.

**Grau-Sánchez J**, **Segura E**, **Sánchez-Pinsach D,** Raghavan P, Münte TF, Palumbo AM, Turry A, Duarte E, **Särkämo T, Cerquides J, Arcos JL, Rodríguez-Fornells A.** *Enriched Music-supported Therapy for chronic stroke patients: a study protocol of a randomised controlled trial*. BMC Neurology. 2021. 21(1), 19. Q3 (120/204, Clinical Neurology). Factor de impacto: 2,36. Número de citaciones: 2.

**Grau-Sánchez J**, Münte TF, Altenmüller E, Duarte E, **Rodríguez-Fornells A.** *Potential benefits of music playing in stroke upper limb motor rehabilitation*. Neuroscience & Behavioral Reviews. 2020. 112:585-599. Q1 (3/53, Behavioral Sciences). Factor de impacto: 8,9. Número de citaciones: 31.

Papatzikis E, Zeba F, **Särkämö T,** Ramírez-Meléndez R, **Grau-Sánchez J,** Tervaniemi M, Loewy J. *Mitigating the Impact of the Novel Coronavirus Pandemic on Neuroscience and Music Research Protocols in Clinical Populations*. Frontiers in Psychology. 2020. 11:2160. doi: 10.3389/fpsyg.2020.02160. Q2 (45/138, Psychology, Multidisciplinary). Factor de impacto: 2,07. Número de citaciones: 4.

**Sánchez-Pinsach D,** Mülâyim MO, **Grau-Sánchez J, Segura E,** Juan-Corbella B, **Arcos JL,** Cerquides J, Messaggi-Sartor M, Duarte E, **Rodríguez-Fornells A.** *Design of an AI Platform to Support Home-Based Self-Training Music Interventions for Chronic Stroke Patients*. Artificial Intelligence Research and Development. 2019. Doi: 10.3233/FAIA190120. Número de citaciones: 3.