

Ana Callejo Pérez

Evaluación longitudinal de la
función cognitiva en pacientes
diagnosticados con cáncer de
mama y cáncer de colon precoz
tratados con quimioterapia (neo)
adyuvante

Director/es

Andrés Conejero, Raquel

<http://zaguan.unizar.es/collection/Tesis>

© Universidad de Zaragoza
Servicio de Publicaciones

ISSN 2254-7606



Universidad
Zaragoza

Tesis Doctoral

EVALUACIÓN LONGITUDINAL DE LA FUNCIÓN
COGNITIVA EN PACIENTES DIAGNOSTICADOS
CON CÁNCER DE MAMA Y CÁNCER DE COLON
PRECOZ TRATADOS CON QUIMIOTERAPIA (NEO)
ADYUVANTE

Autor

Ana Callejo Pérez

Director/es

Andrés Conejero, Raquel

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA
Escuela de Doctorado

Programa de Doctorado en Medicina

2022



Universidad
Zaragoza

Tesis Doctoral

EVALUACIÓN LONGITUDINAL DE LA FUNCIÓN
COGNITIVA EN PACIENTES DIAGNOTICADOS
CON CÁNCER DE MAMA Y CÁNCER DE COLON
PRECOZ TRATADOS CON QUIMIOTERAPIA
(NEO)ADYUVANTE

Autor

Ana Callejo Pérez

Director/es

Raquel Andrés Conejero

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR, PRESENTADA POR:

Ana Callejo Pérez



Universidad Zaragoza

Facultad Medicina

2022

Agradecimientos

Quisiera expresar mi más sincera gratitud a todos aquéllos que me han ayudado a desarrollar este proyecto y gracias a los que se ha podido llevar a cabo.

En primer lugar, a la directora principal Raquel Andrés por su incansable trabajo, perseverancia, su paciencia, su profesionalidad y energía, y haber querido ayudarme a iniciarme en el mundo de la investigación.

A la doctora y jefa de servicio de Oncología Médica del Hospital Clínico Lozano Blesa, Lola Isla, por ser un ejemplo de trabajo duro, honradez, justicia y enseñarme la profesionalidad diaria sintiendo además su apoyo en todo momento.

Al Dr Alfonso Yubero y la Dra Laura Murillo por la ayuda en los inicios de este trabajo y su disponibilidad para ello, y al resto de adjuntos de Oncología Médica durante mi residencia por su ayuda y complicidad para poder desarrollar el proyecto durante esos años, en especial al Dr Rodrigo Lastra por brindarme su amistad.

A mis compañeros de residencia, desde los “resis” mayores a los pequeños, porque mano a mano con ellos, en este trabajo queda impregnado ese espíritu de equipo y compañerismo que en muchas ocasiones permitieron seguir la realización de este trabajo.

A los excelentes compañeros de Psicología del hospital Clínico Lozano Blesa, Julio Arbej, Laura Otal, Paloma Gotor, Lola Berbiela, Sandra del Olmo y Carmen Aso, quienes desde el primer momento hicieron posible el desarrollo de este proyecto de la manera más desinteresada y altruista posible, y me han otorgado toda la ayuda necesaria durante todo el proceso.

A mis padres, Benjamín y Tere, por enseñarme la constancia y la honradez como guías de cualquier camino, mi familia, mi prima Ju, mis primos de Zaragoza y en especial a mi tía Ángeles, por su apoyo y soporte incondicional para todo.

A mis amigos, mis “fistras” y mis “santiagueros”, mis amigos de la residencia y de la facultad, por ser esa familia que se elige, una de las cosas de las que me siento más orgullosa en mi vida, y gracias a los cuales he tenido siempre ánimo de continuar con este proyecto.

A Alberto, por todo, por el camino, la comprensión, la complicidad, y la generosidad que demuestra día a día, pero fundamentalmente, por todo.

Especial mención quiero hacer de agradecimiento a los pacientes y sus familias, por su disposición y su altruismo en la participación del proyecto a pesar de las dificultades de un diagnóstico como el que tenían. Gracias de verdad.

Y por supuesto, a Pat. Por todo. Porque ha sido la pieza clave y fundamental para la realización del proyecto, pero mucho más importante, por caminar paralela conmigo en la vida y regalarme su amistad, en mayúsculas, lo cual me convierte en una afortunada increíble.

Gracias de corazón a todos

TABLA DE CONTENIDOS

- I. ABREVIATURAS
- II. ÍNDICE GENERAL
- III. PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

I. ABREVIATURAS

- ADN: ácido desoxirribonucleico
- APOA1: apolipoproteína A1
- *APOE*: apolipoproteína E
- *BDNF*: factor neurotrófico derivado del cerebro
- BHE: barrera hematoencefálica
- Ca²⁺: calcio
- CAPOX: régimen de capecitabina y oxaliplatino
- CAR-T cell therapy: células T con receptores quiméricos de antígenos
- CEICA: Comité Ético de la Comunidad de Aragón
- *COMT*: catecol-o-metiltransferasa
- COX-2 ó PTGS2: prostaglandina-endoperóxido sintasa 2
- CRCI: cancer related cognitive impairment
- DCIC: deterioro cognitivo inducido por cáncer
- DSM-V: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
- ECOG: Eastern Cooperative Oncology group
- EORTC-QLQ-C30: cuestionario C30 de la organización europea para la investigación y el tratamiento de la calidad de vida
- FACT: Functional Assessment of Cancer Therapy scale
- FACT – B: Functional Assessment of Cancer Therapy – Breast
- FACT – C: Functional Assessment of Cancer Therapy – Colorectal
- FACT-Cog: Functional Assessment of Cancer Therapy - Cognitive Function
- FAS: Fluencia Verbal Fonética
- FAST: FluenciAS verbal y fonetica Test
- FOLFOX: régimen de leucovorina cálcica (ácido folínico), fluorouracilo y oxaliplatino

- HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale
- HTA: hipertensión arterial
- HVLT-R: Hopkins Verbal Learning Test-Revised
- ICCTF: International Cognition and Cancer Task Force
- IL: interleuquina
- IPA: índice paquete año
- IQR: rango intercuartílico
- ITK: inhibidores tirosin quinasa
- m TOR: mammalian Target of Rapamycin
- MDR1: multidrug resistance
- MIR: médico interno residente
- NMDA: N-metil-D-aspartato
- PET: tomografía por emisión de positrones
- PGP: glucoproteína P
- PIEN: Memoria Visual Test De Barcelona
- PIR: psicólogo interno residente
- QT: quimioterapia
- RAVLT: Test De Aprendizaje Auditivo-Verbal De Rey
- RCI: reliable change index
- SD: desviación típica o estándar
- TFV: Test de Fluencia Verbal
- TMT: Trail Making Test
- TNF- α : factor de necrosis tumoral alfa
- TNRFII: receptores de las citoquinas II
- TNRFI: receptores de las citoquinas I
- TNM: Classification of Malignant Tumors
- WAIS-III: Wechsler Adult Intelligence Scale III

II. ÍNDICE GENERAL

1. INTRODUCCIÓN.....	15
1.1 Cáncer: situación actual y largos supervivientes.....	15
1.1.1 Epidemiología del cáncer de mama y cáncer de colon	15
1.1.2 Tratamiento del cáncer de mama y cáncer de colon en estadios precoces.....	15
1.1.3 Largos supervivientes.....	16
1.2 Definición de deterioro cognitivo inducido por quimioterapia.....	17
1.3 Características del deterioro cognitivo inducido por cáncer	18
1.3.1 Dominios cognitivos afectados	18
1.3.2 Intensidad de alteración neurocognitiva.....	18
1.3.3 Duración y reversibilidad	19
1.3.4 Influencia de características clínicas y sociodemográficas.....	20
1.4 Etiología y fisiopatología del deterioro cognitivo inducido por cáncer.....	22
1.4.1 Factores etiológicos y su fisiopatología.....	22
1.4.2 Biomarcadores periféricos	32
1.4.3 Estudios y cambios de neuroimagen	32
1.4.4 Interacción entre todos los factores y mecanismos etiológicos	33
1.5 Epidemiología y diagnóstico de DCIC	35
1.5.1 Incidencia y prevalencia	35
1.5.2 Detección del DCIC	36
1.6 Estrategias de manejo y tratamiento del DCIC	38
1.6.1 Intervenciones no farmacológicas.....	39
1.6.2 Intervenciones farmacológicas	40
1.7 Justificación.....	43
2 HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	46
2.1 Hipótesis principal.....	46
2.2 Objetivos secundarios	46
3 MATERIAL Y MÉTODOS.....	49
3.1 Material.....	49
3.1.1 Pacientes.....	49
3.1.2 Test neurocognitivos-instrumentos de medida.....	50
3.2 Métodos.....	58
3.2.1 Diseño	58
3.2.2 Variables identificadas para llevar a cabo el estudio.....	58
3.2.3 Protocolo de realización del estudio	63

3.2.4	Análisis estadístico	67
4	RESULTADOS	70
4.1	Selección de pacientes	70
4.2	Análisis estadístico descriptivo de la cohorte de estudio.....	73
4.2.1	Variables sociodemográficas	73
4.2.2	Variables clínicas generales	73
4.2.3	Variables relacionadas con el proceso oncológico.....	74
4.3	Análisis estadístico descriptivo de las funciones cognitivas de la cohorte de estudio en el momento basal (M=0)	78
4.4	Análisis estadístico descriptivo de las funciones cognitivas de la cohorte de estudio tras acabar el tratamiento de quimioterapia (M1)	88
4.5	Análisis estadístico descriptivo de las funciones cognitivas a los 6 meses tras fin del tratamiento de quimioterapia (M2) de la cohorte de estudio.....	97
4.6	Análisis exploratorios de los resultados obtenidos en los tres momentos de valoración.....	106
4.6.1	Análisis exploratorio de las medias obtenidas de cada prueba en cada momento de evaluación de toda la cohorte de estudio	106
4.6.2	Valoración de diferencias significativas de las medias obtenidas de toda la cohorte de estudio	119
4.6.3	Interpretación de los resultados de la cohorte global en los tres momentos evaluados	121
4.6.4	Análisis exploratorio por subgrupos en función del tipo de tumor primario	122
4.7	Deterioro cognitivo en los tres momentos de evaluación	125
4.8	Evolución dinámica de la función cognitiva.....	128
4.9	Factores clínicos y demográficos asociados con peor función cognitiva de manera basal	131
4.10	Correlaciones entre los test neurocognitivos que evalúan la misma área cognitiva.....	142
4.10.1	Memoria verbal y visual	143
4.10.2	Función ejecutiva y de velocidad del procesamiento	145
4.10.3	Atención y función psicomotora	147
5	DISCUSIÓN	150
6	CONCLUSIONES	161
7	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	164
8	CONSIDERACIONES ÉTICAS, LIMITACIONES DEL ESTUDIO Y FINANCIACIÓN	183
8.1	Consideraciones éticas.....	183
8.2	Limitaciones.....	184

8.3	Financiación	185
9	APÉNDICES Y ANEXOS	187
9.1	ANEXO I: consentimiento informado y hoja informativa para pacientes.....	187
9.2	ANEXO II: hoja recogida variables.....	190
9.3	ANEXO III: material suplementario de resultados de subanálisis exploratorios en función del tipo tumoral	192

III. PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Cáncer: situación actual y largos supervivientes

1.1.1 Epidemiología del cáncer de mama y cáncer de colon

El cáncer es una enfermedad que constituye una de las principales causas de morbi-mortalidad en el mundo, produciendo en 2020 un total de 19.292.789 nuevos casos, y causando casi 10 millones de muertes anuales en el mundo. La prevalencia prevista a 5 años se estima en torno a 50.550.287 de casos en el mundo y se prevé un aumento en el número de casos anuales continuo en los próximos años (1). El cáncer de mama y el cáncer de colon son dos de los tumores que más afectan a la población, más concretamente, el 11.7% de todos los cánceres diagnosticados son de mama y el 10% de origen colorrectal.

En España, en 2020, los cánceres más diagnosticados han sido los de colon y recto (con 44.231 nuevos casos), próstata (35.126) y en tercer lugar los de mama (32.953). La tendencia de las últimas décadas es un aumento continuo de número de casos absolutos anuales como consecuencia de múltiples factores, como el envejecimiento de la población, factores ambientales y de exposición a carcinógenos, y también por una mejoría de las técnicas y el cribaje de detección precoz. La prevalencia en España a 5 años se estima en casi 1 millón de pacientes con cáncer de los cuales un 16.8% serán cánceres de mama y un 13.7% de origen colorrectal (2).

A pesar de que el cáncer continúa constituyendo la segunda causa de mortalidad en España, la prevalencia de las enfermedades oncológicas se estima en aumento especialmente de algunos tipos tumorales, dada la mejoría de los tratamientos y de las técnicas diagnóstico-terapéuticas que conllevan un aumento de las tasas de supervivencia (2).

1.1.2 Tratamiento del cáncer de mama y cáncer de colon en estadios precoces

La mayoría de los diagnósticos de cáncer de mama y de cáncer de origen colorrectal se realizan en estadios tempranos, aproximadamente un 93-94 y 75% respectivamente (3,4).

El tratamiento del cáncer de mama en estadios precoces se basa en una estrategia multimodal de cirugía, hormonoterapia, radioterapia y quimioterapia dependiendo del estadio, la histología y las características moleculares del tumor. El beneficio de la administración de quimioterapia en términos de supervivencia está demostrado desde hace muchos años en pacientes con tumores grandes (>2cm), tipos histológicos agresivos (triples negativos o her2 positivos) o afectación axilar de entrada (mayor

estadiaje en el diagnóstico), y en estos casos se recomienda realizar quimioterapia de manera neoadyuvante directamente. En tumores más pequeños actualmente existe la indicación de realización de paneles genéticos donde se evalúan diferentes parámetros para obtener un beneficio potencial de la quimioterapia debido a un riesgo de recurrencia estimado moderado o alto. Por tanto, un elevado porcentaje de pacientes con cáncer de mama localizado acabarán recibiendo quimioterapia basada en taxanos y antraciclinas tanto neoadyuvante como adyuvante, como se recomienda en las principales guías nacionales e internacionales (5–7).

En el caso del cáncer de colon, el tratamiento de los tumores localizados se basa en una cirugía óptima y un tratamiento de adyuvancia con quimioterapia basada en oxaliplatino y fluoracilo en todos los estadios III, y en estadios II con factores de riesgo y estabilidad de microsatélites, siempre teniendo en cuenta las comorbilidades del paciente y los riesgos del tratamiento de quimioterapia (4). El beneficio en términos de aumentar la tasa de supervivencia libre de enfermedad añadiendo quimioterapia se demostró en tres ensayos clínicos fase tres donde se objetivó un aumento de supervivencia libre de enfermedad significativo añadiendo oxaliplatino al fluoracilo, con una disminución del riesgo de recidiva en torno al 20% aproximadamente (8–10).

Por tanto, un importante número de pacientes diagnosticados de cáncer de mama o cáncer de colon en estadios precoces, acabarán recibiendo los esquemas estándar de quimioterapia para su tumor como parte de la estrategia terapéutica antineoplásica, siendo estos pacientes los que tienen tasas de supervivencia muy elevadas y en un alto porcentaje sobrevivirán con las secuelas del cáncer y de su tratamiento.

1.1.3 Largos supervivientes

Durante los últimos años se ha experimentado un aumento de la supervivencia de los pacientes con cáncer de mama y cáncer de colon debido a varios factores que influyen en este incremento, como los avances en los tratamientos antineoplásicos, la mejoría de las técnicas diagnósticas, la disminución de la mortalidad y los programas de cribaje. El estadio del tumor en el diagnóstico está directamente relacionado con las tasas de supervivencia global y libre de progresión de los pacientes, y los programas de cribado de ambos tumores aumentan el número de diagnósticos en estadios más tempranos, incrementando así las tasas de supervivencia también. En consecuencia a todo ello, nos encontramos en la actualidad con un importante número de pacientes supervivientes a un proceso oncológico, que además tiende a incrementarse anualmente, y

que puede experimentar secuelas a corto y largo plazo de los tratamientos antitumorales recibidos (11).

Los cuidados y las necesidades de este grupo de pacientes son un tema de creciente preocupación e interés dado que, por un lado, a menudo las secuelas experimentadas producen alteraciones o problemas físicos, psicológicos y/o sociales, que impactan en la calidad de vida de los pacientes incluso llegando a limitar su funcionalidad diaria o su incorporación al mundo laboral; y por otro lado, es un grupo de pacientes con unos requerimientos específicos de seguimiento y manejo, por lo que se están realizando grandes esfuerzos para consensuarlo en diversas guías internacionales (12,13).

Uno de los síntomas más frecuentes y limitantes reportado como secuela del proceso oncológico, es el deterioro cognitivo inducido por el cáncer (DCIC). Dada la prevalencia anteriormente comentada del cáncer de mama y de colon, el DCIC, supone un problema actual y futuro de creciente preocupación por la comunidad científica, que afectará cada vez a un mayor número de personas. Por ello, el proyecto de investigación que llevamos a cabo se centra en el estudio de la evolución dinámica de la función cognitiva en pacientes con cáncer de mama y de colon que reciben quimioterapia.

1.2 Definición de deterioro cognitivo inducido por quimioterapia

Los pacientes diagnosticados con cáncer, tanto cerebral como neoplasias primarias fuera del sistema nervioso central, han reportado síntomas a nivel cognitivo desde hace muchos años, especialmente en relación a los tratamientos antineoplásicos recibidos, englobando todos ellos en un fenómeno denominado deterioro cognitivo inducido por cáncer/quimioterapia (DCIC) (Chemotherapy/Cancer-related Cognitive Impairment, CRCI, en sus siglas en inglés) (14,15).

Históricamente, la disfunción cognitiva que experimentaban los pacientes con cáncer, sobre todo mujeres con cáncer de mama, se asociaba a la quimioterapia y su potencial neurotoxicidad, acuñando el término 'chemobrain' o chemofog' para referirse a ello (16–19). A día de hoy, es conocido que es un fenómeno mucho más complejo y multifactorial, en el cual pueden influir tratamientos oncológicos como la cirugía, hormonoterapia o terapias biológicas (20–23), y que se ha demostrado su existencia también en pacientes oncológicos previo a recibir ningún tratamiento específico, hipotetizando su posible relación con el propio cáncer en sí (19,24).

El deterioro cognitivo inducido por cáncer es un concepto amplio que describe la disfunción o los cambios cognitivos, objetivos o subjetivos, principalmente a nivel de memoria, atención, función ejecutiva y/o velocidad del procesamiento, que experimentan los pacientes con cáncer durante el proceso oncológico. Se ha descrito en mayor medida al finalizar el tratamiento antitumoral, aunque puede presentarse después del diagnóstico de cáncer, y puede persistir durante años tras finalizar los tratamientos antitumorales. Normalmente la afectación cognitiva tiende a ser de intensidad leve o moderada (14,15).

A pesar de que el mayor número de publicaciones sobre el DCIC versan sobre el cáncer de mama, actualmente existe una creciente evidencia acerca de cambios cognitivos en pacientes con otros tumores sólidos como cáncer de colon, próstata, pulmón, ovario o testículo, y también en tumores hematológicos como linfomas y mielomas múltiples (25–30).

1.3 Características del deterioro cognitivo inducido por cáncer

1.3.1 Dominios cognitivos afectados

Los estudios publicados acerca del DCIC sugieren que las áreas cognitivas más afectadas suelen ser la memoria, específicamente de corto plazo y del trabajo, las funciones ejecutivas, sobre todo la velocidad de procesamiento, y también la atención (31–34). Así mismo, se ha descrito deterioro o alteración de la memoria visuoespacial y habilidades motoras (35). Los síntomas reportados por los pacientes son un abanico muy amplio que puede abarcar cualquier dominio cognitivo, pero de manera reiterada se reportan quejas acerca de la lentitud de procesamiento, dificultad de concentración y pérdida o dificultad de retención y memoria. No obstante, es importante destacar que potencialmente pueden verse afectadas la mayoría de las habilidades cognitivas, tanto de manera objetiva como subjetiva (28,36). Además, los cambios cognitivos en relación al proceso oncológico pueden variar entre individuos y modificarse a lo largo de las diferentes fases del proceso oncológico, constituyendo un proceso dinámico de diferente afectación cognitiva (37).

1.3.2 Intensidad de alteración neurocognitiva

En la mayoría de los casos, el déficit cognitivo presentado por los pacientes oncológicos es de intensidad leve-moderada. Lo más habitual es que el DCIC se presente en forma de cambios cognitivos sutiles, sobre todo comparándolo con los déficits cognitivos asociados a las enfermedades neurodegenerativas o neurológicas más frecuentes, como accidentes cerebro vasculares (19). Se ha relacionado la intensidad de la disfunción cognitiva con la dosis de los esquemas de quimioterapia, sugiriendo que en

pacientes que reciben tratamientos con mayor acúmulo de dosis, pueden experimentar cambios cognitivos de manera más intensa (38–40).

Aunque la intensidad del deterioro sea mayormente leve, puede impactar de manera muy significativa en los pacientes que se encuentran en los extremos de las habilidades cognitivas; aquellos pacientes de alto rendimiento en los que un leve deterioro puede influir en el uso habitual de sus habilidades cognitivas en el ámbito laboral o situaciones de alto rendimiento, y aquellos pacientes con una menor capacidad cognitiva basal, para los cuales sutiles disminuciones de las habilidades cognitivas pueden llegar a suponer una limitación en su funcionalidad diaria (olvidos, bradipsiquia, etc.).

Además, de manera general, el DCIC, a pesar de producir una afectación leve, puede tener importantes consecuencias en los largos supervivientes disminuyendo notablemente la calidad de vida y desarrollando problemas en las esferas sociales, laborales e incluso psicológicas del paciente (28).

1.3.3 Duración y reversibilidad

En cuanto a la cronología del DCIC, es conocido que el momento de presentación más frecuente es próximo al inicio y al fin de los tratamientos oncológicos, pero pueden existir síntomas desde el diagnóstico de cáncer en pacientes que no han recibido previamente ninguna terapia (15,19,41,42). Y, por otra parte, hay un subgrupo de pacientes que pueden experimentar síntomas relacionados con el DCIC incluso muchos años después de haber finalizado todas las terapias antineoplásicas (43,44), inclusive sin haberlo presentado en el momento de acabar la quimioterapia (un DCIC tardío) (37). La mayor parte de los pacientes que presentan DCIC, durante su evolución recuperan en mayor medida las capacidades cognitivas hasta niveles similares a su propio basal, sin embargo, existen publicaciones donde la reserva cognitiva puede permanecer dañada hasta más de una década después (45,46).

En resumen, los déficits cognitivos durante el proceso oncológico son reversibles en su mayor parte y en la mayoría de los pacientes (47,48). El daño cognitivo es mayor cuanto más cerca está del tratamiento oncológico, y suele ir mejorando gradualmente entre 1 y 2 años tras el tratamiento oncológico, siendo lo más habitual es que no sea sostenido durante el tiempo. No obstante, existe controversia en la literatura acerca de su completa reversibilidad con el tiempo, dado que hay publicaciones que reflejan persistencia de déficits cognitivos entre pacientes con cáncer comparados con grupos de control homogéneos sanos hasta incluso 20 años después del diagnóstico de cáncer (49,50).

1.3.4 Influencia de características clínicas y sociodemográficas

Desde hace algunos años, se están realizando grandes esfuerzos en estudiar los factores clínicos y sociodemográficos que pueden predisponer al desarrollo del DCIC (*figura 1*).

La edad es uno de los factores que más se ha relacionado con la probabilidad y la intensidad de presentar DCIC. En numerosos ensayos clínicos se ha demostrado una relación entre edad avanzada y mayor probabilidad de disfunción cognitiva en pacientes con cáncer de mama que reciben quimioterapia, y es uno de los factores de riesgo mejor establecidos (14,36,51–53). La edad de por sí, a menudo se correlaciona de manera directa con la fragilidad, reflejándose en una mayor vulnerabilidad neuronal a la potencial neurotoxicidad de la quimioterapia. Además, el envejecimiento suele asociar también la presencia de comorbilidades, disfunción cognitiva y deterioro funcional que impactan en el estado general del individuo. De hecho, en adultos mayores de 70 años se estima que un 14% presentan demencia y hasta un 22% deterioro cognitivo leve, y en adultos mayores de 65 años con cáncer, se estima una preexistencia de demencia en torno a un 3.8-7%. Por otro lado, el cáncer y los tratamientos neoplásicos pueden exacerbar patologías neurológicas subyacentes que no habían emergido clínicamente previamente. No obstante, hay que tener en cuenta que el envejecimiento es heterogéneo y en ocasiones sus efectos no se reflejan completamente en la edad cronológica, por tanto sería recomendable entender la edad como un factor de riesgo importante a tener en cuenta, pero no de manera aislada como factor numérico (15,36,53,54).

A día de hoy, no se ha demostrado una relación directa entre el cáncer o sus tratamientos y el riesgo de desarrollo de la enfermedad de Alzheimer, incluso al contrario, hay estudios que sugieren una disminución del riesgo de desarrollo de demencia o Alzheimer en supervivientes de cáncer (55). La reserva cognitiva y las comorbilidades son factores asociados a la edad y que también pueden influir en el deterioro cognitivo. La reserva cognitiva es la capacidad intelectual innata y desarrollada de cada individuo que determina la susceptibilidad individual de los cambios cognitivos en el tiempo (por edad, comorbilidades, agresiones neurológicas, etc.). Un individuo con una reserva cognitiva limitada puede ser más sensible a los daños cognitivos reflejándose en una pérdida de capacidades más significativa (51,53). Por otro lado, la existencia de comorbilidades que pueden afectar al parénquima cerebral como la vasculopatía por diabetes, la dislipemia con potencial daño vascular capilar, o la hipertensión, pueden conllevar un aumento de la vulnerabilidad del individuo antes las agresiones cognitivas o por agentes neurotóxicos (56,57).

Así mismo, el nivel educativo se ha asociado en diversos estudios de manera inversa con el riesgo de desarrollo DCIC concluyendo que aquellos pacientes con nivel educativo más bajo pueden tener mayor probabilidad de desarrollar dificultades cognitivas durante el proceso oncológico (37,58,59). Sin embargo, existen otras publicaciones donde no se ha podido establecer una relación clara entre el nivel educativo y una mayor disfunción cognitiva en pacientes con cáncer (60). Otra variable que se ha estudiado y parece que puede influir en la función cognitiva es la etnia (58). También hay evidencia de que los factores psicológicos como la ansiedad, la depresión, el estado emocional, incluso el distrés relacionado con la enfermedad oncológica y su proceso, pueden influir en la evolución de la función cognitiva y tener un papel en el desarrollo de DCIC (28,36,58). Numerosos estudios asocian estos factores al riesgo de presentar DCIC, pero sobre todo cuando las medidas cognitivas utilizadas son escalas de quejas subjetivas. En otras palabras, la presencia de factores psicológicos como depresión o ansiedad, presenta una alta correlación con las medidas cognitivas subjetivas percibidas de deterioro cognitivo y no siempre se refleja en los test neurocognitivos objetivos (28,61–63). De manera opuesta también se ha evaluado el DCIC como factor predictivo de alteraciones psicológicas y emocionales en los pacientes que lo experimentan, y deberían evaluarse siempre de manera paralela a la función cognitiva para descartar morbilidad psicológica puesto que la influencia puede ser bidireccional y síntomas de declive neurológico pueden esconder de manera subyacente trastornos afectivo-emocionales (64).

Por otro lado, se ha descrito incluso el síndrome de estrés postraumático como factor involucrado en el desarrollo de DCIC. Los pacientes que presentan síndrome de estrés postraumático tienen una mayor incidencia de DCIC que los pacientes que no lo presentan, pudiendo establecerse como un potencial factor de riesgo (65,66).

A mayores de todo lo anterior, factores modificables dependientes del paciente como una mala calidad del sueño, sensación de soledad, y elevados niveles de estrés, se relacionan con una percepción cognitiva peor por parte del paciente superviviente oncológico (67).

En resumen, se han descrito diversos factores clínicos y sociodemográficos relacionados y asociados a una predisposición en los pacientes que los presentan, a desarrollar DCIC. De alguna manera, su interrelación en ocasiones, como los factores psicológicos, puede ser bidireccional y es necesario tenerlos en cuenta cuando se valora la función cognitiva y evaluarlos como covariables en la medida de lo posible.

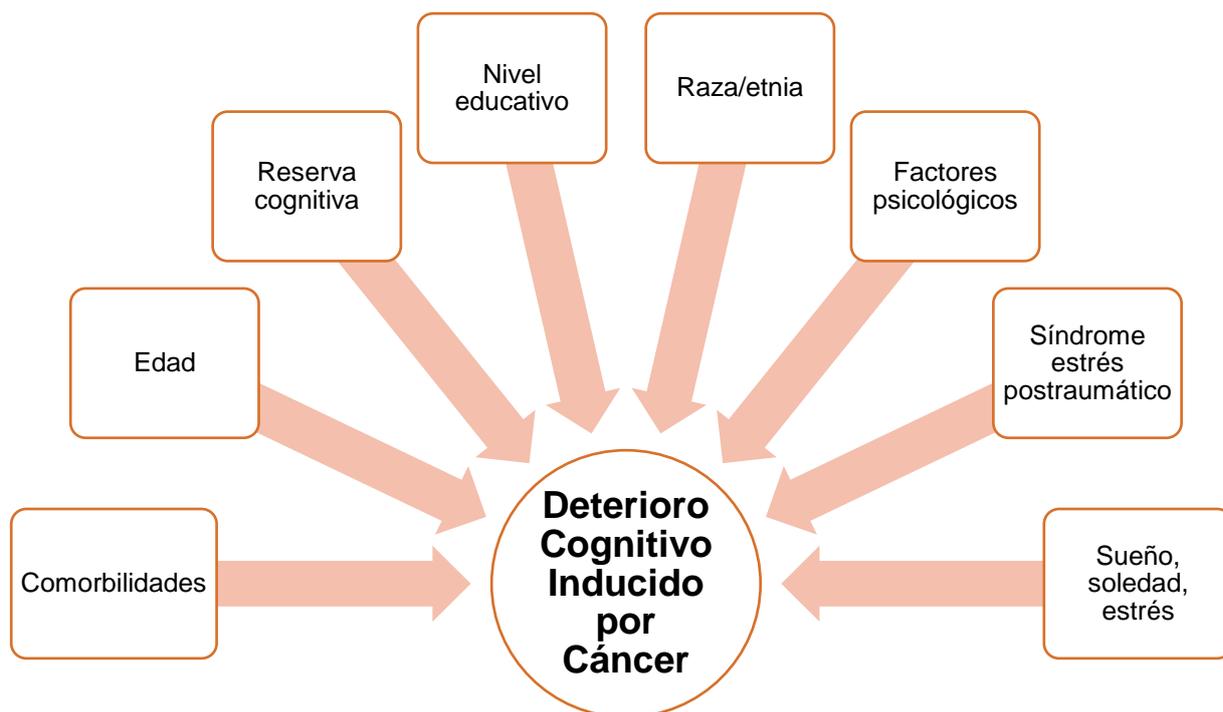


Figura 1. Factores de riesgo clínicos y sociodemográficos para el desarrollo de DCIC.

1.4 Etiología y fisiopatología del deterioro cognitivo inducido por cáncer

1.4.1 Factores etiológicos y su fisiopatología

La etiología del DCIC no está claramente definida y los mecanismos subyacentes de su causa no están bien establecidos a día de hoy. La mayor parte de estudios acerca del DCIC se han centrado en los cambios cognitivos producidos en relación a la quimioterapia, focalizando en ésta su principal causa etiológica, y se han realizado sobre todo en pacientes con cáncer de mama. Sin embargo, ya se ha demostrado una posible disfunción cognitiva previa al inicio de ningún tratamiento oncológico, y en pacientes diagnosticados de diferentes tipos de tumores sólidos y hematológicos, no sólo en cáncer de mama. Se ha demostrado también la influencia de la carga tumoral en su intensidad, es decir, parece que en pacientes con tumores más avanzados (con mayor estadiaje), el DCIC está presente en mayor severidad que en los pacientes con estadios precoces favoreciendo así la hipótesis de que el propio cáncer per se puede afectar nocivamente la función cognitiva (25,36,42,68).

Actualmente se considera que la disfunción cognitiva que pueden experimentar los pacientes durante un proceso oncológico es un fenómeno complejo, multifactorial y en el que intervienen probablemente diferentes factores interrelacionados entre sí.

A continuación, se detallan los principales mecanismos etiológicos, su fisiopatología y factores que pueden contribuir en el desarrollo de DCIC:

* Quimioterapia y su efecto en la función cognitiva

Numerosos estudios y metaanálisis han demostrado la asociación entre la administración de quimioterapia y el deterioro en la función cognitiva tanto de manera inmediata tras el tratamiento como a largo plazo, pudiendo persistir el daño neurológico 6 meses tras la finalización del tratamiento o incluso años después (60,69–71). Los estudios publicados muestran una mayor disfunción cognitiva entre los pacientes que reciben quimioterapia frente a controles sanos o intraindividualmente entre sujetos previo quimioterapia comparados consigo mismos después del tratamiento (27,72–74).

Se han descrito diversos mecanismos directos o indirectos y que operan de manera interrelacionada, mediante los cuales la quimioterapia puede producir daño neuronal y afectar por tanto a los procesos cognitivos (75):

○ Alteración de la barrera hematoencefálica (BHE)

Los agentes citostáticos pueden afectar la integridad de la BHE aumentando así su permeabilidad e incrementando en consecuencia la vulnerabilidad neuronal (76). La permeabilidad de la BHE se ha visto aumentada tras administración de irinotecan entre otros (77). Una disfunción de la BHE conlleva la potencial llegada al cerebro de agentes quimioterápicos como taxanos o fluoracilo en niveles que podrían dañar directamente el parénquima cerebral. Las especies reactivas de oxígeno que producen la mayor parte de quimioterápicos pueden aumentar la permeabilidad de la BHE mediante la producción de estrés oxidativo (78). Esta disfunción de la BHE permite la entrada al sistema nervioso central de toxinas periféricas y mediadores inflamatorios (como citoquinas). Las zonas con fuga de la BHE permiten a las citoquinas entrar mediante difusión pasiva o por endocitosis mediada por receptores y dificultan también su propia unión de la BHE. Una vez en el interior las citoquinas pueden producir una inflamación local en el cerebro y activación de las células glía (79).

Otra manera diferente en la que la BHE participa en el desarrollo de neurotoxicidad es mediante la expresión y funcionalidad de las proteínas transportadoras de sustancias que se encuentran en ella. Una de las proteínas transmembrana transportadora más importante es la glucoproteína P (Pgp), codificada por el gen *MDR1* (*multidrug resistance 1*). La Pgp se encarga de extraer sustancias y drogas tóxicas o potencialmente dañinas del cerebro hacia fuera, y la mayor parte de agentes quimioterápicos se metabolizan en metabolitos substratos de la Pgp. Por tanto, la funcionalidad y expresión de la Pgp en la membrana de la BHE determina los niveles de quimioterápicos que entran en el sistema nervioso central. Se han identificado diferentes polimorfismos del gen *MDR1* que pueden influir en la función de la Pgp, produciendo así una susceptibilidad individual en el nivel de fármaco que penetra a nivel cerebral. Uno de los polimorfismos estudiados es C3435T en el exón 26. Las personas con el alelo T tienen menores niveles de Pgp y por tanto una mayor concentración del fármaco en el interior de los órganos dado que disminuye su extracción (80,81).

- Neurotoxicidad directa y estrés oxidativo

Numerosos agentes quimioterápicos realizan su efecto antitumoral produciendo un daño en el ADN celular que lleva a la célula tumoral a la apoptosis. El nivel de citostático que se alcanza en el cerebro puede ser suficiente para producir directamente neurotoxicidad en forma de daño en el ADN de células neuronales o del sistema nervioso central y llevando a su apoptosis (81). Además, la quimioterapia se asocia a un aumento de radicales libres, una reducción de la capacidad antioxidante y a un aumento del hierro libre, conllevando todo ello un aumento del estrés oxidativo global. El estrés oxidativo produce roturas simples o de doble cadena en el ADN, y es una de las causas más frecuentes de daño en el material genético celular (82). El sistema nervioso central es especialmente vulnerable a los aumentos de estrés oxidativo por la propia elevada tasa de producción endógena y de especies reactivas de oxígeno con requerimientos elevados de oxigenación (83). Además del daño neurocognitivo mediante el incremento de apoptosis neuronal por lesiones en el ADN, la quimioterapia puede producir cambios en la morfología celular cerebral y una inhibición de la neurogénesis, sobre todo en el hipocampo (84,85).

A mayores, el estrés oxidativo y nitrosativo inducido por quimioterapia produce un daño mitocondrial en el parénquima cerebral que resulta en potencial muerte neuronal directa, una disminución de los niveles de moléculas antioxidantes y una alteración del metabolismo de la glucosa en el cerebro mediada por la inactivación del complejo I (86).

- Alteración de la longitud de los telómeros

En cada proceso de replicación del ADN se produce un acortamiento de los telómeros fisiológico mediante el cual se controla la senescencia celular y apoptosis, y está, por tanto, directamente relacionado con el proceso de envejecimiento natural. La tasa de acortamiento de los telómeros se ha asociado a enfermedades neurodegenerativas, muertes prematuras y al cáncer. La quimioterapia se ha relacionado con un acortamiento mayor de los telómeros en pacientes que la han recibido, pudiendo acelerar de alguna manera el envejecimiento de los sistemas biológicos, y alterando así la función cognitiva (87). Por otro lado, la longitud de los telómeros de las células mitóticas (como las glía por ejemplo) del sistema nervioso central, puede verse afectada por la administración de quimioterapia y afectar así los procesos cognitivos (81,88).

- Estado proinflamatorio

Las citocinas juegan un papel fundamental en el funcionamiento correcto del cerebro y los procesos cognitivos. La desregulación de la actividad de las citocinas se ha relacionado con trastornos neurodegenerativos. En estudios preclínicos y clínicos se ha demostrado que la IL6 (interleuquina 6), IL1, IL2, IL10 y el factor de necrosis tumoral α (TNF- α) influyen en los procesos cognitivos como la memoria (89,90). La quimioterapia se ha asociado a un aumento de los niveles de IL6, IL8 y IL10, concretamente tras administración de taxanos (91). Y en pacientes oncológicos con síntomas cognitivos a largo plazo tras recibir quimioterapia, se han encontrado niveles altos de ciertas citoquinas. Los cambios cognitivos asociados a la desregulación de las citoquinas pueden producirse por mecanismos directos (daño neuronal por exposición a citocinas que aumentan los niveles de estrés oxidativo y daño mitocondrial) e indirectos (déficits de micronutrientes por hiporexia o cambios en la regulación del

sueño) (92). El daño en el ADN que ocurre con el cáncer o sobre todo tras la administración de los fármacos quimioterápicos, puede desencadenar una respuesta inflamatoria con activación de células inmunes en el cerebro y un aumento de citocinas, que a su vez favorecen un aumento del estrés oxidativo que daña el ADN, produciendo un ciclo que retroalimenta un estado de pro inflamación que predispone a alteraciones cognitivas (76,81). Además, la elevación de los niveles de citoquinas inducido por quimioterapia, produce un estado continuo proinflamatorio en el parénquima, que a su vez dificulta la habilidad neuro regenerativa del cerebro, y favorece la alteración de la BHE y de los tejidos del sistema nervioso central. La propia alteración de la BHE permite la entrada de mayor concentración de citoquinas mediante el sistema nervioso periférico (93).

El sistema inmune se ve afectado por la quimioterapia no sólo por la desregulación de mediadores proteínicos como las citoquinas, sino también por la alteración de la función de las propias células inmunes como las microglía en el sistema nervioso central. El acúmulo de especies reactivas de oxígeno, el aumento de citoquinas como IL-1 β y sustancias de desecho como óxido nítrico, producido por la quimioterapia, resultan en una hiperactivación de las microglía conformando su fenotipo activo profagocítico. En esta conformación liberan factores citotóxicos como prostaglandinas, citoquinas y TNF- α con el objetivo de ayudar a la restauración de la homeostasis pero produciendo una neuroinflamación que puede ser prolongada permitiendo así un estado de neurodegeneración en consecuencia (94). También existe una disregulación glial no sólo de las microglía, también de los oligodendrocitos y astrocitos. Se ha descrito una activación continuada de las microglía tras administración de metotrexato que conlleva una activación de los astrocitos, y todo ello dificulta una correcta diferenciación de las células precursoras de los oligodendrocitos que deriva en un déficit de la mielinización (95).

Por último, otro mecanismo descrito que apoya el desarrollo de un estado proinflamatorio tras la quimioterapia es en el que interviene la Apolipoproteína A1 (ApoA1). ApoA1 forma parte del complejo de lipoproteína que se encarga de transportar el colesterol; pero además entre sus funciones, destacan la regulación de la producción TNF- α e IL-1 β inhibiendo interacciones entre células del sistema inmune. En enfermedades neurodegenerativas se han encontrado niveles

de ApoA1 bajos u oxidados. La doxorubicina produce oxidación de ApoA1 induciendo dislipidemia y aumentando los niveles de TNF- α y estrés oxidativo en el plasma; y al mismo tiempo, la ApoA1 oxidada pierde su capacidad para inhibir la producción de TNF- α . Este aumento de moléculas proinflamatorias en la periferia se transportan y se refleja en el sistema nervioso central (76,96).

- Alteración del metabolismo cerebral

La quimioterapia produce un descenso en el metabolismo de la glucosa en la sustancia blanca y sustancia gris del cerebro, con afectación de áreas que median en la plasticidad cerebral y en el funcionamiento fisiológico normal neuronal (97).

También se ha visto que diversos fármacos quimioterápicos (como la doxorubicina entre otros) aumentan la actividad de la transglutaminasa 2 pudiendo participar en problemas cognitivos sobre todo de memoria.

La transglutaminasa 2 es un miembro de la familia de enzimas transglutaminasas que se encargan de catalizar Ca^{2+} originado en procesos metabólicos de las proteínas, y su aumento de actividad en el cerebro puede producir problemas de memoria, y además está implicado en el progreso de enfermedades degenerativas (98).

- Cambios hormonales

Los niveles hormonales de estrógenos, progesterona y testosterona están implicados en funciones neuroprotectoras, neurotróficas y de efectos antioxidantes, y, además, de manera fisiológica, están implicadas en procesos cognitivos como la memoria y la función ejecutiva. Los receptores de los estrógenos se encuentran en numerosas áreas del cerebro implicadas en procesos cognitivos como el hipocampo, la corteza prefrontal y la amígdala y por tanto posiblemente tengan un rol fundamental en la plasticidad sináptica y el desarrollo de los procesos cognitivos (99). Niveles bajos de estas hormonas o su reducción fisiológica con la edad, están asociados a efectos deletéreos en la cognición. También los estrógenos juegan un papel en el mantenimiento de la longitud de los telómeros que termina influyendo en el sistema colinérgico cerebral, mediante lo cual puede afectar la función cognitiva. Tanto la quimioterapia como la hormonoterapia

pueden inhibir o reducir los niveles de estas hormonal favoreciendo el desarrollo de síntomas cognitivos (76,98).

- Alteración de la función mitocondrial

Las mitocondrias neuronales intervienen de manera crucial en procesos metabólicos intracelulares, transmisión sináptica y producción de energía intracelular. La disfunción mitocondrial se ha relacionado con enfermedades neurodegenerativas y con el envejecimiento fisiológico. Tras la administración de ciclofosfamida, doxorubicina o cisplatino se ha descrito un daño mitocondrial mediante un aumento de estrés oxidativo y de TNF- α , que resultan en una alteración de la función mitocondrial y por tanto de deterioro cognitivo (100,101).

- Alteración de la plasticidad neuronal

Los procesos cognitivos ocurren y evolucionan gracias a los cambios en las estructuras sinápticas de ciertas partes del cerebro (sobre todo del hipocampo), que es lo que se conoce como plasticidad sináptica o neuronal. Los tratamientos quimioterápicos pueden interferir en los cambios sinápticos dificultando los cambios necesarios para la memoria, función ejecutiva y aprendizaje (98) sobre todo mediante la activación continua de las células del sistema inmune en el sistema nervioso central, concretamente las microglía (102).

- * Otros tratamientos antineoplásicos y su efecto en la función cognitiva

Frecuentemente en el tratamiento del cáncer, es necesario la utilización de un arsenal terapéutico que incluye diferentes tipos de estrategias además de la quimioterapia, como la radioterapia, terapias biológicas, la inmunoterapia u hormonoterapia. Todas estas terapias se han descrito como potenciales inductores o contribuyentes en el desarrollo de DCIC.

- Radioterapia

Es bien conocido que la irradiación del cerebro bien sea por tumores primarios, metástasis o profiláctica, puede producir neurotoxicidad y deterioro cognitivo. Se hipotetizan varios mecanismos mediante los cuales la radioterapia puede afectar

a los procesos cognitivos en función de la temporalidad. De manera aguda, se han descrito los siguientes: continua activación del sistema inmune que conlleva a un incremento del estrés oxidativo local crónico y daño neuronal, alteración de la barrera hematoencefálica, daño vascular con isquemia y alteración de los neurotransmisores y de las neuro sinapsis. Entre los procesos de neurotoxicidad tardía se han descrito: desmielinización tardía, radionecrosis, deterioro de la sustancia blanca central y cambios en el microambiente cerebral con alteración en los infiltrados inmunes (36,103,104).

○ Hormonoterapia

Los estrógenos y hormonas derivadas son fundamentales en la homeostasis necesaria para llevar a cabo los procesos cognitivos, la neuroprotección y la plasticidad neuronal. Además, en las partes del cerebro implicadas en el aprendizaje y memoria como el hipocampo y la corteza prefrontal, se han encontrado receptores estrogénicos. Los tratamientos con terapia hormonal pueden desequilibrar dicha homeostasis y participar en el DCIC (105).

En las pacientes con cáncer de mama tratadas con inhibidores de la aromatasa se han publicado estudios en los que, comparadas con controles sanos, presentaban peores datos en procesos cognitivos como aprendizaje y memoria (106,107). No obstante, a pesar de que las dificultades subjetivas también son mayores en mujeres tratadas con hormonoterapia frente a controles sanos, hay publicaciones en las que no se encuentra efecto detrimental de las hormonas a largo plazo, por encima de 6 años (108).

En pacientes varones con cáncer de próstata que reciben terapias de deprivación androgénica, también se ha descrito un empeoramiento en la función cognitiva en los pacientes que reciben hormonoterapia frente a controles sanos (109,110).

○ Terapias biológicas

A pesar de que es un campo de reciente investigación y no hay muchos datos a largo plazo, sí que existen publicaciones que sugieren un deterioro de la función cognitiva en pacientes tratados con inhibidores tirosin quinasa (ITK) como sorafenib y sunitinib, también con tratamientos con antiangiogénicos como anticuerpos monoclonales e inhibidores de mTOR, en el contexto de enfermedad oncológica avanzada (111–113). Se

ha reportado un empeoramiento de la memoria, aprendizaje y función ejecutiva de los pacientes en tratamiento frente a controles sanos. Los mecanismos fisiopatológicos del daño cognitivo no están del todo esclarecidos, y se fundamentan en hipótesis, como una alteración de la plasticidad neuronal sináptica con la inhibición del factor de crecimiento endotelial.

○ Inmunoterapia

La inmunoterapia se ha desarrollado de manera espectacular en los últimos años como elemento crucial en el tratamiento oncológico con la aprobación de diferentes tipos de fármacos como células T con receptores quiméricos de antígenos (CAR-T cell therapy) o los inhibidores del punto de control, en distintos tipos tumorales e indicaciones, tanto enfermedad avanzada como tumores precoces.

Potenciales toxicidades a nivel neurológico se han descrito con este tipo de fármacos, tanto encefalitis inmunomediadas como síndrome de liberación de citoquinas caracterizados por alteraciones neurológicas y, en consecuencia, cognitivas. Hasta la fecha, no existen estudios clínicos que analicen la potencial influencia de la inmunoterapia actual en el desarrollo de DCIC, y escasas publicaciones acerca de las vías fisiopatológicas que podrían influir en la función cognitiva en pacientes tratados con estos fármacos, que fundamentalmente versan acerca de una sobre activación de células del sistema inmune (especialmente las microglía) tras recibir inmunoterapia, y una alteración de moléculas proinflamatorias como citoquinas que podría participar en el DCIC (114).

Los tratamientos más clásicos de la inmunoterapia como la interleucina-2 o el interferón- α , se han asociado a síntomas como la depresión, la debilidad y el deterioro cognitivo como posibles efectos secundarios (115).

* Factores relacionados con el propio cáncer

A lo largo de los últimos años, se han publicado diversos estudios que demuestran la presencia de DCIC en pacientes oncológicos previo a ninguna terapia, frente a controles sanos o medidas estándares de la población homóloga, estableciendo así el racional de que, el propio cáncer en sí puede contribuir a una disfunción cognitiva (25,57,116).

Por un lado, las alteraciones genéticas en las vías de reparación del ADN producen un aumento del riesgo de desarrollo de cáncer por una acumulación de mutaciones y defectos genéticos, pero también, este

daño en el material genético junto con el daño oxidativo de los procesos de envejecimiento fisiológicos se asocia a procesos neurodegenerativos y deterioro cognitivo. Por tanto, los pacientes portadores de déficits genéticos en las vías de reparación del ADN tienen mayor riesgo de desarrollar una enfermedad oncológica, y también, trastornos neurodegenerativos con alteraciones cognitivas, teniendo así mayor susceptibilidad de base para presentar DCIC (76,117).

Por otro lado, el tumor y el microambiente tumoral inducen cambios inmunológicos tanto en la periferia como en el sistema nervioso central mediante el aumento de citoquinas proinflamatorias, factores de señalización de cascadas proinflamatorias, y cambios en la expresión génica derivados del tumor que favorecen un estado neuroinflamatorio (disminuyendo la tasa de neurogénesis, reduciendo los niveles del factor neurotrófico cerebral y de COX-2) asociado a cambios en la función cognitiva (63). La presencia del tumor puede alterar el infiltrado cerebral de células del sistema inmune interfiriendo en procesos cognitivos y de comportamiento (118).

Por último, de la misma manera, los exosomas liberados por las células tumorales pueden contribuir a interferir en los procesos cognitivos mediante la alteración de cascadas de señalización intracelular y desregulación del sistema inmune (119).

* Factores genéticos (potenciales factores de riesgo o protectores)

Se han descrito genes relacionados con la vulnerabilidad y predisposición para desarrollar DCIC, como el gen de la apolipoproteína E (*APOE*), catecolometiltransferasa (*COMT*) y el gen del factor neurotrófico derivado del cerebro (*BDNF*).

APOE transcribe un complejo de glicoproteínas cuya función interviene en la reparación neuronal tras lesiones y en la plasticidad neuronal. Los portadores del polimorfismo con un alelo $\epsilon 4$ del gen *APOE* están predispuestos a una mayor vulnerabilidad cognitiva y mayor riesgo de desarrollo DCIC (52). De manera opuesta, recientemente se ha publicado un estudio donde describe que las pacientes con cáncer de mama portadoras del polimorfismo $\epsilon 2$ tienen menos riesgo de deterioro cognitivo tras quimioterapia (120).

COMT interviene en el metabolismo de las catecolaminas, controlando así los niveles de dopamina en el córtex prefrontal. Los pacientes que son homocigotos para el polimorfismo con el alelo Val, tienen menos cantidad de dopamina en el córtex frontal y obtienen peores resultados en los test neurocognitivos que los pacientes homocigotos para Met (121).

De manera contraria, los individuos portadores del polimorfismo Val66Met del gen *BDNF* presentan menor riesgo de desarrollo de DCIC, estableciéndose así, como posible factor genético protector (122).

De alguna manera existe una interacción entre los factores etiológicos desencadenantes y los factores predisponentes propios del paciente para el desarrollo de DCIC, contribuyendo a una cascada de daño al sistema nervioso central y en consecuencia a sus funciones cognitivas.

1.4.2 Biomarcadores periféricos

En la búsqueda por identificar factores periféricos relacionados con mayor riesgo de disfunción cognitiva en pacientes con cáncer que reciben tratamiento oncológico, se han establecido asociaciones entre marcadores inflamatorios en suero y DCIC. Los biomarcadores más estudiados son moléculas proinflamatorias como TNF- α , IL-6, y los receptores de las citoquinas s TNRFII y s TNRFI. Niveles elevados de dichas moléculas se han asociado a peores resultados en test neurocognitivos y a un aumento de dificultades subjetivas cognitivas reportadas por los pacientes (85,123). Otras moléculas como la cadena ligera del neurofilamento (que es un marcador de daño axonal) y el factor neurotrófico derivado del cerebro medidos en sangre, se han descrito más elevadas en pacientes que han recibido quimioterapia y tienen peor función cognitiva que en controles sanos o sin quimioterapia (124).

Otros biomarcadores estudiados son los marcadores neurodegenerativos periféricos amiloide β y tau, cuyos niveles en sangre se han relacionado con los niveles de interleucinas y los síntomas de disfunción cognitiva (125).

Por otro lado, también, los niveles alterados de cortisol en plasma, se han relacionado con una alteración en las funciones cognitivas evaluadas en pacientes con cáncer.

1.4.3 Estudios y cambios de neuroimagen

En los últimos años, se ha incluido la neuroimagen como otra manera de investigación de los diferentes cambios cognitivos experimentados por los pacientes durante el proceso oncológico, que puede ayudar a identificarlos de manera objetiva.

A nivel de neuroimagen, se han reportado alteraciones relacionadas con la administración de quimioterapia y el desarrollo de deterioro cognitivo

mediante distintas técnicas, como resonancia magnética estructural y funcional, proyección de imagen del tensor de la difusión, resonancia magnética espectroscópica o PET (tomografía por emisión de positrones).

Entre las características descritas destaca la reducción del volumen y la densidad de la materia gris en pacientes oncológicos respecto a grupos control. Las reducciones en la densidad pueden ocurrir en cualquier localización, pero se han descrito especialmente en la zona prefrontal en pacientes tratados con quimioterapia y con DCIC.

Otro hallazgo recurrente en estos estudios es la disminución de la materia blanca o cambios en su microestructura, así como alteraciones en su red de conectividad neuronal (126,127).

Estos estudios correlacionan de manera más directa los cambios en la neuroimagen con la detección objetiva de empeoramiento de la función cognitiva (128).

No sólo se han descrito cambios morfológicos a nivel cerebral, los cambios en la conectividad funcional cerebelo-cortical también se han evaluado como marcador de sutiles alteraciones cognitivas en pacientes con cáncer de mama que reportan síntomas cognitivos subjetivos (129). Se ha visto la existencia de una hiperactivación e hiperconectividad funcional de regiones cerebrales tras los tratamientos oncológicos, que se interpreta como un mecanismo compensatorio del daño neuronal (130). Otros estudios que versan sobre el análisis de la red de conectividad neuronal sugiere que las alteraciones globales y locales de las conexiones funcionales cerebrales pueden indicar disfunción cognitiva (131).

A mayores de una medida para evaluar la neurotoxicidad cognitiva del cáncer y los tratamientos antineoplásicos, la neuroimagen proporciona una posible manera de identificar a los pacientes de mayor riesgo de desarrollo de DCIC, como por ejemplo los que parten de unas características de conexiones cerebrales subóptimas basalmente, o con una estructura neuroanatómica más deficiente (14). De la misma manera, la anisotropía fraccional baja refleja una menor reserva de materia blanca y se ha establecido como un posible factor de riesgo basal para el desarrollo de DCIC (132).

1.4.4 Interacción entre todos los factores y mecanismos etiológicos

El DCIC es un término que pretende definir un concepto amplio acerca de todos los cambios neurocognitivos que pueden presentar los pacientes oncológicos durante la evolución de su enfermedad y los años posteriores.

INTRODUCCIÓN

Y en estos cambios cognitivos que acontecen durante el proceso oncológico influyen variables:

- Propias del paciente:
 - Modulables o modificables con el tiempo: sociodemográficas y clínicas (edad, comorbilidades, factores psicológicos, etc.)
 - Genéticas y moleculares
- Propias del tumor: estado proinflamatorio del cáncer en sí, estadiaje-volumen tumoral, quimioterapia y tratamientos antineoplásicos recibidos.

Todas estas variables tienen un impacto en el organismo produciendo cambios fisiológicos a nivel periférico y anatómicos en términos de neuroimagen para finalmente traducirse en el paciente en un DCIC.

La interrelación de todos los factores se representa en la *Figura 2*.

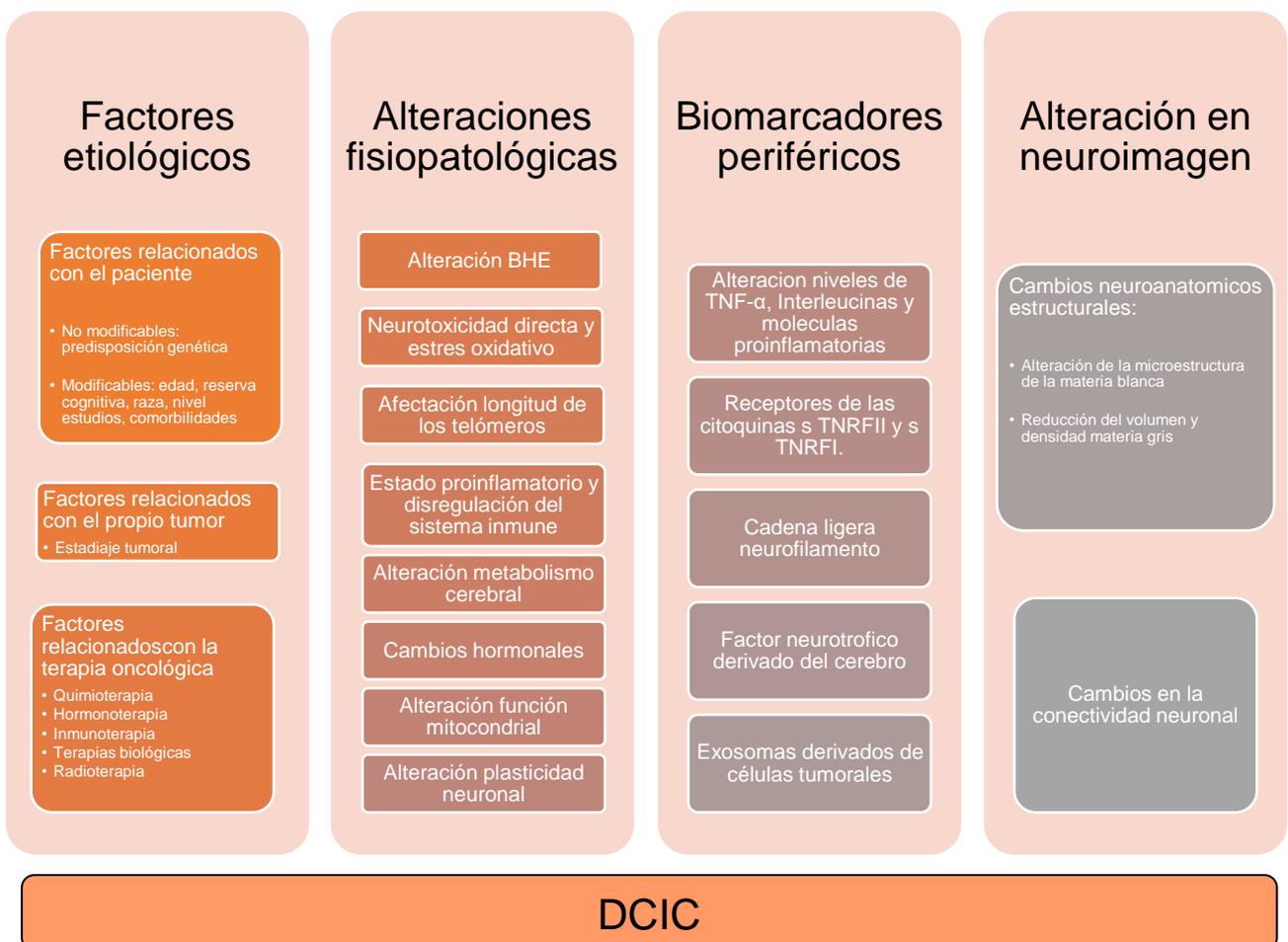


Figura 2. Factores etiológicos y mecanismos fisiopatológicos putativos del desarrollo de DCIC

1.5 Epidemiología y diagnóstico de DCIC

1.5.1 Incidencia y prevalencia

La incidencia del DCIC en pacientes con cáncer de mama se estima entre el 17-75% de las pacientes tratadas (133). El porcentaje varía sustancialmente entre diferentes estudios debido a que muchos de ellos son transversales y otros longitudinales, y que la metodología de detección difiere mucho entre estudios, algunos de ellos reportando síntomas o quejas subjetivas y otros basados en pruebas neurocognitivas objetivas (134). En cuanto a la prevalencia, se estima que la mitad de los pacientes con tumores sólidos no cerebrales pueden reportar DCIC, con un rango entre 44-57% (105).

De manera global, la tasa de DCIC previo a recibir ninguno tratamiento oncológico se estima en torno al 30%, llegando hasta el 65-75% tras la finalización del tratamiento quimioterápico o durante el mismo, en estudios longitudinales bien diseñados. A largo plazo, tras años después de finalizar el tratamiento oncológico, un 35% de los pacientes pueden experimentar disfunción cognitiva comparándolos con controles sanos o respecto de su evaluación basal (135).

Desde otra perspectiva, un 24% de los pacientes oncológicos experimentará un empeoramiento en sus funciones cognitivas comparado con su situación basal pretratamiento, y un 24% presentarán deterioro cognitivo a un año de seguimiento. Los pacientes que reciben quimioterapia tienen mayor riesgo de presentar alteraciones cognitivas respecto de aquéllos que no reciben tratamientos antineoplásicos o los que sólo reciben hormonoterapia (136).

De manera consistente entre diferentes investigaciones, basalmente cierto subgrupo de pacientes oncológicos tras el diagnóstico de cáncer (un tercio aproximadamente), presentan déficits cognitivos de manera precoz. Por lo tanto, una evaluación cognitiva directamente tras el diagnóstico oncológico puede permitir identificar aquellos pacientes que parten de un sustrato cognitivo deteriorado o dañado.

En cuanto al seguimiento a largo plazo, la mayor parte de estudios realizan una evaluación a los 6 meses y al año tras la finalización del tratamiento de quimioterapia, mostrando un tercio de pacientes con deterioro cognitivo. Aunque hay estudios con porcentajes mayores, hasta un 60%, de pacientes que en la evaluación a largo plazo muestran persistencia de deterioro cognitivo, o también nuevos casos identificados en ese momento que previamente no presentaban dificultades cognitivas, es decir de *novo* (28).

En otras publicaciones, incluso a los 4-6 años tras el diagnóstico de cáncer un 45.7% de los pacientes presentaban DCIC (137). Los cambios cognitivos post tratamiento se han demostrado asociados a los cambios anatómicos y funcionales del cerebro, que pueden aparecer desde inmediatamente después de finalizar el tratamiento hasta décadas después.

La tasa de pacientes que mejoran o recuperan su función cognitiva con el tiempo es imprecisa dada la dificultad metodológica y la variabilidad entre estudios. Pero de manera general, entre un 15-30% de los pacientes oncológicos que reciben quimioterapia, presentan una mejoría cognitiva con el tiempo, la mayoría a los 6 meses tras la finalización del tratamiento oncológico (136).

Es fundamental tener en consideración que los estudios que analizan las evaluaciones subjetivas de los pacientes pueden llegar a reportar hasta el 50% de DCIC después de la quimioterapia, y los estudios basados en un análisis cognitivo objetivo sólo reportan entre el 15-25% (138). Una reciente publicación que analiza más de 50 estudios de DCIC, demuestra que la prevalencia se estima en torno al 44% si se utilizan evaluaciones basadas en la experiencia subjetiva del paciente, un 16% si la metodología se basa en herramientas de neuroevaluación breves, y un 21-34% si se utiliza una batería de test neurocognitivos objetivos (139).

1.5.2 Detección del DCIC

Las pruebas diagnósticas y, por tanto, de detección del DCIC es un procedimiento complejo y no homogéneo. La variabilidad de las metodologías empleadas en diferentes estudios es muy amplia, y a pesar de que se han realizado verdaderos esfuerzos internacionales por intentar homogeneizar las pruebas de evaluación cognitivas en estudios prospectivos, hoy en día continúa siendo un reto y una dificultad en la interpretación de los resultados entre estudios.

El *International Cognition and Cancer Task Force* (ICCTF) se fundó en 2006 para intentar crear unas recomendaciones generales en el ámbito del estudio neurocognitivo en pacientes con cáncer y, así, homogeneizar metodologías de estudios, poder validar resultados y facilitar llegar a conclusiones más validadas en torno al DCIC. En sus primeras guías de recomendaciones en 2011 intentan definir los criterios para establecer el diagnóstico de deterioro cognitivo: ≥ 2 test con puntuación ≤ 1.5 desviaciones estándar del grupo control o un solo test con una puntuación ≤ 2 desviaciones estándar (140).

Y para llegar a ese diagnóstico, existen dos maneras fundamentales para evaluar la función cognitiva que son las medidas subjetivas dependientes de pacientes y los test neurocognitivos objetivos.

- * Medidas subjetivas dependientes de los resultados reportados por pacientes

Las medidas estandarizadas de resultados reportados por los pacientes son una medida de evaluación que proporciona información de la experiencia subjetiva de los pacientes en cuanto a los déficits cognitivos que se notan. Identifican de manera más directa las preocupaciones y dificultades que experimentan los pacientes a nivel cognitivo y refleja el malestar asociado. Suelen basarse en cuestionarios. Dentro de las evaluaciones más utilizadas cabe destacar el cuestionario C30 de la organización europea para la investigación y el tratamiento de la calidad de vida (EORTC QLQ-C30)-la escala de función cognitiva. También, la evaluación funcional de la cognición en cáncer (FACT-Cog) es otra de las más utilizadas diseñada específicamente para pacientes oncológicos en tratamiento, que intenta representar las quejas cognitivas de los propios pacientes que sienten de manera subjetiva (14).

Este tipo de evaluaciones cognitivas basadas en cómo identifican las dificultades cognitivas los pacientes subjetivamente, tienen una asociación más fuerte al estado emocional y a los factores psicosociales de los pacientes, así como a síntomas que puedan presentar como astenia, depresión, etc.; que las evaluaciones con test objetivos (62,141).

- * Herramientas objetivas de evaluación neurocognitiva

Las baterías de test neurocognitivos han sido ampliamente usadas desde el inicio del estudio de la función cognitiva en pacientes oncológicos, y continúan siendo un método estándar para el diagnóstico de DCIC. Los test neurocognitivos son capaces de proporcionar una evaluación objetiva de los déficits en las diferentes subáreas o dominios cognitivos. El ICCTF recomienda la utilización de test neurocognitivos validados que evalúen al menos las áreas cognitivas potencialmente más susceptibles de empeorar con el tratamiento oncológico, como son la memoria, el aprendizaje y las funciones ejecutivas. Se sugieren test adecuados para ello como el Hopkins Verbal Learning Test-Revised (HVLTR), el Trail Making Test (TMT) o subtest dentro de la Escala de inteligencia de Wechsler para adultos (WAIS) (53,140,142).

La evaluación con una batería de test neurocognitivos validada es menos sensible a los factores emocionales y psicológicos de los pacientes.

Los resultados obtenidos de los test neurocognitivos correlacionan de manera más directa con los cambios estructurales y funcionales obtenidos en pruebas de neuroimagen. Actualmente se incluyen las pruebas de neuroimagen como parte del estudio de la función cognitiva en pacientes oncológicos y se sugiere su utilización como complemento a los test neurocognitivos (143).

La correlación entre las medidas de evaluación subjetivas y objetivas es débil. Muchos pacientes reportan síntomas cognitivos que no se traducen en la obtención de peores resultados en los test neurocognitivos. Los factores que pueden justificar esta falta de correlación son entre otros que las medidas subjetivas pueden estar más asociadas a la esfera emocional propiamente y menos cognitiva, percibiendo dificultades cognitivas pero no habiendo un deterioro cognitivo objetivo; por otro lado pacientes con un nivel cognitivo elevado puede presentar un empeoramiento de sus funciones y mantenerse en rango normal; y las condiciones de realización de los test neurocognitivos quizá no sean representativas de las circunstancias diarias donde los pacientes pueden acusar más ese deterioro cognitivo (144).

Actualmente a pesar de que hay recomendaciones internacionales en cuanto a la metodología de evaluación de la función cognitiva, no hay establecido un instrumento óptimo de diagnóstico de deterioro cognitivo que tenga una elevada sensibilidad y validez.

1.6 Estrategias de manejo y tratamiento del DCIC

La educación del paciente en cuanto a la existencia de DCIC es crucial para un entendimiento del proceso, una disminución del estrés y el discomfort que pueden producir estos síntomas sin conocer la etiología, y una identificación precoz de los síntomas para poder implementar estrategias de manejo y tratamiento.

Otro motivo de peso para dedicar tiempo a la información del DCIC a los pacientes que inician un proceso oncológico, es que, los propios pacientes prefieren tener conocimiento de esta posibilidad para prepararse y poder poner en marcha estrategias personales que les ayude en el día a día disminuyendo la ansiedad y angustia que las consecuencias del DCIC pueden tener (145).

A continuación, se detallan las intervenciones de tratamiento que se pueden llevar a cabo para el manejo del DCIC, resumidas en la *figura 3*. Aunque hay una investigación en este campo cada vez mayor, demostrar la eficacia de las intervenciones es un reto y las medidas hasta ahora descritas tienen unos modestos resultados.

1.6.1 Intervenciones no farmacológicas

* Rehabilitación y entrenamiento cognitivo

El entrenamiento cognitivo consiste en realizar tareas de creciente complejidad para mejorar, mantener o recuperar las funciones cognitivas. En los estudios donde se evalúan este tipo de intervenciones los resultados obtenidos son variables: desde una mejoría en determinadas áreas cognitivas como memoria o velocidad del procesamiento evaluadas objetivamente, y también una mejoría en la percepción subjetiva de las dificultades cognitivas, y en otros estudios no se evidencian cambios en la función cognitiva tras la intervención (146). En las últimas revisiones sistemáticas sí que se recomienda su implementación porque de manera global los resultados sugieren que mejora el DCIC, especialmente en el funcionamiento cognitivo percibido por los pacientes (147).

Para llevar a cabo esta rehabilitación neurocognitiva, se han descrito el uso de entrenadores cognitivos personales en grupo, entrenamientos en domicilio autoaplicados, o programas de rehabilitación online con ejercicios usando el ordenador (148–150). En una reciente publicación se demuestra la eficacia de la estimulación cognitiva computerizada, aunque con bajo nivel de evidencia (151).

Este tipo de tratamiento tiene unas limitaciones a destacar, como el hecho de que requiere tiempo por parte de los pacientes y constancia, siendo un esfuerzo que dificulta la adherencia a este tipo de programas, y también los programas desarrollados individualmente en domicilio parten de la base de que los pacientes los desarrollarán correctamente entendiendo todo, y en ocasiones hay pacientes con mayores dificultades para desenvolverse sobre todo digitalmente. También hay que tener en cuenta que síntomas como la depresión o problemas de salud pueden dificultar su desarrollo.

* Ejercicio físico

El ejercicio físico se ha relacionado con una disminución de los síntomas psicológicos y una mejora en la funcionalidad neuronal. Se han realizado muchos ensayos clínicos con diferentes tipos de ejercicios y

que, de manera general, evidencian la existencia de un beneficio a nivel de los síntomas reportados subjetivos y también de la evaluación neurocognitiva (152). El ejercicio mejora los síntomas tanto de manera aguda como tardía, y mejora la calidad de vida durante todo el proceso (153). Un reciente ensayo clínico demuestra el beneficio del ejercicio no sólo tras la aparición del DCIC, si no durante todo el proceso oncológico, manteniéndolo antes y después de la quimioterapia, mejorando la función cognitiva respecto del grupo control (154).

Sin embargo, hay que tener en cuenta, que la evidencia de los estudios es baja, y la heterogeneidad entre las modalidades de ejercicio (yoga, ejercicio aeróbico, etc.), dificultan la interpretación de los resultados. De manera global, se recomienda el ejercicio físico como estrategia para manejo del DCIC, pero la modalidad, el mejor momento y la duración no están bien establecidas.

- * Intervenciones centradas en el cuerpo (*mind-body*)

Este tipo de intervenciones se centran en ayudar al propio paciente a sacar el potencial para mejorar o restaurar sus funciones.

Dentro del grupo de intervenciones *mind-body* encontramos modalidades como meditación, acupuntura, *mindfulness*, entorno restaurador, etc. La meditación y el *mindfulness* han sido testados en ensayo clínico demostrando cierta eficacia en mejorar sobre todo la percepción subjetiva individual (155,156).

1.6.2 Intervenciones farmacológicas

Como estrategia del manejo del DCIC, en primer lugar, se recomienda el uso de intervenciones no farmacológicas, dejando la farmacoterapia para pacientes que lo requieran como segunda línea de tratamiento; ya que el uso de fármacos para tratar o mejorar el DCIC no está bien establecido ni hay suficiente evidencia a día de hoy, y es un área de actual investigación. Como medida de tratamiento, se restringe a casos concretos e individualizados, en los cuales el clínico valora un beneficio claro en un paciente claramente limitado o con síntomas severos del DCIC.

A continuación, se detallan los fármacos testados para este propósito, sobre todo en ensayos con pacientes con cáncer de mama.

- * Psicoestimulantes

El metilfenidato es uno de los fármacos evaluados en ensayos clínicos con resultados mixtos en cuanto a la eficacia, en un estudio sí que ha demostrado eficacia en mejorar la concentración, pero a día de hoy no

se puede recomendar su uso como tratamiento o prevención de los déficits cognitivos por DCIC.

Modafinilo es un estimulante del sistema nervioso central utilizado para la astenia en el contexto oncológico. Se ha testado en varios ensayos clínicos con pocos pacientes, con resultados prometedores en cuanto a mejorar resultados en test neurocognitivos, pero de momento insuficientes para indicar su uso en esta situación (157).

En un reciente metaanálisis de los estudios realizados con ambos fármacos, ha demostrado una sutil mejoría en algún aspecto de la función cognitiva, medido con test objetivos, pero sin mejoría en la calidad de vida (158).

* Medicamentos para la demencia y trastornos neurodegenerativos

Donepezilo es un inhibidor de la acetilcolinesterasa, que se ha evaluado en ensayos randomizados controlados con placebo en pacientes con tumores cerebrales e irradiados, con mejoría significativa en los resultados obtenidos en los test neurocognitivos a las 24 semanas del inicio del tratamiento (159). También en mujeres con cáncer de mama obtuvo resultados superiores frente a placebo en cuanto a los resultados en los test de memoria. Parece que el subgrupo de pacientes que mayor beneficio pueden alcanzar del tratamiento con donepezilo son aquellos con mayor deterioro cognitivo, sobre todo a nivel de la memoria (160).

La memantina es un antagonista del receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA) utilizado en demencias como el Alzheimer, entre otras. La memantina ha sido probada como efecto neuroprotector, en el contexto de recibir radioterapia holocraneal, con resultados de mejoría, pero sin alcanzar los objetivos primarios en el estudio (161). Hay ensayos clínicos en marcha a día de hoy, para esclarecer el papel de la memantina como recuperación o preventivo del DCIC en pacientes con cáncer de mama que reciben quimioterapia.

* Inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina

A nivel preclínico, la fluoxetina parece mejorar la neurogénesis y mitigar las dificultades cognitivas derivadas de la quimioterapia. Por otro lado, a nivel clínico, en un estudio asiático se sugiere que los efectos antidepressivos de la sertralina pueden mejorar la función ejecutiva y la calidad de vida de pacientes oncológicos que reciben tratamiento con quimioterapia y además presentan depresión (162).

INTRODUCCIÓN

Existe una evidencia muy limitada de este tipo de fármacos en la prevención o tratamiento del DCIC (157).

* Medicina alternativa-suplementos de hierbas: Ginkgo biloba

El ginkgo biloba es una hierba china que se utiliza en medicina tradicional China para la demencia y dificultades de memoria o concentración. A nivel preclínico ha demostrado efectos neuroprotectores. A pesar de un estudio clínico preliminar con beneficio en resultados de test cognitivos, se ha publicado un ensayo randomizado negativo en su uso para mejoría del deterioro cognitivo en adultos con problemas a ese nivel (163,164).

* Eritropoyetina

La eritropoyetina se utiliza por su efecto neuroprotector en los neonatos. A pesar de que en un estudio en pacientes oncológicos se correlacionó la mejoría de las cifras de hemoglobina con los parámetros neurocognitivos, en los ensayos clínicos que han analizado la eritropoyetina para tratamiento de la anemia y efecto neuroprotector, no han podido demostrar hasta la fecha un beneficio claro frente a placebo o tratamiento estándar (165).

* Antioxidantes y dieta

Estudios preclínicos sugieren que el tratamiento con antioxidantes antes y durante la quimioterapia podría prevenir el desarrollo de déficits cognitivos, sin embargo, no se ha validado esta hipótesis en pacientes oncológicos (166). Así como tampoco se ha validado una dieta enriquecida en antioxidantes y baja en grasa saturadas y calorías, como medida preventiva eficaz para el DCIC (157).

* Vitamina E

El efecto neuroprotector de la vitamina E ha sido estudiado en el campo de la radionecrosis, donde se ha demostrado que puede tener un papel mejorando las habilidades cognitivas en pacientes que lo reciben durante un año. Actualmente, no hay ensayos clínicos en pacientes con DCIC (167).

* Otros fármacos

La atorvastatina, metformina y otros tipos de intervenciones farmacológicas están siendo investigadas a nivel preclínico y clínico

como potenciales terapias para el DCIC sin resultados preliminares a día de hoy, pero con un racional prometedor (168,169).

Existen otro tipo de intervenciones no exactamente farmacológicas, en vías de desarrollo, con racionales e hipótesis muy interesantes, como el efecto neuroprotector de las células madre mesenquimales derivadas de la médula ósea (170).

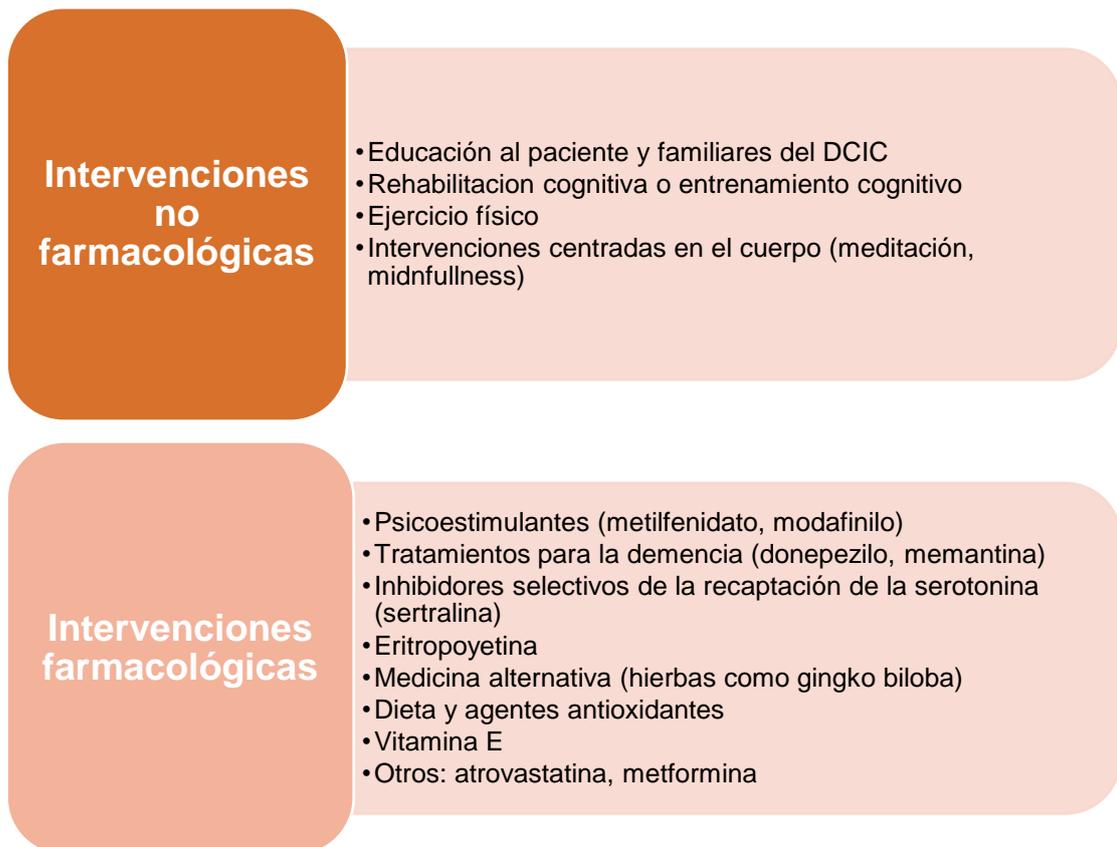


Figura 3. Resumen de las intervenciones potenciales descritas para el manejo del DCIC

1.7 Justificación

El DCIC es un fenómeno complejo, multifactorial, que abarca todos los cambios que se producen en las funciones cognitivas de los pacientes que se diagnostican de cáncer, y que pueden llegar a experimentar hasta el 70% de los mismos durante su proceso oncológico. Teniendo en cuenta la tendencia general a una incidencia creciente de los pacientes oncológicos en los próximos años, cabe esperar que el DCIC será un síntoma muy prevalente en la población.

El DCIC impacta en la funcionalidad diaria de los pacientes que lo presentan y produce una disminución significativa en la calidad de vida, que, además, puede mantenerse con el tiempo, interfiriendo en su día a día y afectando aspectos económicos, psicológicos y sociales de los largos supervivientes (171). Incluso puede llegar a suponer una dificultad a la hora de desempeñar las funciones laborales de los pacientes (172).

Es un fenómeno que inquieta a los propios pacientes, cuyas secuelas son objeto de preocupación, y que en los últimos años ha trascendido despertando un interés cada vez mayor en la comunidad científica.

Dada la complejidad del proceso, la investigación y los estudios acerca del DCIC, a menudo, muestran controversia en las características del mismo, y, a pesar de que en los últimos años las publicaciones sobre el DCIC han ido en aumento, a día de hoy existen todavía muchas cuestiones sin la suficiente evidencia.

Un conocimiento más amplio, detallado y exacto del DCIC ayudará a entender el proceso, y en consecuencia, a permitir poder implementar medidas preventivas y de tratamiento; especialmente, en los pacientes con mayor riesgo de presentar deterioro cognitivo y menos probabilidades de recuperación cognitiva funcional (54). De hecho, la identificación de los pacientes más vulnerables es uno de los retos de la comunidad científica actualmente.

En conclusión, es necesario ampliar la investigación en esta área con el objetivo de desarrollar medidas adecuadas para la prevención, el diagnóstico y el manejo del DCIC a través de una mejora del conocimiento acerca de sus características, y definiendo con mayor exactitud cómo y cuánto afecta a la población en la actualidad.

INTRODUCCIÓN

2 HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1 Hipótesis principal

Evaluar la función cognitiva en los pacientes con carcinoma de mama y carcinoma colorrectal, estadios I-III que reciben tratamiento quimioterápico adyuvante/neoadyuvante tras la finalización del mismo y detectar los cambios potencialmente relacionados con el tratamiento antitumoral y su evolución.

Para ello se establece una hipótesis principal objeto del proyecto de investigación:

H0: Ausencia de diferencias significativas a nivel neurocognitivo en relación al tratamiento neoplásico recibido.

H1: Presencia de diferencias significativas a nivel neurocognitivo potencialmente relacionado con el tratamiento antitumoral recibido.

2.2 Objetivos secundarios

- Análisis descriptivo de las características sociodemográficas y oncológicas de la cohorte objeto de estudio.
- Análisis descriptivo de los resultados neurocognitivos obtenidos de la evaluación cognitiva en el momento basal (momento 0), tras finalizar la quimioterapia adyuvante/neoadyuvante (momento 1) y 6 meses después (momento 2).
- Establecer diferencias de la función cognitiva en el momento basal entre el subgrupo de pacientes candidato a adyuvancia y por tanto tras cirugía del tumor primario y el subgrupo de pacientes candidatos a neoadyuvancia y por tanto con tumor en el momento basal de evaluación.
- Evaluar las potenciales modificaciones en cada una de las siguientes subáreas cognitivas: memoria verbal, función psicomotora, función ejecutiva y función visoconstructiva, tras recibir quimioterapia.
- Establecer funciones cognitivas con mayor vulnerabilidad a los agentes antitumorales.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

- Estudiar la evolución dinámica del rendimiento cognitivo de la cohorte a estudio durante el tiempo definido en el protocolo.
- Determinar el grado de recuperación o no del deterioro cognitivo al menos 6 meses tras haber finalizado el tratamiento quimioterápico adyuvante/neoadyuvante.
- Comparar el grado de deterioro cognitivo que presentan los pacientes de las dos cohortes del estudio en función del tipo de tumor primario (cáncer de mama y colorrectal).
- Análisis descriptivo del estado emocional del paciente en referencia a la ansiedad y la depresión en los tres momentos de evaluación y su posible interferencia a nivel de rendimiento cognitivo.
- Análisis descriptivo de la calidad de vida subjetiva percibida por el paciente en los tres momentos de evaluación y su posible influencia en el rendimiento cognitivo.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

3 MATERIAL Y MÉTODOS

3.1 Material

3.1.1 Pacientes

El estudio se realiza en un entorno determinado y se selecciona a la población en base a un universo poblacional y universo muestral concretos.

3.1.1.1 Universo poblacional

Área de la provincia de Zaragoza que es atendida en el Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa (área 3).

3.1.1.2 Criterios de inclusión y exclusión. Universo muestral

Criterios de inclusión:

- Pacientes mayores de 18 años
- Pacientes menores de 75 años
- Diagnóstico de carcinoma de mama en estadios I-III candidatos a recibir tratamiento de quimioterapia adyuvante/neoadyuvante basada en taxanos con/sin antraciclinas.
- Diagnóstico de carcinoma de colon en estadios II-III candidatos a recibir tratamiento de quimioterapia adyuvante basado en fluopirimidinas con/sin platinos.
- Acepte voluntariamente firmar el consentimiento informado del estudio y participar en él.

Criterios de exclusión:

- Pacientes que hayan tenido exposición en los 5 años previos a quimioterapia o radioterapia cerebral.
- Pacientes con factores de riesgo neurológicos y del comportamiento, incluidas historia de enfermedades neurológicas (Enfermedad de Parkinson, demencia...), alcoholismo, abuso de sustancias o traumatismo craneal moderado-severo (pérdida de consciencia mayor de 60 minutos o cambios estructurales cerebrales), entre otras consideras por el criterio del investigador como significativas y no aptas para participar en el estudio.
- Antecedentes de enfermedades psiquiátricas de acuerdo a la clasificación diagnóstica DSM-V (Diagnostic and Statistical Manual of

Mental Disorders), como por ejemplo esquizofrenia, trastorno bipolar o depresión mayor.

- Cualquier antecedente personal o médico que por parte del investigador considere que puede afectar a la realización de los test neurocognitivos y/o desarrollo del estudio.

3.1.2 Test neurocognitivos-instrumentos de medida

Para realizar una exploración completa de las principales funciones cognitivas, se ha utilizado una batería completa de nueve test neuropsicológicos. La selección de los mismos se ha realizado en base a las recomendaciones de diferentes estudios y consensos de expertos en el estudio y evaluación de las funciones cognitivas (140).

Además, se ha valorado que, para realizarlo de una manera exhaustiva, se evalúa una misma área cognitiva mediante diferentes test para una mejor caracterización del rendimiento de dicha área y poder detectar cambios más sutiles (53,173).

Así mismo, se han añadido dos test más (HADS y FACT) para valorar el estado anímico y emocional de los pacientes y poder analizar su posible interferencia con las funciones cognitivas durante el proceso.

A continuación, se describe cada prueba detallando objetivos, proceder y propiedades psicométricas del mismo.

Test De Aprendizaje Auditivo-Verbal De Rey, RAVLT (Rey, 1958)

Proporciona un análisis de aprendizaje y de la capacidad de retención. El test consiste en una lista de 15 palabras que se representa en 5 ensayos en donde se registra el número de recuerdos que tiene el sujeto tras la enumeración repetida 5 veces de la misma lista de palabras por parte del examinador. Se realiza interferencia con nueva lista, y se recogen los recuerdos de la primera realizada. Tras 20-30 minutos se anotan las palabras que recuerda de la primera lista.

Mediante este test, validado para mayores de 16 años, se puede obtener información para conocer el modo y la severidad de los déficits de memoria del paciente, fundamentalmente de la memoria verbal inmediata y tardía.

La información que se obtiene, se encuentra relacionada con la expresión de manera indirecta o subrogada de:

- a) La memoria inmediata en condiciones de sobrecarga (ensayo 1)
- b) Nivel de adquisición final (ensayo 5)
- c) Cantidad de aprendizaje en los 5 ensayos (ensayo 5 menos ensayo 1)

MATERIAL Y MÉTODOS

- d) Recuerdo demorado (cantidad de información que es capaz de retener el sujeto a largo plazo- 20-30 minutos)
- e) Reconocimiento (número de palabras que el sujeto ha aprendido realmente pero que por un problema de evocación no puede decirlas, aunque las haya retenido).

El tiempo de realización de la prueba se estima en torno a 25 minutos (174–176).

WAIS-III, Escala de inteligencia de Wechsler (Wechsler, 1999)

La Escala de inteligencia de Wechsler para adultos-III (WAIS-III) (177,178), es una batería de pruebas que pretende evaluar las capacidades cognitivas mediante catorce tareas diferentes que se agrupan en cuatro índices o áreas de aptitud:

- a) Comprensión verbal: mide la capacidad verbal en forma de expresión de relaciones entre conceptos, riqueza y precisión en la definición de vocablos.
- b) Razonamiento perceptivo: es decir, la capacidad para resolver problemas no verbales y para manipular y trabajar con materiales o estímulos visuales.
- c) Memoria de trabajo: mide la capacidad para retener y utilizar información en la memoria en diferentes plazos.
- d) Velocidad de procesamiento: es una medida de la rapidez y eficacia con la que se procesa la información.

La escala también proporciona un cociente de inteligencia total, que es una medida de la capacidad intelectual general.

La WAIS-III está dirigida a adolescentes y adultos de entre 16 y 89 años y representa la tercera revisión de las escalas de inteligencia elaboradas por David Wechsler, considerándose uno de los instrumentos de evaluación neuropsicológica más relevantes y utilizados de todos los tiempos.

Dentro de la batería de pruebas de aplicación individual, en nuestra investigación, hemos seleccionado las más representativas de las funciones cognitivas determinadas a estudio, que se describen a continuación.

* **Dígitos (WMS-III, Escala de memoria de Wechsler)**

Es una de las partes de la escala centrada en el área de la memoria que pretende la evaluación de tres tipos de memoria: inmediata, demorada y memoria de trabajo.

Está formada por tres tareas: Dígitos directos (consiste en repetir una serie de dígitos, que se presentan oralmente, en el mismo orden que se presentan), Dígitos inversos (repetir una serie de dígitos en orden inverso al presentado) y Dígitos en orden creciente (repetir de menor a mayor los números leídos por el examinador).

Evalúa la atención y la resistencia a la distracción, la memoria auditiva o verbal inmediata y la memoria de trabajo, aptitudes relacionadas con la retención cognitiva.

La duración de la realización de esta prueba son 5 minutos aproximadamente.

* **Letras y números**

En esta tarea el examinador presenta oralmente una serie de números y de letras mezclados que el participante debe repetir, diciendo primero los números en orden ascendente y después las letras en orden alfabético. Esta prueba evalúa la atención ejecutiva, la resistencia a la distracción y, la memoria operativa o de trabajo.

Se debe realizar en un tiempo de 10 minutos aproximadamente.

* **Clave de números**

La tarea consiste en copiar una serie de símbolos que aparecen emparejados cada uno a un número. El sujeto deberá dibujar debajo de cada número el símbolo que le corresponda. La puntuación obtenida vendrá determinada por el número de símbolos correctos dibujados en un tiempo límite de 120 segundos.

Esta prueba evalúa la atención, la destreza visomotora y la velocidad de procesamiento.

La duración estimada de realización son 5 minutos.

* **Cubos**

La prueba consiste en construir con cubos coloreados en rojo y blanco unos diseños geométricos, de complejidad creciente. La tarea termina cuando se encadenan dos errores consecutivos.

Este subtest evalúa funciones viso-constructivas, organización perceptual y coordinación visomotora atendiendo al razonamiento perceptivo del sujeto.

La estimación de la duración de la realización de la prueba son 15 minutos.

Fluencia Verbal (TFV) (Thurstone, 1938)

La fluencia verbal es una aptitud de producción que implica la puesta en marcha de los procesos subyacentes de acceso al léxico, habilidad de organización cognitiva, la capacidad de realizar una búsqueda determinada de palabras, atención focal, atención mantenida y procesos de inhibición, entre otros. Todos estos mecanismos se engloban en un conjunto más amplio que se ha denominado funciones ejecutivas.

La evaluación neuropsicológica y cognitiva a través de la fluencia verbal se remonta a principios del siglo XX y con el tiempo se ha validado como un buen indicador de la situación de las funciones ejecutivas superiores de un individuo y como instrumento para la valoración de daños cognitivos de distinta índole (179).

Los principales test validados para su evaluación son los siguientes (180,181):

*** Fluencia Verbal Semántica de Animales**

En esta prueba se evalúa la fluidez verbal ante una consigna semántica. Se solicita a los participantes que generen el mayor número posible de “animales” durante un minuto.

Este test evalúa funciones ejecutivas, demandando la inhibición de palabras que no pertenecen a la categoría especificada, y la implementación de estrategias que permitan la generación del mayor número posible de palabras dentro del tiempo estipulado.

*** Fluencia Verbal Fonética (FAS)**

Esta tarea consiste en pedir a los participantes que generen el mayor número posible de palabras durante un minuto que comiencen por una letra determinada. Las letras empleadas fueron F, A y S. Durante las instrucciones se advierte a los participantes que los nombres propios, las siglas, marcas comerciales y las palabras derivadas o diferentes formas de un mismo verbo, no se consideran respuestas válidas.

MATERIAL Y MÉTODOS

Con el FAS se valora el estado de las funciones ejecutivas, demandando la inhibición de palabras que no pertenecen a la letra especificada y la implementación de estrategias que permitan la generación del mayor número posible de palabras con un límite de tiempo preestablecido.

El tiempo empleado para las tareas se estima en torno a 5-6 minutos en total.

Memoria Visual Test De Barcelona (PIEN) (Peña-Casanova, 1990)

El test de Barcelona fue de los primeros instrumentos de exploración neuropsicológica desarrollado en España. Se compone de diferentes subpartes mediante las cuales se puede estudiar las funciones cognitivas superiores, y es una de las baterías de pruebas más utilizada en la evaluación neuropsicológica.

Los subtests de memoria visual del test de Barcelona, pretenden determinar las capacidades de registro de material no verbal.

La tarea solicitada en el test Barcelona está inspirada en las figuras del test de retención visual de Benton (Benton, 1974), y la identificación inmediata de ilustraciones con figuras.

Este subtest evalúa percepción visual, memoria visual, así como habilidades viso-constructivas, y se desarrolla en 10 minutos de promedio (182).

Test de Stroop (Cattell, 1886)

El efecto Stroop se describe hacia 1935 y se conoce como la interferencia entre un proceso automático (lectura) con otro proceso controlado (denominación de colores con los que está escrita la palabra), inhibiendo el impulso de leer de manera estereotipada y aprendida, y, por tanto, con menor necesidad de atención en el propio proceso (183).

La prueba de Stroop se ha utilizado para medir la función ejecutiva de inhibir selectivamente una respuesta automatizada, se trata por tanto de un test atencional que se encarga de evaluar esa habilidad para resistir la interferencia de tipo verbal, por lo que es una buena medida de la atención selectiva. También ofrece información acerca de la capacidad del sujeto para clasificar los estímulos, datos del entorno y reaccionar selectivamente a esa información.

En este estudio se aplica la versión de Golden, creada inicialmente en 1975, que consta de tres páginas en las cuales aparecen 5 filas con 20 ítems (184). La puntuación es el número de elementos nombrados correctamente en 45 segundos. La primera tarea implica la lectura de

palabras que son colores escritos en negro, considerada como proceso automático; la segunda exige la denominación de colores, tarea que requiere mayor control voluntario; y la tercera página, presenta nombres de colores impresos en un color incongruente con el significado de la palabra y se solicita nombrar el color inhibiendo la lectura automática de la palabra, esta tarea es conocida como liberación de la interferencia.

El tiempo aproximado para realizar este test es de unos 15 minutos.

Trail Making Test (TMT) (Reitan, 1958)

Las series de números de Taylor son el formato original de esta prueba, que consiste en conectar series de números en determinado orden mediante líneas. En la actualidad forma parte de la batería del test Halstead-Reitan (185).

Esta prueba mide velocidad de búsqueda visual, atención, secuenciación visuoespacial, flexibilidad mental y función motora. Se considera un subrogado de la capacidad de concentración del individuo (186).

La puntuación de cada parte de la prueba, es el tiempo que el paciente invierte para completar la tarea, computado en segundos, de tal forma que puntuaciones altas indican peor rendimiento. Existen datos normativos en función de la edad y nivel de educación (187).

El tiempo estimado de realización son 10 minutos.

Consta de dos subpruebas:

TMT A: Esta parte de la prueba mide habilidades motoras, viso-espaciales de búsqueda visual y atención sostenida, características de la velocidad de procesamiento, mediante la unión con un trazo único, de los 25 números en orden ascendente repartidos en la hoja.

TMT B: Esta parte de la prueba además de las habilidades de la prueba anterior, implica a mayores flexibilidad mental y atención dividida, puesto que el participante tiene que unir con un trazo los números en orden alternados con las letras en orden alfabético en el menor tiempo posible, evaluando así más específicamente partes del área de la función ejecutiva.

HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale). Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión.

Autoinforme utilizado para valorar el grado en el que una enfermedad afecta al estado emocional del paciente.

Formado por 14 ítems, su objetivo es determinar de forma rápida los niveles de ansiedad (7 ítems), y depresión (7 ítems) experimentados por el paciente en relación a su estado de salud físico.

Revisa los pensamientos y sentimientos percibidos durante los últimos días mediante preguntas específicas con un formato de respuesta escalar, donde 0 significa que no se experimenta el problema planteado y 3 que éste se siente intensamente. Se obtendrán, por tanto, puntuaciones ordinales que oscilarán entre un mínimo de 0 a un máximo de 21 puntos para ansiedad, y de 0 a 21 para depresión.

Se valora una puntuación por encima de 10 como situación de probable morbilidad asociada, entre 8-10 morbilidad borderline y por debajo de 8 de ausencia de la morbilidad indicada (188).

El tiempo estimado de realización de esta evaluación son 10 minutos.

FACT (Functional Assessment of Cancer Therapy scale)

El FACT se trata de una de las herramientas neuropsicológicas más utilizadas para la evaluación de la calidad de vida de manera subjetiva y diseñada específicamente para pacientes oncológicos. Es una de las escalas más utilizadas en los ensayos clínicos de oncología dado que permite la evaluación de los síntomas y la calidad de vida desde el punto de vista del paciente mediante un sistema reproducible y comparable (189,190).

*** FACT – B. Functional Assessment of Cancer Therapy – Breast**

Escala autoaplicada utilizada para valorar la calidad de vida de personas diagnosticadas de cáncer de mama.

Compuesta por un total de 37 ítems presentados en formato escalar de 0 (nada) a 5 (muchísimo), la escala se divide en 5 dominios o subescalas: estado físico general de salud (7 ítems), ambiente familiar y social (7 ítems), estado emocional (6 ítems), capacidad de funcionamiento personal (7 ítems) y otras preocupaciones (subescala de cáncer de mama, 10 ítems).

MATERIAL Y MÉTODOS

Las puntuaciones obtenidas podrán ser interpretadas como indicadores de la calidad de vida del sujeto evaluado, a mayor puntuación mejor calidad de vida.

* **FACT – C. Functional Assessment of Cancer Therapy – Colorectal**

Escala autoaplicada utilizada para valorar la calidad de vida de personas diagnosticadas de cáncer de colon.

Compuesta por un total de 37 ítems presentados en formato escalar de 0 (nada) a 5 (muchísimo), la escala se divide en 5 dominios: Estado físico general de salud (7 ítems), ambiente familiar y social (7 ítems), estado emocional (6 ítems), capacidad de funcionamiento personal (7 ítems), otras preocupaciones (subescala de cáncer de colon, 10 ítems). Las puntuaciones obtenidas podrán ser interpretadas como indicadores de la calidad de vida del sujeto evaluado, a mayor puntuación mejor calidad de vida.

3.2 Métodos

3.2.1 Diseño

Se trata de un estudio prospectivo, descriptivo, observacional, longitudinal y correlacional exploratorio.

3.2.2 Variables identificadas para llevar a cabo el estudio

Se identifican las siguientes variables necesarias para llevar a cabo la investigación:

- Variables cognitivas objeto de estudio: se definen las variables cognitivas objeto de interés para estudiar su evolución y estado durante el proceso oncológico y tratamiento antineoplásico.
- Variables moduladoras: potencialmente influyentes o interrelacionadas con las variables a estudio que requieren valoración para estudiar su posible relación.
 - Variables sociodemográficas
 - Variables clínicas generales
 - Variables relacionadas con el proceso tumoral

3.2.1.1 Variables neurocognitivas a estudio

- Memoria Verbal: se trata de una habilidad cognitiva a través de la cual el sujeto mediante un sistema funcional retiene y/o aprende mentalmente la información verbal dada durante un intervalo de tiempo variable. En función del tiempo en el que el individuo recuerda la información presentada se distinguen dos tipos: inmediata (el sujeto es capaz de recordar y reproducir la información justo después de recibirla) y diferida (el sujeto puede recordar y reproducir la información un tiempo tras su presentación, al menos cinco minutos después).

Se puede evaluar atendiendo a dos parámetros:

- Número de ítems verbales (palabras o frases) que el sujeto es capaz de enumerar de manera inmediata o diferida.
 - Número de ítems aprendidos de un listado repetido en varias ocasiones.
- Función Ejecutiva: conjunto de procesos mentales que proporcionan al sujeto la capacidad de planificar, organizar, ejecutar y supervisar las respuestas con reacción a las mismas si procede, de manera improvisada

o no. Las funciones ejecutivas se refieren a una familia de habilidades mentales superiores necesarias cuando tienes que concentrarte y prestar atención, para anticipación de eventos, autorregulación a través de los mecanismos de monitorización pre, per y post funcionales, flexibilidad cognitiva y ponderación del tiempo y del espacio, entre otras; capacidad de atender a diversos estímulos de forma simultánea, capacidad de responder de acuerdo al contexto, resistencia a la distracción e inhibición de conductas inapropiadas o cuando tienes que reaccionar de manera automática en procesos con ausencia de instinto o intuición.

Se reconocen de manera general cuatro funciones ejecutivas centrales o básicas:

- inhibición/control inhibitorio, incluyendo el autocontrol (inhibición del comportamiento)
- control de interferencias (atención selectiva e inhibición cognitiva)
- memoria de trabajo
- flexibilidad cognitiva o mental (relacionada con la capacidad creativa)

A partir de estas funciones básicas se construyen procesos superiores como razonamiento, la resolución de problemas y la planificación. La función ejecutiva se ha relacionado con el estado anímico, y un estado anímico positivo mejora el rendimiento de la función ejecutiva.

Se puede evaluar atendiendo a:

- Manejo de información de diferentes categorías y reacción selectivamente a dicha información, es decir, la capacidad de realizar una tarea controlada eliminando la interferencia que produce un proceso automático.
 - Atención sostenida con integración de diversas categorías en una sola serie.
- *Función psicomotora*: consiste en la capacidad de ejecutar con velocidad y destreza (firmeza, precisión y adecuación) una tarea que conlleva movimiento motor.

Se puede evaluar mediante:

- Valoración y significado de símbolos.
- Velocidad y adecuación de procesos numéricos, ordenando mediante dibujos.

MATERIAL Y MÉTODOS

- Función visoconstructiva: capacidad de planificar y realizar los movimientos necesarios para organizar una serie de elementos en el espacio para formar un dibujo o figura final.

Los instrumentos de medida de estas variables se recogen en la tabla a continuación:

Tabla 1. Variables objeto de estudio e instrumentos de medida de cada una (test neurocognitivos)

Dominio/área cognitiva	Pruebas evaluación	Referencia
Memoria verbal y visual	RAVLT	Bernad LC
	Dígitos (WMS-III)	Weschler D
	Memoria visual inmediata Test de Barcelona (PIEN)	Peña-Casanova J
	Letras y números (WMS- III)	Weschler D
Función ejecutiva	TFV (FAS)	
	STROOP	Golden CJ
	Trail Making test B	Retain and Olfson Tombaugh TN
	Letras y números (WMS- III)	Weschler D
Atención y función psicomotora	Trail Making test A	Retain and Olfson Tombaugh TN
	Dígitos (WMS-III)	Weschler D
	Clave de números (WMS-III)	Weschler D
Función visoconstructiva	Cubos (WMS-III)	Weschler D
Ansiedad y depresion	HADS	Zigmond AS
Calidad de vida (síntomas físicos y psíquicos)	FACT	Cella DF

3.2.1.2 Variables moduladoras

Son las variables potencialmente influyentes, dinámicas y cambiantes que pueden estar interrelacionadas con las capacidades cognitivas y que, por tanto, hay que determinar para intentar controlar su posible interferencia en la función neuropsicológica y cognitiva de los pacientes.

- **Variables sociodemográficas de los pacientes**

Se recoge la edad de los pacientes, sexo, nivel de estudios, situación de estado civil, antecedentes de tóxicos y percepción de apoyo social de cada individuo respecto al proceso oncológico. A continuación, en la *tabla 2*, se definen las categorías recogidas y las características de las mismas.

Tabla 2. Descripción de las categorías evaluadas de cada variable sociodemográfica recogida

VARIABLE	CATEGORIA	CARACTERÍSTICAS
Edad	Fecha de nacimiento	Variable cuantitativa
Sexo	Femenino/Masculino	Variable cualitativa dicotómica
Nivel estudios	- Básico - Secundaria (ESO) - FP/Bachillerato - Estudios Superiores (Universitarios)	Variable cualitativa ordinal
Estado civil	- Soltero - Casado - Separado - Viudo	Variable cualitativa nominal
Consumo de tóxicos	- Alcohol - Tabaco - Drogas abuso	Variable cualitativa nominal
Apoyo social percibido	Si/No	Variable cualitativa dicotómica

- **Variables clínicas generales**

Se recogen los antecedentes médicos de los pacientes, es decir, la existencia de otras enfermedades diferentes del proceso oncológico en el momento de desarrollo del estudio, o si presentan

MATERIAL Y MÉTODOS

en cualquier momento de su vida antecedentes psicológicos, psiquiátricos, o historia de trastornos de salud mental.

También se recoge la toma habitual de tratamientos con fármacos de manera concomitante.

Se identifica así mismo el estado general del paciente mediante la escala ECOG (Eastern Cooperative Oncology group), escala de valoración funcional de los pacientes oncológicos.

Y, por último, en cada momento de evaluación, se recoge la valoración del estado de ansiedad o depresión de los pacientes para evaluar su posible interferencia con las funciones superiores cognitivas.

A continuación, en la *tabla 3*, se definen las categorías recogidas y las características de las mismas.

Tabla 3. Descripción de las categorías evaluadas de cada variable clínica recogida

VARIABLE	CATEGORIA	CARACTERÍSTICAS
Comorbilidades médicas	Sí (existencia de al menos una significativa) / No	Cualquier otro antecedente médico además del cáncer
Comorbilidades psiquiátricas/psicológicas	Sí/No	Historial de trastornos de enfermedad mental
Tratamiento concomitante	Grupo farmacológico (antihipertensivos, antidiabéticos, ansiolíticos, etc.)	Cualquier medicación o tratamiento de consumo habitual en el paciente
ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group)	0 - 4	Escala para valoración del estado general del paciente oncológico
Calidad de vida	Evaluación subjetiva de la situación física y psíquica en relación al proceso oncológico	Valoración mediante el test FACT
Ansiedad y depresión	Valoración de la situación emocional del paciente en relación al proceso oncológico	Valoración mediante el test HADS

- **Variables clínicas relacionadas con el proceso oncológico**

En relación a las características específicas del tumor se recoge:

- El diagnóstico oncológico (cáncer de mama o cáncer de colon).
- El estadiaje de la enfermedad oncológica según TNM 7th edición.

MATERIAL Y MÉTODOS

- El tipo de tratamiento oncológico recibido:
 - radioterapia
 - hormonoterapia
 - quimioterapia: se especifican los fármacos en los que se basan los esquemas que recibe el paciente.
 - antraciclinas
 - taxanos
 - fluoropirimidinas
 - sales platino
 - agentes alquilantes (ciclofosfamida)

- El momento de la administración de la quimioterapia: adyuvante o neoadyuvante (en el caso del cáncer de colon siempre será adyuvante).

- El tiempo de tratamiento oncológico recibido: de manera general los esquemas quimioterápicos adyuvantes en cáncer colorrectal se basan en esquemas con FOLFOX-4 o Capox durante 6 meses y en cáncer de mama los esquemas más utilizados se basan en taxanos semanales durante 12 semanas y doxorubicina más ciclofosfamida cada 3 semanas durante 4 ciclos o cada 2 semanas durante 4 ciclos.

3.2.3 Protocolo de realización del estudio

3.2.3.1 Presentación del proyecto al Comité Ético Local

En un primer momento, se realiza el esquema del proyecto junto con un consentimiento informado para el paciente, adecuado a los objetivos del estudio y a los datos personales de los participantes necesarios para llevarlo a cabo.

El proyecto se diseña de acuerdo a los principios éticos de la Declaración de Helsinki y se presenta al Comité Ético de la Comunidad de Aragón (CEICA) siendo aprobado con fecha 02/marzo/2016 en el número de Acta CP04/216.

3.2.3.2 Identificación de pacientes

Se seleccionan potenciales candidatos para este proyecto de investigación, en las consultas de Oncología Médica del Hospital Clínico Lozano Blesa, entre las primeras visitas en la Unidad de mama y en la Unidad de tumores

digestivos, que cumplen los criterios de inclusión y ninguno de exclusión durante un periodo de reclutamiento abierto estimado en 18 meses.

En el momento final de la visita se explica en qué consiste el estudio y se deja tiempo de reflexión. Si el paciente accede, firma el consentimiento informado, y en un posterior momento se contacta con el paciente para concertar la cita específica para las evaluaciones y llevar a cabo el estudio.

3.2.3.3 Recogida de datos

Tras la obtención del consentimiento informado según documento anexo (ver anexo I) se procede a la recogida de datos propia del estudio de manera anonimizada (ver anexo II).

Se recogen los siguientes datos englobados en las variables descritas: edad, sexo, nivel de estudios, actividad laboral, antecedentes médicos y quirúrgicos, tratamiento médico actual y situación psicológica/emocional. La recogida de datos se realiza mediante una entrevista personal al paciente en el primer contacto con él o en la primera evaluación.

Así mismo, se recoge la información relacionada al proceso tumoral mediante la historia médica del mismo y los antecedentes médicos tras la obtención de su consentimiento.

Una vez obtenida la información se transcribe de manera anonimizada y codificada mediante el programa Excel.

3.2.3.4 Evaluación neurocognitiva

Los test neuropsicológicos seleccionados para el estudio se realizarán por personal cualificado y entrenado para tal fin (tanto PIR de psicología, como MIR de Oncología Médica y Psiquiatría), durante la jornada de mañana o tarde, según disponibilidad del paciente y las instalaciones, a fin de obtener una mejor adherencia del paciente al estudio.

Los test se realizarán en consultas externas de Oncología Médica o en el despacho situado en el Hospital de Día onco-hematológico, en un ambiente tranquilo y confortable, con el fin de obtener resultados óptimos minimizando el impacto de factores externos, y en las mismas condiciones en las tres ocasiones que se realizan. En cada paciente, se repite el lugar y el momento de realización del estudio para mitigar posibles alteraciones en la evaluación.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se definen tres momentos de evaluación longitudinal neurocognitiva (*figura 4*):

* Basal o momento 0 (M0):

Previo al inicio de administración de quimioterápicos (con un rango de desde el día de antes de inicio de quimioterapia hasta 4 semanas antes del inicio del tratamiento quimioterápico).

Se realiza en un momento entre la primera consulta con oncología donde el paciente es informado del proceso y por tanto con nivel de shock y estrés potencialmente moderado por la información recibida, y previo al día de la primera administración de la quimioterapia para evitar la ansiedad en relación al inicio del tratamiento.

Se considera de vital importancia separar la cita de la evaluación neurocognitiva de cualquier otra cita en el hospital que tenga el paciente, y hacerlo en un momento expreso para ello, para intentar evitar alteraciones emocionales en el paciente en referencia a sus otras visitas o pruebas médicas.

* Post-quimioterapia o momento 1 (M1):

Tras la finalización del tratamiento antitumoral (con un rango entre 1 y 4 semanas tras su finalización).

Se considera importante realizar la evaluación en un momento sólo determinado para ello y en unas condiciones de recuperación de síntomas agudos del tratamiento quimioterápico. Por ello, se considera necesario esperar al menos 7 días tras el fin del tratamiento para la recuperación física y emocional del paciente.

Siempre se contacta telefónicamente con el paciente para establecer la cita, asegurando su bienestar físico y adaptando el momento a la preferencia del paciente para evitar así falta de adherencia y pérdidas de seguimiento.

En los casos de los pacientes que reciben neoadyuvancia, se realiza esta segunda evaluación siempre antes de la intervención quirúrgica, evitando así complicaciones agudas derivadas de la cirugía y retrasos en la evaluación por ingresos prolongados, y asegurando así un momento de realización similar entre todos los pacientes tras finalizar la quimioterapia.

* De seguimiento o momento 2 (M2):

Entre 24-30 semanas tras la finalización del tratamiento quimioterápico. Se contacta con el paciente para concertar la cita al menos 6 meses tras

MATERIAL Y MÉTODOS

el fin del último ciclo del tratamiento quimioterápico, en una visita exclusiva para realizar el estudio, y asegurando que el paciente no presenta ninguna secuela o complicación derivada de los tratamientos antitumorales que puedan influir en el rendimiento cognitivo.

El rango de margen de temporalidad corresponde a posibilidades logísticas, siendo el mínimo posible para que no afecte ni se vean alterados los resultados cognitivos por este motivo y mitigando el sesgo de temporalidad. Por otro lado, los momentos de evaluación son los recomendados en guías internacionales y también los utilizados en este tipo de estudios o similares.

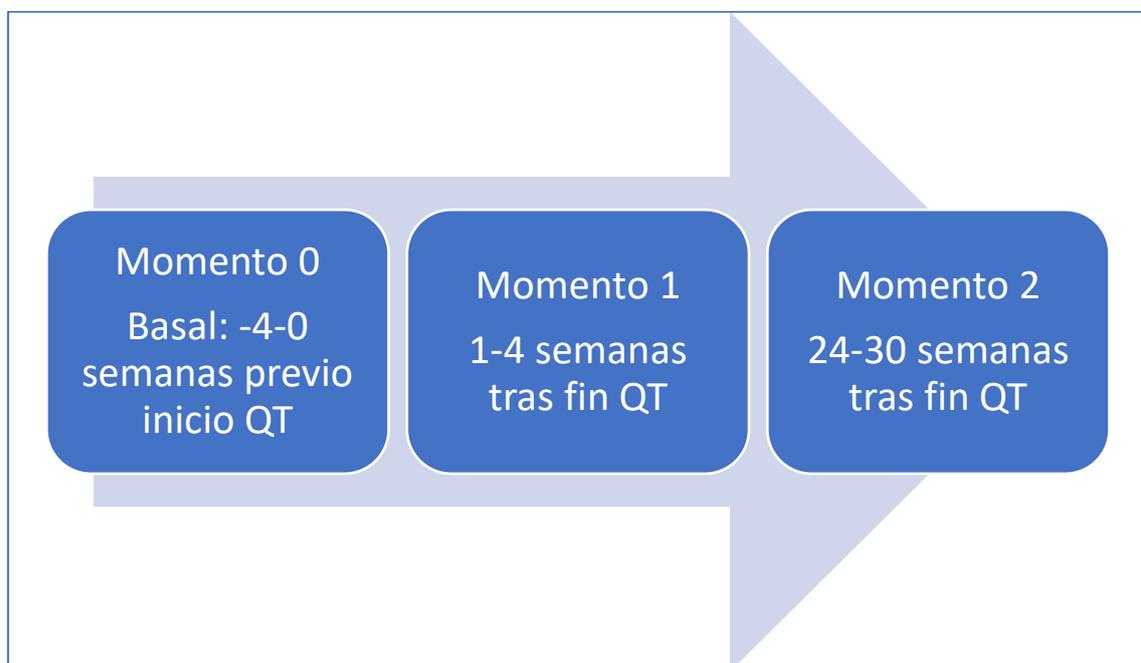


Figura 4. Momentos temporales definidos para realizar la evaluación cognitiva

El orden de las pruebas neuropsicológicas es siempre el mismo en las tres evaluaciones.

En la primera evaluación se realiza la entrevista personal si no se ha realizado previamente y se recogen todos los datos predeterminados sociodemográficos y clínicos del paciente. Y se procede posteriormente al desarrollo de las pruebas: primero se realiza el test FAST, seguidamente RAVLT, Clave de números, Cubos, Stroop, TMT A y B, Dígitos, Memoria visual PIEN y por último Letras y números. El orden de realización corresponde a las recomendaciones de las evaluaciones neuropsicológicas para la optimización de sus resultados.

MATERIAL Y MÉTODOS

Por último, se realiza una evaluación del estado de ansiedad y depresión mediante la escala HADS y después, se realiza el cuestionario FACT en referencia a la calidad de vida en el momento de obtención del cuestionario.

En el proceso de desarrollo de las pruebas, se tiene en cuenta el posible agotamiento o cansancio mental de los pacientes, por ello, los cuestionarios referentes al estado emocional se realizan en último lugar.

Todas las pruebas se hacen en la misma entrevista, seguidas, y en ningún momento en dos días o con interferencias temporales.

3.2.4 Análisis estadístico

En primer lugar, se realiza un análisis descriptivo y gráfico de todas las variables del estudio, tanto de las características sociodemográficas como de cada prueba neurocognitiva realizada.

Se incluye la prueba de normalidad de las variables cuantitativas para posteriormente al contrastar hipótesis aplicar test paramétrico o no paramétricos. Las variables continuas se expresan como media y desviación estándar para el estudio de la cohorte total y mediana y rango intercuartílico (IQR) para el análisis por subgrupos según el tipo de tumor primario, y las categóricas se expresan como valores absolutos y porcentajes.

En el estudio de la normalidad, para variables con número de datos superior a 50, se utiliza el estadístico de Kolmogorov-Smirnov y si es menor de 50 el de Shapiro-Wilk. Cuando el p-valor de la prueba de distribución normal sale significativo ($p < 0.05$), se acepta la hipótesis de que la variable no tiene distribución normal. En cambio, si el p-valor sale no significativo ($p > 0.05$), se acepta la hipótesis de que la variable en cuestión tiene distribución normal.

Se realizan posteriormente análisis exploratorios de las variables en los tres momentos de evaluación.

Para determinar la existencia de diferencias estadísticamente significativas entre la temporalidad de cada una de las variables neurocognitivas, se utiliza la prueba paramétrica T-student para muestras apareadas en las variables que presentan distribución normal, y la prueba no paramétrica de Wilcoxon para las variables sin normalidad. La prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis se utiliza para estudiar la diferencia en la evolución de las pruebas neurocognitivas en los tres puntos de tiempo en las cohortes de cáncer de colon y cáncer de mama.

Para considerar deterioro cognitivo en un paciente se utiliza la definición publicada previamente en varios estudios anteriores (140).

MATERIAL Y MÉTODOS

Las puntuaciones numéricas brutas se convierten en puntuaciones z (media = 0, DE = 1) utilizando datos normativos publicados ajustados por edad, educación y sexo. En cada momento, los pacientes se clasificaron como con deterioro cognitivo si se cumplía uno de los dos criterios siguientes: (1) puntuaciones z de $\leq -1,5$ para más de una prueba y (2) puntuaciones z de $\leq -2,0$ para al menos una prueba. Se utiliza la prueba de Mann-Whitney para evaluar la diferencia en el número de pruebas de deterioro entre pacientes con o sin disfunción cognitiva. El umbral de significación estadística se definió como 0,05 (bilateral). No se realizó corrección por multiplicidad, debido al carácter exploratorio del estudio, y no se utilizó imputación de datos.

Se utilizaron modelos de regresión lineal univariante para estudiar la asociación entre factores clínico-demográficos y disfunción cognitiva al inicio del estudio de manera basal.

La recogida de datos se ha realizado con el programa Excel. Los análisis de datos se llevaron a cabo utilizando el software estadístico R versión 3.6.2.

MATERIAL Y MÉTODOS

4 RESULTADOS

4.1 Selección de pacientes

Se identifican un total de 105 pacientes potencialmente candidatos al estudio a los cuales se les propone el proyecto durante el periodo de reclutamiento abierto.

De los 105 pacientes, se excluyen 12 que no cumplen todos los criterios de inclusión o cumplen alguno de exclusión: 4 candidatos por edad mayor de 75 años, 2 pacientes por rechazar el tratamiento de quimioterapia adyuvante, 5 por no aceptar voluntariamente participar y 1 paciente por antecedentes de enfermedad neurológica limitante.

Por otro lado, 10 pacientes presentan barrera idiomática que imposibilita llevar a cabo el estudio, 8 pacientes tienen problemas logísticos para poder realizar el protocolo y en 5 pacientes la enfermedad oncológica muestra progresión durante el tratamiento adyuvante y por tanto se excluyen de los análisis.

Por último, 8 pacientes que inicialmente se incluyen en el estudio, durante la realización del mismo en el primer momento de evaluación, muestran incapacidad física o emocional para llevarlo a cabo y del mismo modo se tienen que excluir de los análisis.

Finalmente, se incluyen 62 pacientes en el protocolo de investigación, quienes cumplen todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión. El flujo de selección de pacientes se refleja en la *Figura 5*.

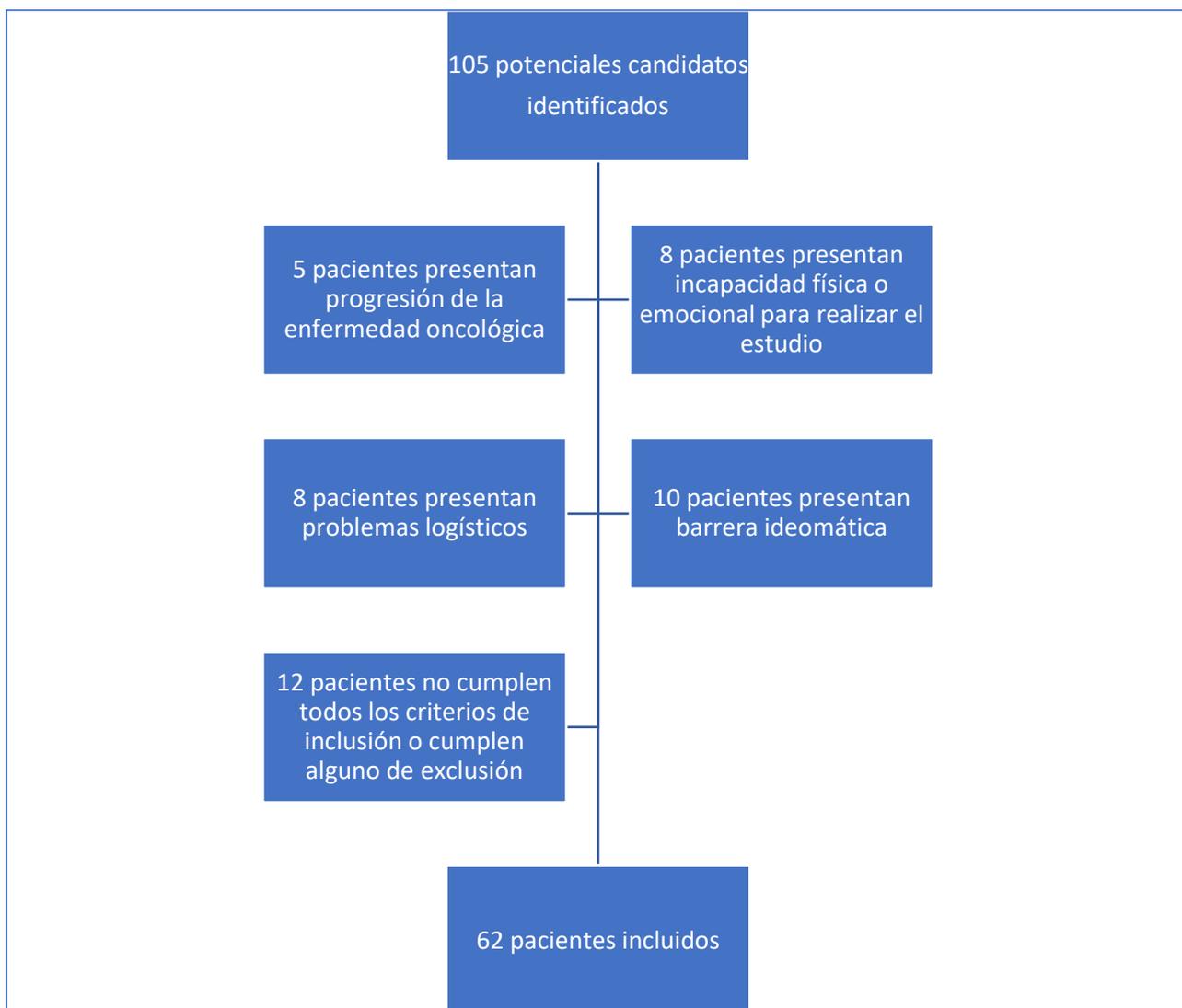


Figura 5. Identificación y selección de pacientes participantes en el estudio

De los pacientes elegibles incluidos que firman consentimiento informado, en la primera evaluación, los 62 realizan de manera completa todos los test o pruebas requeridas para el estudio, por tanto, la n final del primer momento para analizar se considera 62.

En la evaluación del segundo momento, tras la finalización del tratamiento antineoplásico, se pierden 7 pacientes que no pueden realizar el estudio en los tiempos determinados: 4 pacientes por malestar o síntomas mal controlados secundarios a la quimioterapia adyuvante, y los otros 3 pacientes rechazan continuar dentro del estudio. Por tanto, los pacientes analizables en dicho momento son 55.

RESULTADOS

En la evaluación del tercer momento, tras 6 meses después de finalizar el tratamiento quimioterápico, existen 10 pérdidas: 7 pacientes por progresión de la enfermedad oncológica y se encuentran en tratamiento antineoplásico para enfermedad metastásica en el momento de la evaluación y otros 3 pacientes por motivos de salud diferentes a la enfermedad oncológica que limitan su valoración y tienen que ser excluidos de la recogida de datos en ese momento. La n final de pacientes es 45 en el último momento.

Los pacientes incluidos en el análisis en cada momento y las pérdidas durante el desarrollo del proyecto de investigación se resumen en la *Figura 6*.

La adherencia final de los pacientes al proyecto fue del 88.7% en el segundo momento y del 80.64% en el tercer momento y por tanto global. La tasa de abandono del estudio es del 11.3% y del 27.4%, en el segundo y tercer momento respectivamente.

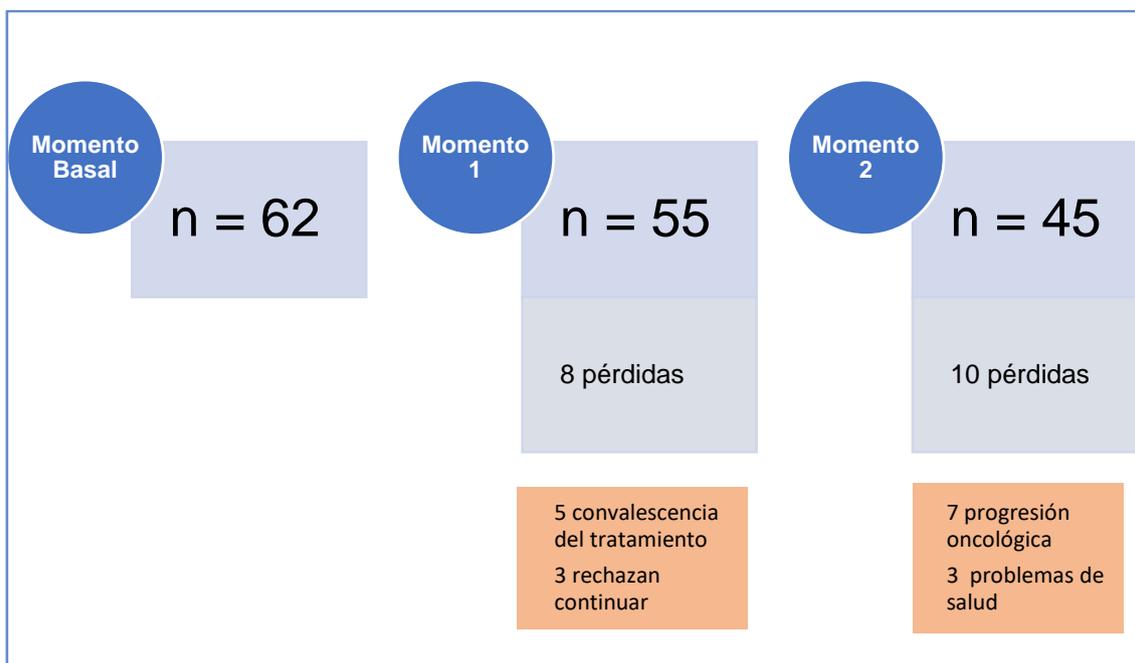


Figura 6. Pacientes incluidos en el análisis final en cada momento

4.2 Análisis estadístico descriptivo de la cohorte de estudio

4.2.1 Variables sociodemográficas

Se incluyen 62 pacientes en el proyecto. La media de edad de la cohorte son 55.5 años, mediana 56.5 años entre un rango mínimo de 30 años y máximo de 74 años. Se incluyen un total de 11 hombres (17.7%) y 51 mujeres (82.3%).

En referencia al estado civil, de los 62 participantes la mayoría, concretamente 49, se encuentran casados (79%), 6 participantes solteros/sin pareja (9.6%), 2 separados/divorciados (3.22%) y 5 viudos (8%).

En cuanto al nivel educativo, la mitad han recibido educación básica/graduado escolar (31 individuos es decir el 50%) y la otra mitad se encuentran en posesión de estudios superiores/universitarios.

En referencia a los antecedentes de consumo de tóxicos, 49 participantes niegan tabaquismo activo (79%); de los 13 que fuman (21%), 10 de ellos lo hace de manera moderada/severa (IPA>10) (76%) y 3 leve (23%). El consumo de alcohol habitual está presente en 12 participantes (19.4%) la mayor parte siendo leve (11; 91%). Los otros 50 individuos niegan consumo habitual de alcohol (80.7%).

La inmensa mayoría de la cohorte de estudio percibe el apoyo social necesario en relación a su proceso oncológico, 57 individuos (91.93%), frente a 5 que no perciben suficiente apoyo social (8%).

4.2.2 Variables clínicas generales

De los 62 pacientes, 36 presentan alguna comorbilidad diagnosticada diferente del proceso oncológico (58.1%) y 26 pacientes no tienen ninguna otra comorbilidad (41.9%). Entre los pacientes con comorbilidades 20 presentan dos enfermedades simultáneas o más (55.5%). Como antecedentes médicos relevantes se recoge la existencia de Diabetes Mellitus, presente en 9 pacientes (14.5%) e hipertensión arterial esencial que se encuentra diagnosticada en 15 pacientes (24.2%).

RESULTADOS

Ningún paciente de la cohorte tiene antecedentes psiquiátricos o psicológicos relevantes o diagnosticados (episodios en urgencias psiquiátricas, ingresos por motivos de salud mental, etc.).

La mitad de la cohorte, 31 pacientes (50%) toma tratamiento concomitante habitual y de manera regular pauta. De los cuales 24 pacientes toman asiduamente dos fármacos o más, un 38.7% del total de los pacientes incluidos.

A tener en cuenta que 51 pacientes (82.25%) tienen un ECOG de 0 durante todo el estudio y sólo 11 pacientes (17.74%) tienen un ECOG de 1. Ningún paciente presenta en ningún momento ECOG>1.

4.2.3 Variables relacionadas con el proceso oncológico

De los 62 pacientes incluidos, 22 presentan un diagnóstico de adenocarcinoma de colon (35.5%) y 40 cáncer de mama (64.5%); entre las cuales hay 20 (50%) pacientes que reciben neoadyuvancia y 20 pacientes que reciben adyuvancia (50%). Los 22 pacientes con cáncer de colon reciben todos ellos adyuvancia (100%).

Todos los pacientes con cáncer de mama son mujeres y entre los pacientes con adenocarcinoma de colon, la mitad (11) son mujeres, tal y como se representa en la *Figura 7*.

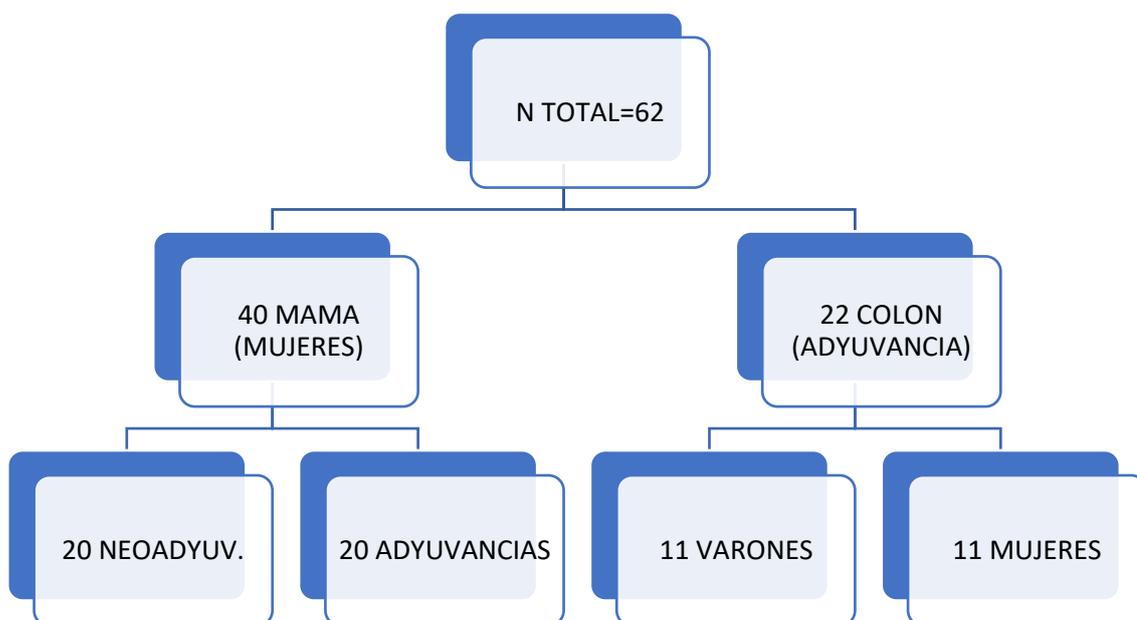


Figura 7. Pacientes incluidos según el tipo de tumor y la estrategia terapéutica recibida (neoadyuvancia/adyuvancia)

RESULTADOS

Por otro lado, 31 pacientes reciben radioterapia como parte de su estrategia terapéutica antitumoral (50%), todas ellas con diagnóstico de cáncer de mama. Reciben radioterapia externa convencional, en campo de la tumorectomía realizada con zona de pared torácica localizada y en zona ganglionar adyacente correspondiente, con dosis entre 45-50 Gy, hipofraccionada y con boost en el lecho quirúrgico de 10-16 Gy. En ningún caso craneal ni en campos próximos al sistema neurológico que pudiera interferir a nivel cognitivo.

Teniendo en cuenta el tipo de tratamiento quimioterápico recibido: 21 pacientes reciben capecitabina o derivados del fluoracilo (33.9%), todos ellos con diagnóstico de cáncer de colon como corresponde y por tanto en adyuvancia; 20 pacientes reciben oxaliplatino o derivados del platino (32.3%), de los cuales 1 con diagnóstico de cáncer de mama y el resto con cáncer de colon, todos ellos lo han recibido en situación adyuvante. Por otro lado 39 pacientes reciben taxanos (62.9%), todos con diagnóstico de cáncer de mama, 20 pacientes reciben los taxanos en neoadyuvancia y 19 en adyuvancia (51% y 49% respectivamente); las 40 pacientes con cáncer de mama reciben ciclofosfamida (64%); y por último, otro grupo de tratamientos antineoplásicos utilizado con los esquemas de enfermedad localizada son las antraciclinas que las reciben 38 pacientes (61.3%), todas con diagnóstico de cáncer de mama, 20 en situación neoadyuvante y 18 en adyuvancia (52% y 48% respectivamente).

Los 62 pacientes completan el esquema de tratamiento preespecificado. En los pacientes con cáncer de colon el esquema seleccionado es CAPOX: oxaliplatino 130 mg/m² día 1 con capecitabina 1000 mg/m² oral días 1 a 14 cada 21 días, durante 8 ciclos que aproximadamente son 6 meses. El esquema para el tratamiento de cáncer de mama es paclitaxel semanal 80 mg/m² durante 12 semanas, seguido de doxorubicina 60 mg/m² con ciclofosfamida 600mg/m² cada 3 ó 2 semanas durante 4 ciclos más, un total de aproximadamente 5-6 meses de tratamiento. En 2 pacientes se evita el uso de antraciclinas utilizando el esquema con docetaxel 75m/m² y ciclofosfamida 600mg/m² cada 21días. En una paciente con cáncer de mama se añade carboplatino al esquema de tratamiento neoadyuvante. Ningún paciente recibe tratamiento con terapias dirigidas o inmunoterapia.

Así mismo, 26 pacientes reciben un tipo de hormonoterapia dentro de su plan terapéutico (41.9%), todas ellas con diagnóstico de cáncer de mama y lo reciben de manera adyuvante al finalizar la quimioterapia.

RESULTADOS

A continuación, se resumen en la *tabla 4* las principales características descriptivas de nuestra cohorte de estudio, y en la *tabla 5*, los tratamientos recibidos por los pacientes.

Tabla 4. Resumen principales características clínicas y sociodemográficas de los pacientes incluidos

Características		Pacientes n=62 (%)
Edad	Media (rango)	56.5 años (30-74)
Sexo	Hombre	11 (17.7)
	Mujer	51 (82.3)
Nivel estudios	Básico	31 (50)
	Superior	31 (50)
Tabaco	Sí	13 (21)
	No	49 (79)
Alcohol	Sí	12 (19.4)
	No	50 (80.7)
Comorbilidades	Sí	36 (58.1)
	No	26 (41.9)
Número de comorbilidades	≥2	20 (32.3)
	<2	42 (67.7)
Diabetes M	Sí	9 (14.5)
	No	53 (85.5)
HTA	Sí	15 (24.2)
	No	47 (75.8)
Tratamiento habitual	Si	31 (50)
	No	31 (50)
Tipo de tumor	Adenocarcinoma de colon	22 (35.5)
	Cáncer de mama	40 (64.5)
Tipo de tratamiento	Adyuvante	42 (67.7)
	Neoadyuvante	20 (32.3)
ECOG	0	51 (82.2)
	1	11 (17.7)
	≥2	0

RESULTADOS

Tabla 5. Tipo de tratamientos administrados a los pacientes en la (neo) adyuvancia

Tratamientos	N (%)	
Capecitabina	No	41 (66.1)
	Sí	21 (33.9)
Antraciclinas	No	24 (38.7)
	Sí	38 (61.3)
Oxaliplatino	No	42 (67.7)
	Sí	20 (32.3)
Taxanos	No	23 (37.7)
	Sí	39 (62.9)
Hormonoterapia	No	26 (41.9)
	Sí	36 (58.1)
Radioterapia	No	31 (50)
	Sí	31 (50)

4.3 Análisis estadístico descriptivo de las funciones cognitivas de la cohorte de estudio en el momento basal (M=0)

-Pruebas neurocognitivas

En el primer momento basal previo a la realización de la quimioterapia se obtienen los resultados descriptivos detallados a continuación, de cada prueba, que determina la situación cognitiva basal de la que parte nuestro grupo de estudio. Mediante el estadístico Kolmogorov-Smirnov se comprueba la normalidad de la variable (si $p > 0.05$ se acepta que la variable presenta distribución normal) con corrección de significación de Lilliefors, o mediante Saphiro-Wilk según el caso.

Para realizar el análisis estadístico se utilizan las puntuaciones estimadas de cada test, esto es, las puntuaciones obtenidas tras la corrección por edad y nivel de estudios específicas en cada prueba.

FAST

En el test FAST la puntuación mediana obtenida es un valor de 31.5 puntos con un rango intercuartílico (IQR) de 23.3-44. En el subgrupo de pacientes con cáncer de mama la mediana obtenida es 34 (IQR 27-46) y en el subgrupo de cáncer de colon 26.5 (IQR 17.3-36.3).

La media del grupo global son 32.32 puntos y la desviación típica 12.84. A mayores puntuaciones mejor rendimiento cognitivo. En la *tabla 6* se resumen los resultados obtenidos.

Tabla 6. Resultados del estudio descriptivo de FAST en el momento basal

	Estadístico global	Mama	Colon
Mediana	31.5	34	26.5
Rango IQR	23.3-44	27-46	17.3-36.3
Media	32.32	36.59	31.76
Varianza	164.38	106.71	133.19
Desv desviación	12.82	10.33	11.54
Mínimo	4	15	17
Máximo	55	54	55
Rango	51	39	38
Kolmogorov-Smirnov	0.200	x	x
Shapiro-Wilk	x	0.307	0.550

RAVLT

En la parte de la memoria inmediata de la prueba RAVLT, los valores resultantes de mediana y rango son 8 y 5.3-11 respectivamente. Para el subgrupo de cáncer de mama son 8.5 y 6-12 y por último para los pacientes con cáncer de colon 7 y 5-10. En la parte del test RAVLT que mide el global de la memoria (inmediata y tardía) los resultados del grupo total son 45 de mediana y 44.95 de media. Con mayores puntuaciones, mayor optimización de la memoria. El resumen de los resultados obtenidos se especifica en *tabla 7*.

Tabla 7. Resultados del estudio descriptivo de RAVLT en el momento basal.

Tabla 7.1. Memoria inmediata

	Memoria inmediata	Mama	Colon
Mediana	8	8.5	7
Rango IQR	5.3-8.2	6-12	5-10
Media	8.18	9.03	7.92
Varianza	13.52	18.19	5.24
Desv desviación	3.67	4.26	2.28
Mínimo	0	0	5
Máximo	15	15	12
Rango	15	15	7
Kolmogorov-Smirnov	0.200	x	x
Shapiro-Wilk	x	0.210	0.295

Tabla 7.2. Memoria global (inmediata y tardía)

	Memoria global	Mama	Colon
Mediana	45	52	42
Rango IQR	21-66	24	16.5
Media	44.95	48.92	43.07
Varianza	198.24	284.61	100.57
Desv desviación	14.08	16.87	10.02
Mínimo	16	18	29
Máximo	78	78	62
Rango	62	60	33
Kolmogorov-Smirnov	0.200	x	x
Shapiro-Wilk	x	0.517	0.722

RESULTADOS

CLAVE DE NÚMEROS

Los resultados obtenidos en la prueba Clave de números se resumen en la *tabla 8*. De manera general, con mayor puntuación mejor capacidad de atención y función psicomotora.

Tabla 8. Resultados del estudio descriptivo de Clave de números en el momento basal

	Estadístico global	Mama	Colon
Mediana	10	10	10.5
Rango IQR	9-12	9-12	9-12
Media	10.45	10.92	11.07
Varianza	5.92	7.61	2.41
Desv desviación	2.43	2.75	1.55
Mínimo	5	5	9
Máximo	16	16	13
Rango	11	11	4
Kolmogorov-Smirnov	0.023	x	x
Shapiro-Wilk	x	0.826	0.078

CUBOS

La mediana de las puntuaciones estimadas en Cubos es 11 y el IQR 9-13 en el global de la cohorte, siendo igual para los subgrupos de colon y mama. Mayores puntuaciones en esta prueba reflejan mejor función visoconstructiva. En la *tabla 9* se detallan los resultados obtenidos.

Tabla 9. Resultados del estudio descriptivo de Cubos en el momento basal

	Estadístico global	Mama	Colon
Mediana	11	11	11
Rango IQR	9-13	9-13	9-12
Media	11.06	11.48	11.30
Varianza	6.7	8.87	3.89
Desv desviación	2.59	2.97	1.97
Mínimo	6	6	8
Máximo	19	19	14
Rango	13	13	6
Kolmogorov-Smirnov	0.004	x	x
Shapiro-Wilk	x	0.417	0.109

RESULTADOS

DÍGITOS

Este subtest del WEIS III, valora la capacidad de atención y la memoria específicamente verbal e inmediata, y a mayores valores obtenidos refleja una mejor función cognitiva en dichos niveles. En Dígitos la mediana obtenida es 10 en global y en los subgrupos, con rangos aproximadamente entre 9-12. En la *tabla 10* se detallan todos los resultados.

Tabla 10. Resultados del estudio descriptivo de Dígitos en el momento basal

	Estadístico global	Mama	Colon
Mediana	10	10	10
Rango IQR	9-12	8.8-12	9-12
Media	10.55	11.07	10.61
Varianza	6.54	8.37	3.42
Desv desviación	2.55	2.89	1.85
Mínimo	5	7	8
Máximo	19	19	14
Rango	14	12	6
Kolmogorov-Smirnov	0.008	x	x
Shapiro-Wilk	x	0.120	0.295

PIEN

En el test de PIEN o test de Barcelona, se utiliza la parte específica que evalúa la memoria visual, suponiendo a mayor puntuación obtenida en el test, mejor capacidad de memoria visual.

La mediana del grupo global es 60, con valores de rango entre 30-80; y los pacientes con cáncer de mama obtienen resultados muy similares a los pacientes con cáncer de colon.

A continuación, en la *tabla 11*, se resumen todos los resultados obtenidos en el momento basal.

RESULTADOS

Tabla 11. Resultados del estudio descriptivo de PIEN en el momento basal

	Estadístico global	Mama	Colon
Mediana	60	60	70
Rango IQR	30-80	30-80	42.5-80
Media	58.87	57.96	66.15
Varianza	807.7	887.03	717.30
Desv desviación	28.42	29.78	26.78
Mínimo	10	10	20
Máximo	95	95	95
Rango	85	85	75
Kolmogorov-Smirnov	0.001	x	x
Shapiro-Wilk	x	0.010	0.087

LETRAS Y NÚMEROS

Los valores obtenidos en esta prueba reflejan un mejor rendimiento de la función ejecutiva cuánto mayor es la puntuación, y, se resumen a continuación en la *tabla 12* tanto los valores globales como por subgrupo en función del tumor primario.

Tabla 12. Resultados del estudio descriptivo de Letras y Números en el momento basal

	Estadístico global	Mama	Colon
Mediana	11	10	11
Rango IQR	8.3-12	9-12	8-13
Media	10.58	10.55	11.15
Varianza	7.52	7.79	7.64
Desv desviación	2.74	2.79	2.76
Mínimo	6	6	6
Máximo	18	18	16
Rango	12	12	10
Kolmogorov-Smirnov	0.068	x	x
Shapiro-Wilk	x	0.292	0.946

STROOP

En el test de Stroop se obtiene la puntuación directa total corregida por edad, que refleja la velocidad de procesamiento del sujeto siendo mayores puntuaciones obtenidas, mejor rendimiento cognitivo. La mediana de toda la cohorte es 50 con IQR 44.3-55.5, siendo muy similar a los resultados obtenidos por subgrupos de tumor primario. Por otro lado, también se obtienen los valores de interferencia, esto es la diferencia entre la puntuación obtenida y la que se esperaría obtener midiendo la capacidad de inhibición; las puntuaciones cuanto más positivas son, mejor conservada se halla la capacidad cognitiva superior de inhibición de impulso. La mediana de interferencia global es 0.52, con un IQR -11.47- 12.51.

Los resultados completos se resumen en la *tabla 13*.

Tabla 13. Resultados de Stroop en el momento basal

Tabla 13.1. Resultados de Stroop total

	Estadístico global	Mama	Colon
Mediana	50	49.5	51.5
Rango IQR	44.3-55.5	46.8-54	43.3-59.3
Media	51.53	52.33	53.30
Varianza	132.41	147.61	222.56
Desv desviación	11.5	12.14	14.91
Mínimo	28	28	35
Máximo	80	80	77
Rango	52	52	42
Kolmogorov-Smirnov	0.001	x	x
Shapiro-Wilk	x	0.071	0.167

Tabla 13.2. Resultados de Stroop en la subparte de Interferencia

	Interferencia	Mama	Colon
Mediana	0.52	0.84	-1.03
Rango IQR	-11.47-12.51	8.82	29.67
Media	1.83	2.86	3.19
Varianza	141.47	158.02	228.33
Desv desviación	11.89	12.57	15.11
Mínimo	-22.69	-22.69	-15
Máximo	34	34	26.70
Rango	56.69	56.69	41.70
Kolmogorov-Smirnov	0.001	x	x
Shapiro-Wilk	x	0.047	0.146

TRAIL MAKING TEST A Y B

En el TMT la puntuación difiere del resto dado que mide el tiempo invertido para una tarea propuesta y, por tanto, con mayor puntuación peor función cognitiva, en concreto refleja las áreas de la función psicomotora (TMTA) y ejecutiva (TMTB). La mediana y el rango IQR son 40, 30-60 y 97, 65-136 en TMTA y B respectivamente. En la *tabla 14* se detallan los resultados obtenidos.

Tabla 14. Resultados del estudio descriptivo de TMT en el momento basal

Tabla 14.1. TMTA

	Estadístico global	Mama	Colon
Mediana	40	37	45.5
Rango IQR	30-60	28-53.5	33.5-68
Media	48.16	41.77	41.15
Varianza	573.93	471.48	202.64
Desv desviación	23.95	21.71	14.23
Mínimo	14	14	25
Máximo	117	98	70
Rango	103	84	45
Kolmogorov-Smirnov	0.001	x	x
Shapiro-Wilk	x	0.001	0.044

Tabla 14.2. TMTB

	Estadístico global	Mama	Colon
Mediana	97	90	118
Rango IQR	65-136	57-119	82-185
Media	120.30	92.66	111.38
Varianza	7866.94	3244.46	2890.09
Desv desviación	88.69	56.96	53.75
Mínimo	31	31	50
Máximo	593	270	235
Rango	562	239	185
Kolmogorov-Smirnov	0.000	x	x
Shapiro-Wilk	x	0.000	0.042

-Evaluación del estado anímico, emocional y calidad de vida

HADS

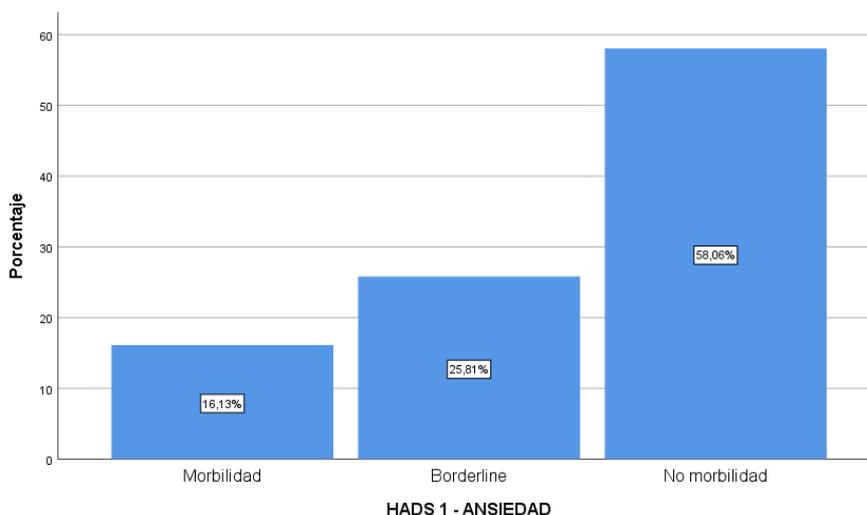
En cuanto a la situación emocional de la cohorte en el momento basal, la valoración de la ansiedad mediante la evaluación con HADS determina 10 pacientes con valores considerados como morbilidad presente (16.1%), 16 pacientes con valores borderline (25.8%) y 36 pacientes con resultados de ausencia de ansiedad (58%). Y respecto a la situación anímica, hay 1 paciente con datos de depresión (1.6% de la muestra), 10 pacientes con valores considerados borderline en cuanto a síntomas depresivos (16.1%) y 51 pacientes que no muestran datos de depresión en el momento de la evaluación (82.2%), tal y como se muestra en la *tabla 15* y en los *gráficos 1a* y *1b*.

Tabla 15. Resultados HADS momento basal

		N=62 (%)
ANSIEDAD	Morbilidad	10 (16.1)
	Borderline	16 (25.8)
	Ausencia morbilidad	36 (58)
DEPRESIÓN	Morbilidad	1 (1.61)
	Borderline	10 (16.1)
	Ausencia morbilidad	51 (82.2)

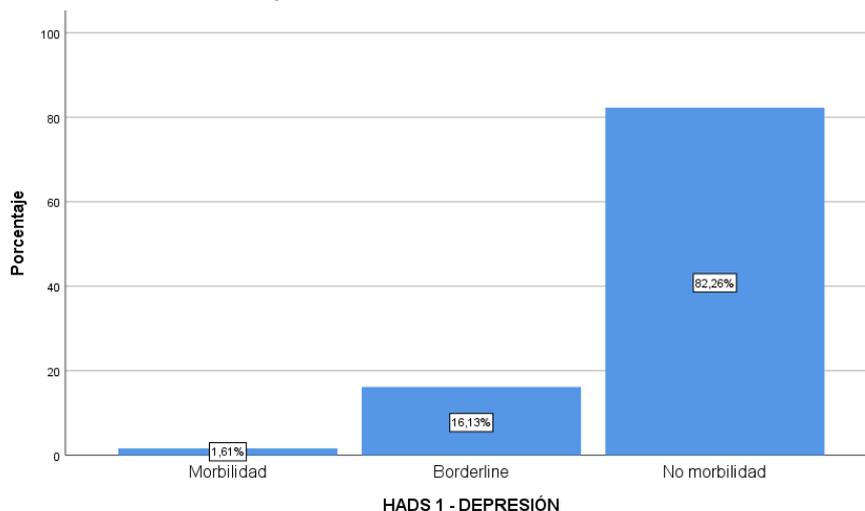
Gráfico 1. Resultados HADS

Gráfico 1a. Ansiedad



RESULTADOS

Gráfico 1b. Depresión



FACT

En cuanto a la percepción de calidad de vida, en el test FACT se valora de manera separada los cuestionarios referentes a pacientes con cáncer de colon y los de cáncer de mama.

El FACT general engloba 4 escalas de ítems comunes (físicos, funcionales, social/familiar y emocional/bienestar), y se añade una escala específica para ítems relacionados con el cáncer de mama o colon obteniendo así el valor FACT-C (colon) o FACT-B (mama).

Por otro lado, se determina el valor TOI, una puntuación obtenida mediante las valoraciones de las escalas funcionales, físicas y las propias del tumor (C de colon o B de mama), cuyo resultado especifica mayormente la percepción de la calidad de vida física refiriéndose a los posibles síntomas relacionados con el tumor directamente y a cómo interacciona con la funcionalidad del paciente, siendo más sensible a los cambios relacionados con el tumor propiamente, y tratando de discernir aquellos pacientes con deterioro funcional secundario al proceso oncológico.

Por último, se define un valor FACT-G general, sin tener en cuenta el tipo de tumor, como una valoración global de la percepción del estado general y funcional de los pacientes sobre sí mismos, independientemente del tumor primario.

RESULTADOS

Cada ítem dentro de cada cuestionario tiene 5 opciones de respuesta graduadas en una escala Likert en la que a mayor puntuación refleja mejor calidad de vida.

En la *tabla 16* se resumen los resultados descriptivos obtenidos en cada parte del cuestionario en el momento basal en cada subgrupo.

Tabla 16. Resultados del estudio descriptivo de FACT en el momento basal en global y en cada grupo según tipo de tumor

	FACT-G	TOI-B	FACT-B	TOI-C	FACT-C
Mediana	81.50	62	101	69	101
Rango IQR	20	16	17	24	35
Media	80.22	62.51	103.23	61.76	100.95
Varianza	182.54	115.52	238.65	206.190	320.84
Desv desviación	13.51	10.74	15.44	14.35	17.91
Mínimo	42	44	61	31	71
Máximo	108	85	128	81	127
Rango	66	41	67	50	56
Kolmogorov- Smirnov	0.025	0.200	0.200	0.011	0.200
Shapiro-Wilk	0.869	0.590	0.135	0.099	0.141

4.4 Análisis estadístico descriptivo de las funciones cognitivas de la cohorte de estudio tras acabar el tratamiento de quimioterapia (M1)

-Pruebas neurocognitivas

En el segundo momento, tras finalizar el tratamiento de quimioterapia, se obtienen los resultados descriptivos detallados a continuación, de cada prueba, que determina la situación cognitiva postquimioterapia de nuestro grupo de estudio. La evaluación se realiza entre 1 y 4 semanas tras finalizar el último ciclo de quimioterapia, comprobando la ausencia de síntomas agudos derivados del tratamiento y en los pacientes que reciben neoadyuvancia se lleva a cabo siempre antes de la intervención quirúrgica. Mediante el estadístico Kolmogorov-Smirnov o Shapiro-Wilk se comprueba la normalidad de la variable (si $p > 0.05$ se acepta que la variable presenta distribución normal) con corrección de significación de Lilliefors.

Para realizar el análisis estadístico se utilizan las puntuaciones estimadas de cada test, esto es, las puntuaciones obtenidas tras la corrección por edad y nivel de estudios específicas en cada prueba que lo tiene predeterminado.

FAST

La mediana del grupo global obtenida en la segunda evaluación es de 34 con un rango IQR 22-40.5. En el subgrupo de cáncer de mama la mediana es de 37 con rango 25-46, y 27 con rango 19-33 en el subgrupo de colon. Todos los valores obtenidos se resumen en la *tabla 17*.

Tabla 17. Resultados del estudio descriptivo de FAST en el segundo momento de evaluación postquimioterapia

	Estadístico global	Mama	Colon
Mediana	34	37	27
Rango IQR	22-40.5	25-46	19-33
Media	33.24	38.55	29.92
Varianza	176.77	176.71	70.57
Desv desviación	13.29	13.29	8.40
Mínimo	8	18	13
Máximo	72	72	41
Rango	64	54	28
Kolmogorov-Smirnov	0.200	x	x
Shapiro-Wilk	x	0.345	0.466

RESULTADOS

RAVLT

En la parte de la memoria inmediata de la prueba RAVLT, los valores resultantes de mediana y rango son 8 y 5 -11 respectivamente. Para el subgrupo de cáncer de mama son 8 y 5-12 y, por último, para los pacientes con cáncer de colon 7 y 4.3-9. En la parte del test RAVLT que mide el global de la memoria (inmediata y tardía) los resultados del grupo total son 39 de mediana y 40.82 de media. El resumen de los resultados obtenidos se especifica en *tabla 18*.

Tabla 18. Resultados del estudio descriptivo de RAVLT en el segundo momento de evaluación postquimioterapia

Tabla 18.1. Memoria inmediata

	Memoria inmediata	Mama	Colon
Mediana	8	8	7
Rango IQR	5-11	5-12	4.3-9
Media	7.89	9.22	6.84
Varianza	15.43	16.87	8.47
Desv desviación	3.92	4.10	2.91
Mínimo	0	0	2
Máximo	15	15	11
Rango	15	15	9
Kolmogorov-Smirnov	0.078	x	x
Shapiro-Wilk	x	0.154	0.549

Tabla 18.2. Memoria global (inmediata y tardía)

	Memoria global	Mama	Colon
Mediana	39	46	37
Rango IQR	18	18	9.5
Media	40.82	44.81	38.23
Varianza	152.15	169.92	80.19
Desv desviación	12.33	13.03	8.95
Mínimo	14	20	25
Máximo	72	72	59
Rango	58	52	34
Kolmogorov-Smirnov	0.200	x	x
Shapiro-Wilk	x	0.911	0.537

RESULTADOS

CLAVE DE NÚMEROS

En el momento postquimioterapia se obtiene un valor de 10 como mediana del grupo global con un rango 9-12.

Los resultados obtenidos en la prueba Clave de números se resumen en la *tabla 19*.

Tabla 19. Resultados del estudio descriptivo de Clave de números en el segundo momento de evaluación postquimioterapia

	Estadístico global	Mama	Colon
Mediana	10	10	10.5
Rango IQR	9-12	9-12	9-11
Media	10.04	11	9.30
Varianza	8.96	10.07	4.56
Desv desviación	2.99	3.17	2.13
Mínimo	2	5	6
Máximo	17	17	12
Rango	15	12	6
Kolmogorov-Smirnov	0.025	x	x
Shapiro-Wilk	x	0.711	0.087

CUBOS

El resultado obtenido en esta prueba para la cohorte total y el subgrupo de mama es una mediana de 11 y rango IQR 3. En el subgrupo de cáncer de colon la mediana es 11.5 con rango 10.3-12.

En la *tabla 20* se detallan todos los resultados obtenidos.

Tabla 20. Resultados del estudio descriptivo de Cubos en el segundo momento de evaluación postquimioterapia

	Estadístico global	Mama	Colon
Mediana	11	11	11.5
Rango IQR	9-12	9-12	10.3-12
Media	10.89	11.59	10.61
Varianza	9.32	11.40	7.25
Desv desviación	3.05	3.37	2.69
Mínimo	3	6	4
Máximo	19	19	13
Rango	16	13	9
Kolmogorov-Smirnov	0.003	x	x
Shapiro-Wilk	x	0.252	0.012

RESULTADOS

DÍGITOS

En esta prueba la mediana obtenida es 10 en global y también en los subgrupos aproximadamente, con rangos que oscilan entre 9-12.

En la *tabla 21* se detallan todos los resultados.

Tabla 21. Resultados del estudio descriptivo de Dígitos en el segundo momento de evaluación postquimioterapia

	Estadístico global	Mama	Colon
Mediana	10	10	10.5
Rango IQR	9-12	9-12	9-11.8
Media	10.18	10.81	11.23
Varianza	7.37	6.77	3.02
Desv desviación	2.71	2.60	1.73
Mínimo	4	7	9
Máximo	17	17	14
Rango	13	10	5
Kolmogorov-Smirnov	0.200	x	x
Shapiro-Wilk	x	0.129	0.202

PIEN

En el test de PIEN o de la memoria visual, la mediana del grupo es 60 con rango de 30-80. Los datos obtenidos para los pacientes con cáncer de mama son muy similares, sin embargo, en el subgrupo de cáncer de colon se obtiene una mediana de 45 con rango de 20-80.

A continuación, se resumen todos los resultados en la *tabla 22*.

RESULTADOS

Tabla 22. Resultados del estudio descriptivo del test de PIEN en el segundo momento de evaluación postquimioterapia

	Estadístico global	Mama	Colon
Mediana	60	60	45
Rango IQR	30-80	30-90	20-80
Media	55.36	63.88	56.92
Varianza	940.60	812.17	1081.41
Desv desviación	30.66	28.49	32.88
Mínimo	5	20	5
Máximo	95	95	95
Rango	90	75	90
Kolmogorov-Smirnov	0.001	x	x
Shapiro-Wilk	x	0.002	0.064

LETRAS Y NÚMEROS

Los valores obtenidos en esta prueba en la cohorte total son 9 y 8-12 de mediana y rango respectivamente, con escasas diferencias en los subgrupos.

El resto de valores obtenidos se resumen a continuación en la *tabla 23*.

Tabla 23. Resultados del estudio descriptivo de Letras y Números en el segundo momento de evaluación postquimioterapia

	Estadístico global	Mama	Colon
Mediana	9	9	10.5
Rango IQR	8-12	8-11	8.3-13
Media	9.76	9.51	10.46
Varianza	9.18	11.49	4.76
Desv desviación	3.03	3.38	2.18
Mínimo	4	4	7
Máximo	18	18	13
Rango	14	14	6
Kolmogorov-Smirnov	0.158	x	x
Shapiro-Wilk	x	0.362	0.94

RESULTADOS

STROOP

En la valoración total del test de Stroop total la mediana de la cohorte entera es de 50 con rango de 46-56, y se obtienen datos muy similares para ambos subgrupos por separado.

Por otro lado, se determinan los valores de la subparte de Interferencia con una mediana de 1.37 y rango intercuartil de 11.22 en la cohorte total. El análisis por subgrupos tumorales revela mayores diferencias en las medias de los datos en Interferencia. Los resultados se resumen en la *tabla 24*.

Tabla 24. Resultados de Stroop en el segundo momento de evaluación postquimioterapia

Tabla 24.1. Resultados de Stroop total

	Estadístico global	Mama	Colon
Mediana	50	50	53.5
Rango IQR	46-56	46-54	49-58.5
Media	51.70	52.37	55.38
Varianza	79.38	73.93	114.42
Desv desviación	8.91	8.59	10.69
Mínimo	30	40	30
Máximo	74	74	72
Rango	44	34	42
Kolmogorov-Smirnov	0.200	x	x
Shapiro-Wilk	x	0.225	0.355

Tabla 24.2. Resultados de Stroop en la subparte de Interferencia

	Interferencia	Mama	Colon
Mediana	1.37	3.14	6.32
Rango IQR	11.22	12	10.41
Media	1.32	2.49	5.89
Varianza	117.11	84.89	119.80
Desv desviación	10.82	9.21	10.94
Mínimo	-40.70	-10.95	-20.14
Máximo	25.742	25.62	23.51
Rango	66.32	36.57	43.65
Kolmogorov-Smirnov	0.200	x	x
Shapiro-Wilk	x	0.355	0.281

RESULTADOS

TRAIL MAKING TEST A Y B

En el TMTA, en el momento postquimioterapia, la mediana global son 40 puntos y el rango 29.5-52. Por otro lado, en el TMTB la mediana de la cohorte son 90 con un rango IQR de 59.5-120.5.

En la *tabla 25* se detallan los resultados obtenidos en cada parte del test y en cada subgrupo.

Tabla 25. Resultados del estudio descriptivo de TMT en el segundo momento de evaluación postquimioterapia

Tabla 25.1. TMTA

	Estadístico global	Mama	Colon
Mediana	40	36	46.5
Rango IQR	29.5-52	29-52	35.5-52
Media	44.45	39.37	44.23
Varianza	372.88	402.85	249.359
Desv desviación	19.31	20.07	15.79
Mínimo	15	15	26
Máximo	96	96	75
Rango	81	81	49
Kolmogorov-Smirnov	0.012	x	x
Shapiro-Wilk	x	0.001	0.085

Tabla 25.2. TMTB

	Estadístico global	Mama	Colon
Mediana	90	88	105
Rango IQR	59.5-120.5	54-105	70-120
Media	103.40	79.81	94.76
Varianza	3987.57	1496.61	1635.52
Desv desviación	63.14	38.68	40.44
Mínimo	30	30	40
Máximo	360	200	180
Rango	330	170	140
Kolmogorov-Smirnov	0.001	x	x
Shapiro-Wilk	x	0.006	0.458

RESULTADOS

-Evaluación del estado anímico, emocional y calidad de vida

HADS

En el segundo momento postquimioterapia, se realiza la escala HADS nuevamente para minimizar la potencial influencia del estado anímico en la función cognitiva.

En esta situación, 9 pacientes presentan síntomas de ansiedad (16.36%), 14 pacientes se encuentran en situación borderline (25.45%), y el resto 32 (58.18%) no presentan datos de ansiedad en ese momento. Por otra parte, 4 pacientes tienen datos compatibles con morbilidad depresiva (7.27%), 3 pacientes presentan síntomas borderline (5.45%), y los 48 restantes obtienen valores considerados de no morbilidad a nivel depresivo (87.27%).

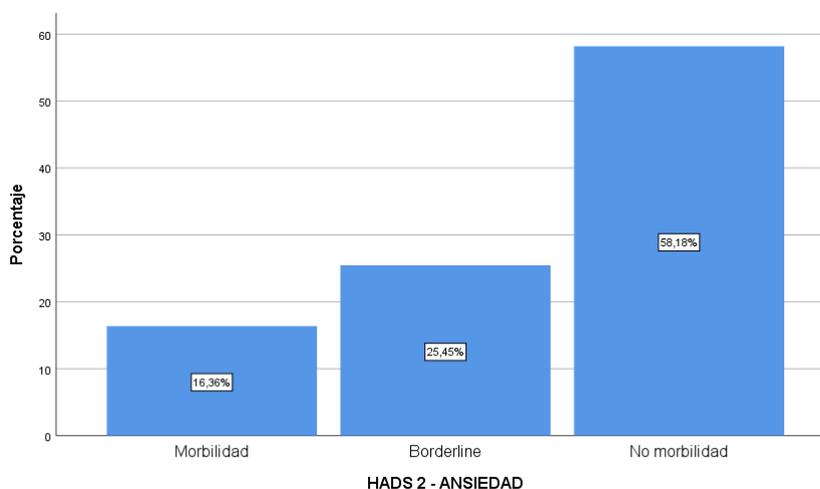
El resumen de los resultados obtenidos se muestra en la *tabla 26* y en los *gráficos 2a* y *2b*.

Tabla 26. Resultados HADS segundo momento de evaluación postquimioterapia

		N=55 (%)
ANSIEDAD	Morbilidad	9 (16.36)
	Borderline	14 (25.45)
	Ausencia morbilidad	32 (58.18)
DEPRESIÓN	Morbilidad	4 (7.27)
	Borderline	3 (5.45)
	Ausencia morbilidad	48 (87.27)

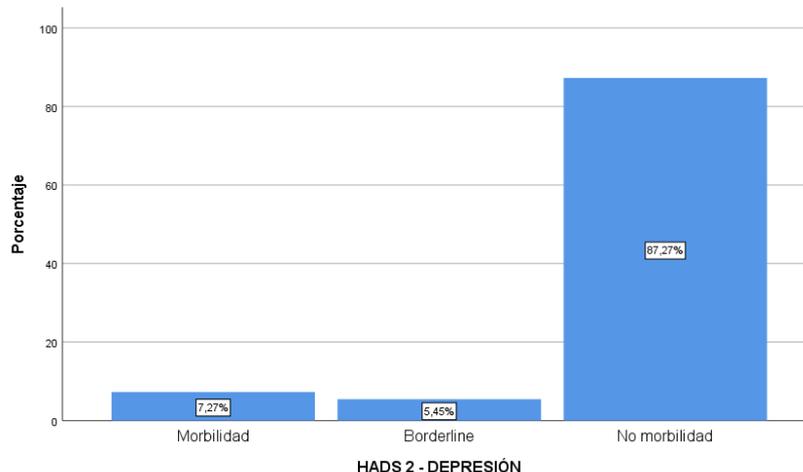
Gráfico 2. Resultados HADS

Gráfico 2a. Ansiedad



RESULTADOS

Gráfico 2b. Depresión



FACT

Se lleva a cabo el cuestionario FACT acerca de la calidad de vida percibida por el paciente en el momento de finalizar la quimioterapia. Se evalúan nuevamente todas las partes: FACT G, cuestionario general de todos los pacientes, TOI-B y FACT-B de los pacientes con cáncer de mama y TOI-C y FACT-C de los pacientes con cáncer de colon. Los resultados obtenidos se detallan en la *tabla 27*.

Tabla 27. Resultados del estudio descriptivo de FACT en el segundo momento de evaluación postquimioterapia

	FACT-G	TOI-B	FACT-B	TOI-C	FACT-C
Mediana	83	61.50	104	61	105
Rango IQR	16	17	19	14	18
Media	82.11	64.31	105.58	61.82	102.71
Varianza	154.48	200.39	303.10	116.27	171.72
Desv desviación	12.42	14.15	17.41	10.78	13.10
Mínimo	48	27	55	36	74
Máximo	102	91	139	81	123
Rango	54	64	84	45	49
Kolmogorov-Smirnov	0.200	0.200	0.200	0.200	0.200

4.5 Análisis estadístico descriptivo de las funciones cognitivas a los 6 meses tras fin del tratamiento de quimioterapia (M2) de la cohorte de estudio

-Pruebas neurocognitivas

Tras 6 meses del fin del tratamiento de quimioterapia (entre 24 y 30 semanas después del último ciclo de quimioterapia), se realiza la última evaluación pasando toda la batería de pruebas a los pacientes. Se obtienen los resultados a largo plazo de la función cognitiva de nuestra cohorte de estudio y la situación remanente tras haber pasado por todo el proceso oncológico. En este tercer momento de evaluación, como era de esperar, se producen el mayor número de pérdidas del estudio por diferentes motivos ya mencionados anteriormente, siendo la n total 45. Esto es importante a la hora del análisis estadístico puesto que si el número es inferior a 50 se debe utilizar el estadístico de Shapiro-Wilk para considerar una variable normal si $p > 0.05$.

De la misma manera que en los momentos de evaluación basal y postquimioterapia, para realizar el análisis estadístico se utilizan las puntuaciones estimadas de cada test, esto es, las puntuaciones obtenidas tras la corrección por edad y nivel de estudios específicas en cada prueba que lo tiene predeterminado.

FAST

La mediana del grupo global obtenida en la tercera evaluación es de 38.84 con un rango IQR 27-49. En el subgrupo de cáncer de mama se obtiene una mediana de 42 con rango 30-49, y 35 con rango 27-41 en el subgrupo de cáncer de colon. Los resultados se resumen en la *tabla 28*.

Tabla 28. Resultados del estudio descriptivo de FAST en el tercer momento de evaluación

	Estadístico global	Mama	Colon
Mediana	39	42	35
Rango IQR	27-49	30-49	27-41
Media	38.84	42.11	33.84
Varianza	182.36	194.33	111.64
Desv desviación	13.50	13.94	10.56
Mínimo	12	23	17
Máximo	79	79	55
Rango	67	56	38
Shapiro-Wilk	0.515	0.173	0.978

RESULTADOS

RAVLT

En el tercer momento de evaluación se realiza la prueba de RAVLT y en subapartado de memoria inmediata, los valores obtenidos son 9 de mediana en la cohorte total, con rango 5-11, y datos muy similares en los subgrupos de cáncer de mama y colon. Por otro lado, en la subparte que valora la memoria global (inmediata y tardía) la mediana resultante en la cohorte total es de 45 con un rango intercuartílico de 21.

El resumen de los resultados obtenidos se especifica en *tabla 29*.

Tabla 29. Resultados del estudio descriptivo de RAVLT en el tercer momento de evaluación

Tabla 29.1. Memoria inmediata

	Memoria inmediata	Mama	Colon
Mediana	9	9	6
Rango IQR	5-11	5.8-11.3	5-10
Media	8.11	8.55	6.84
Varianza	14.19	14.87	10.47
Desv desviación	3.76	3.85	3.23
Mínimo	0	1	0
Máximo	15	15	11
Rango	15	14	11
Shapiro-Wilk	0.250	0.358	0.282

Tabla 29.2. Memoria global (inmediata y tardía)

	Memoria global	Mama	Colon
Mediana	45	45	42
Rango IQR	21	18	17.5
Media	43	44.77	40.38
Varianza	187	233.33	100.75
Desv desviación	13.67	15.27	10.03
Mínimo	10	10	25
Máximo	70	70	57
Rango	60	60	32
Shapiro-Wilk	0.485	0.665	0.685

CLAVE DE NÚMEROS

En la evaluación a largo plazo se obtiene un valor de 12 como mediana del grupo global con un rango 10-14, prácticamente se obtienen los mismos datos cuando se analiza por subgrupos de cáncer de mama y colon.

Los resultados obtenidos en la prueba Clave de números se detallan en la *tabla 30*.

Tabla 30. Resultados del estudio descriptivo de Clave de números en el tercer momento de evaluación

	Estadístico global	Mama	Colon
Mediana	12	11.5	12
Rango IQR	10-14	10-14	10-13
Media	11.76	12.22	11.61
Varianza	7.41	8.48	3.92
Desv desviación	2.72	2.91	1.98
Mínimo	6	6	8
Máximo	19	19	14
Rango	13	13	6
Shapiro-Wilk	0.086	0.215	0.376

CUBOS

En la valoración de esta prueba a largo plazo las medianas tanto de la cohorte total como del subgrupo de cáncer de mama es 12 con rangos IQR de 11-14. Los pacientes con cáncer de colon obtienen una mediana de 13 con rango IQR 11-14.

En la *tabla 31* se especifican todos los resultados descriptivos obtenidos en este test.

RESULTADOS

Tabla 31. Resultados del estudio descriptivo de Cubos en el tercer momento de evaluación

	Estadístico global	Mama	Colon
Mediana	12	12	13
Rango IQR	11-14	11-14	11-14
Media	12.56	13	12.30
Varianza	7.07	8	4.56
Desv desviación	2.65	2.82	2.13
Mínimo	8	8	8
Máximo	19	19	16
Rango	11	11	8
Shapiro-Wilk	0.141	0.259	0.779

DÍGITOS

En este test la mediana obtenida es 12 tanto para la cohorte total como separado por subgrupos. Los rangos intercuartílicos tienen valores entre 9-14 aproximadamente en todos los grupos.

En la *tabla 32* se detallan todos los valores obtenidos en la evaluación a largo plazo.

Tabla 32. Resultados del estudio descriptivo de Dígitos en el tercer momento de evaluación

	Estadístico global	Mama	Colon
Mediana	12	12	12
Rango IQR	9-14	9-14	10-14
Media	11.49	11.66	11.76
Varianza	9.39	11.38	6.85
Desv desviación	3.06	3.37	2.61
Mínimo	3	3	7
Máximo	16	16	15
Rango	13	13	8
Shapiro-Wilk	0.116	0.088	0.407

PIEN

En la evaluación a los 6 meses de finalizar el tratamiento de quimioterapia las medianas de la cohorte global, mama y colon son 70, 80 y 70 respectivamente en esta prueba de memoria visual.

RESULTADOS

Los rangos IQR oscilan entre 40-95. En la *tabla 33* se detallan todos los resultados de esta prueba.

Tabla 33. Resultados del estudio descriptivo del test de PIEN en el tercer momento de evaluación

	Estadístico global	Mama	Colon
Mediana	70	80	70
Rango IQR	60-95	60-95	40-80
Media	70	72.40	67.30
Varianza	611.36	779.55	473.39
Desv desviación	24.72	27.92	21.75
Mínimo	5	5	40
Máximo	95	95	95
Rango	90	90	55
Shapiro-Wilk	0.000	0.000	0.043

LETRAS Y NÚMEROS

En este subtest del WEIS se obtiene una mediana de 11 para la cohorte total y para ambos subgrupos en la evaluación de largo plazo. El rango intercuartílico varía entre 7.8 y 13, realizando los análisis con las puntuaciones estimadas.

A continuación, en la *tabla 34*, se describen todos los datos de la prueba.

Tabla 34. Resultados del estudio descriptivo de Letras y Números en el tercer momento de evaluación

	Estadístico global	Mama	Colon
Mediana	11	11	11
Rango IQR	8-13	7.8-13	10-13
Media	10.60	10.33	11.46
Varianza	9.01	10.23	6.43
Desv desviación	3	3.19	2.53
Mínimo	4	4	7
Máximo	17	16	17
Rango	13	12	10
Shapiro-Wilk	0.186	0.405	0.487

RESULTADOS

STROOP

En la evaluación de la puntuación directa del test de Stroop se obtiene una mediana de la cohorte total de 51, con rango IQR 48-56. Los subgrupos por tipo de tumor alcanzan una puntuación muy similar de medianas: 51 para cáncer de mama y 52 para cáncer de colon.

La puntuación de todo el grupo de estudio de la parte de interferencia alcanza unos valores de mediana y rango intercuartílico de 1.04 y 9.86 respectivamente.

A continuación, se resumen todos los resultados en la *tabla 35*.

Tabla 35. Resultados del estudio descriptivo de Stroop en el tercer momento de evaluación

Tabla 35.1. Resultados de Stroop total

	Estadístico global	Mama	Colon
Mediana	51	51	52
Rango IQR	48-56	48-54.5	44-57
Media	51.91	52.88	50.92
Varianza	94.81	106.71	99.57
Desv desviación	9.73	10.33	9.97
Mínimo	28	36	28
Máximo	79	79	66
Rango	51	43	38
Shapiro-Wilk	0.150	0.051	0.499

Tabla 35.2. Resultados de Stroop en la subparte de Interferencia

	Interferencia	Mama	Colon
Mediana	1.04	0.92	2.15
Rango IQR	9.86	11.63	12.57
Media	1.94	2.75	1.20
Varianza	91.65	102.67	95.56
Desv desviación	9.57	10.13	9.77
Mínimo	-20.34	-14.61	-20.34
Máximo	29.78	29.78	16.76
Rango	50.12	44.39	37.10
Shapiro-Wilk	0.491	0.190	0.709

TRAIL MAKING TEST A Y B

En el TMTA, en el momento de evaluación tardío, la mediana de toda la cohorte son 35 puntos con un rango IQR 27-50. En el subgrupo de cáncer de mama se obtiene una mediana de 37.5 y 32 en el de colon. Y en el TMTB la mediana de la toda cohorte son 80 con un rango IQR de 64-110. Los pacientes con cáncer de mama alcanzan una mediana de 80 y los de colon de 91.

En la *tabla 36* se detallan los resultados obtenidos en cada parte del test.

Tabla 36. Resultados del estudio descriptivo de TMT en el tercer momento

Tabla 36.1. TMTA

	Estadístico global	Mama	Colon
Mediana	35	37.5	32
Rango IQR	27-50	27-56	29-45
Media	42.42	37.88	39.23
Varianza	463.56	272.64	314.52
Desv desviación	21.53	16.51	17.73
Mínimo	16	16	22
Máximo	96	77	85
Rango	80	61	63
Shapiro-Wilk	0.000	0.011	0.012

Tabla 36.2. TMTB

	Estadístico global	Mama	Colon
Mediana	80	80	91
Rango IQR	64-110	56-106	70-120
Media	97.44	87.25	95.46
Varianza	2975.79	2588.43	1402.10
Desv desviación	54.55	50.87	37.44
Mínimo	34	34	40
Máximo	240	225	165
Rango	206	191	125
Shapiro-Wilk	0.000	0.000	0.429

-Evaluación del estado anímico, emocional y calidad de vida

HADS

En la tercera evaluación, a los 6 meses del final de tratamiento oncológico se pasa el cuestionario HADS para valorar la situación emocional en ese momento.

En cuanto a los síntomas de ansiedad, 8 pacientes tienen datos de morbilidad (17.78%), otros 8 pacientes se encuentran en situación borderline (17.78%), y el resto 29 (64.44%) no presentan datos de ansiedad en ese momento. En relación a los síntomas de depresión en ese momento, 1 paciente experimenta morbilidad depresiva (2.22%), 2 pacientes presentan síntomas borderline (4.44%), y los 42 restantes obtienen valores considerados de no morbilidad a nivel depresivo (93.33%).

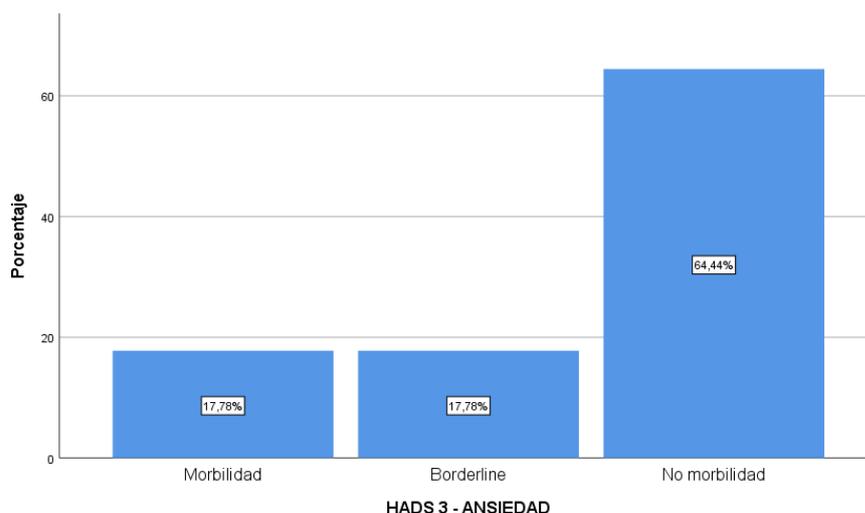
El resumen de los resultados obtenidos se muestra en la *tabla 37* y en los *gráficos 3a* y *3b*.

Tabla 37. Resultados de HADS en el tercer momento de evaluación

		N=45 (%)
ANSIEDAD	Morbilidad	8 (17.78)
	Borderline	8 (17.78)
	Ausencia morbilidad	29 (64.44)
DEPRESIÓN	Morbilidad	1 (2.22)
	Borderline	2 (4.44)
	Ausencia morbilidad	42 (93.33)

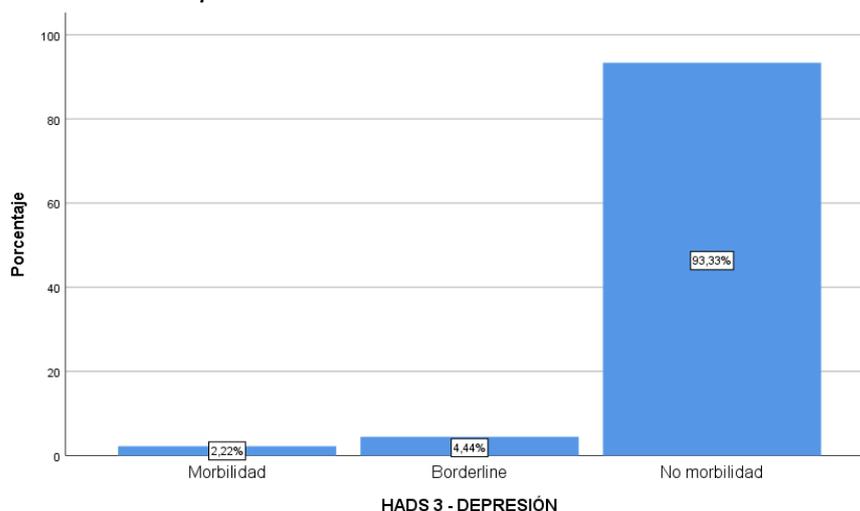
Gráfico 3. Resultados HADS

Gráfico 3a. Ansiedad



RESULTADOS

Gráfico 3b. Depresión



FACT

Por último, se realiza el cuestionario FACT acerca de la calidad de vida percibida por el paciente tras un largo periodo después de haber finalizado el proceso oncológico activo. Se evalúan nuevamente todas las partes: FACT G, cuestionario general de todos los pacientes, TOI-B y FACT-B de los pacientes con cáncer de mama y TOI-C y FACT-C de los pacientes con cáncer de colon.

Los resultados obtenidos se detallan en la *tabla 38*.

Tabla 38. Resultados del estudio descriptivo de FACT en el tercer momento de evaluación

	FACT-G	TOI-B	FACT-B	TOI-C	FACT-C
Mediana	83.50	62	104	69	112
Rango IQR	20	21	31	14	24
Media	82.39	64.58	103.52	67.62	108.85
Varianza	135.54	176.18	260.79	84.25	148.14
Desv desviación	11.64	13.27	16.14	9.17	12.17
Mínimo	63	44	72	50	89
Máximo	100	89	135	81	125
Rango	37	45	63	31	36
Shapiro-Wilk	0.013	0.060	0.424	0.670	0.393

4.6 Análisis exploratorios de los resultados obtenidos en los tres momentos de valoración

4.6.1 Análisis exploratorio de las medias obtenidas de cada prueba en cada momento de evaluación de toda la cohorte de estudio

-Pruebas neurocognitivas

En primer lugar, se realiza un análisis exploratorio de las diferencias entre las medias y desviaciones estándar de cada prueba en los tres momentos evaluados de toda la cohorte y se refleja en una representación gráfica por cada prueba.

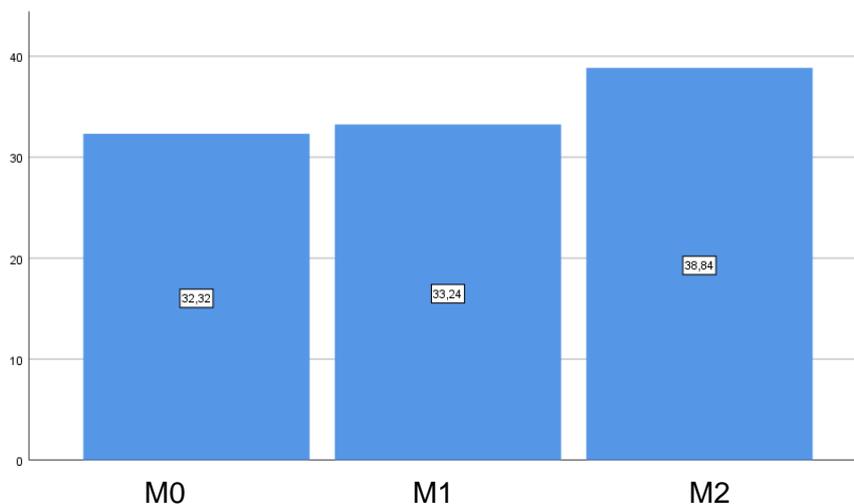
Para ello se utilizan las puntuaciones estimadas de cada test, esto es, las puntuaciones obtenidas tras la corrección por edad y nivel de estudios específicas en cada prueba que lo tiene predeterminado.

FAST

Tabla 39. Medias y desviaciones estándar de las puntuaciones en FAST en cada uno de los tres momentos evaluados

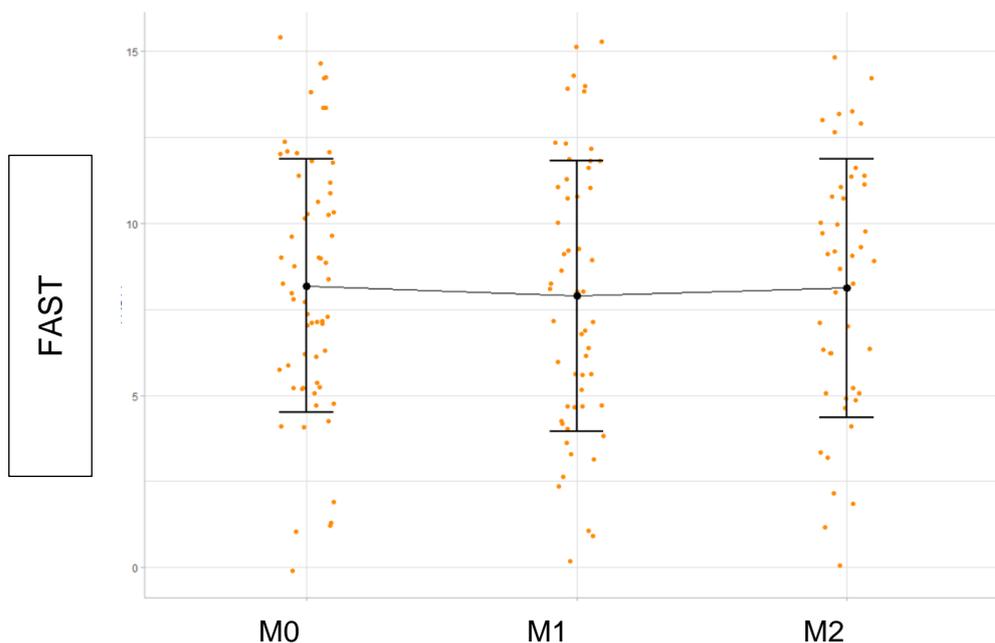
	Basal	M1	M2
Media	32.32	33.24	38.84
Desv. desviación	12.82	13.29	13.50

Gráfico 4. Media de las puntuaciones en FAST en cada uno de los tres momentos evaluados: basal, M1 y M2



RESULTADOS

Gráfico 5. Representación gráfica de los resultados obtenidos en FAST de cada paciente en cada uno de los tres momentos evaluados: basal, M1 y M2



RAVLT

Tabla 40. Medias y desviaciones estándar de las puntuaciones en RAVLT en cada uno de los tres momentos evaluados

Tabla 40.1. Memoria inmediata

	Basal	M1	M2
Media	8.18	7.89	8.11
Desv. desviación	3.67	3.92	3.76

Tabla 40.2. Memoria global: inmediata y diferida

	Basal	M1	M2
Media	44.95	40.82	43
Desv. desviación	14.08	12.33	13.67

RESULTADOS

Gráfico 6. Media de las puntuaciones en RAVLT en cada subtest y en cada uno de los tres momentos evaluados: basal, M1 y M2

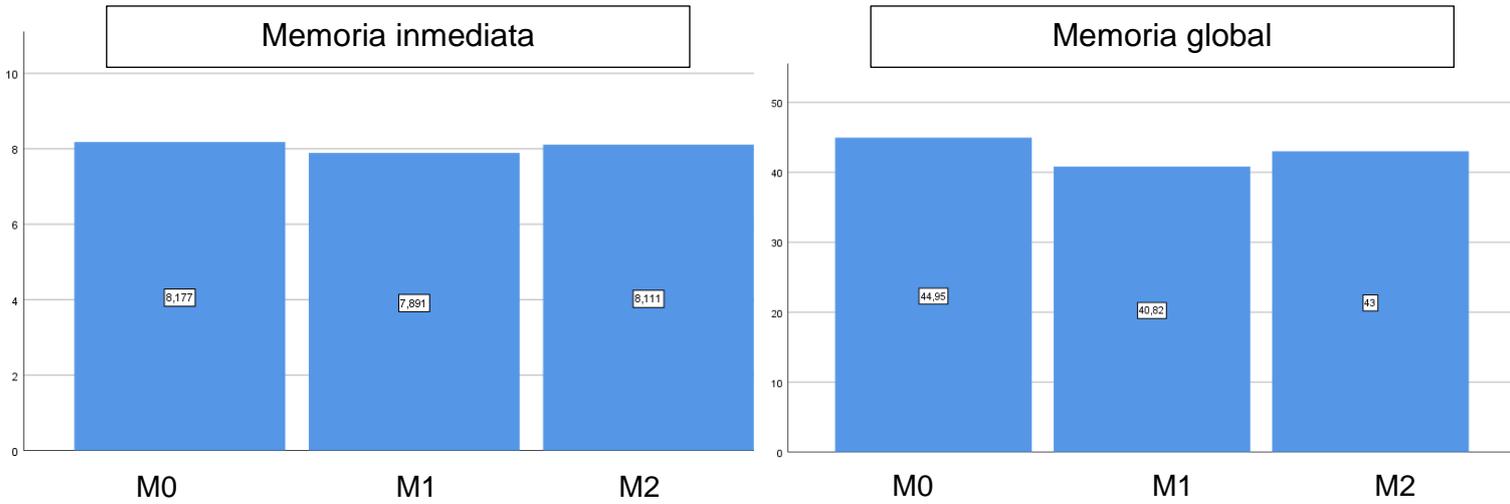
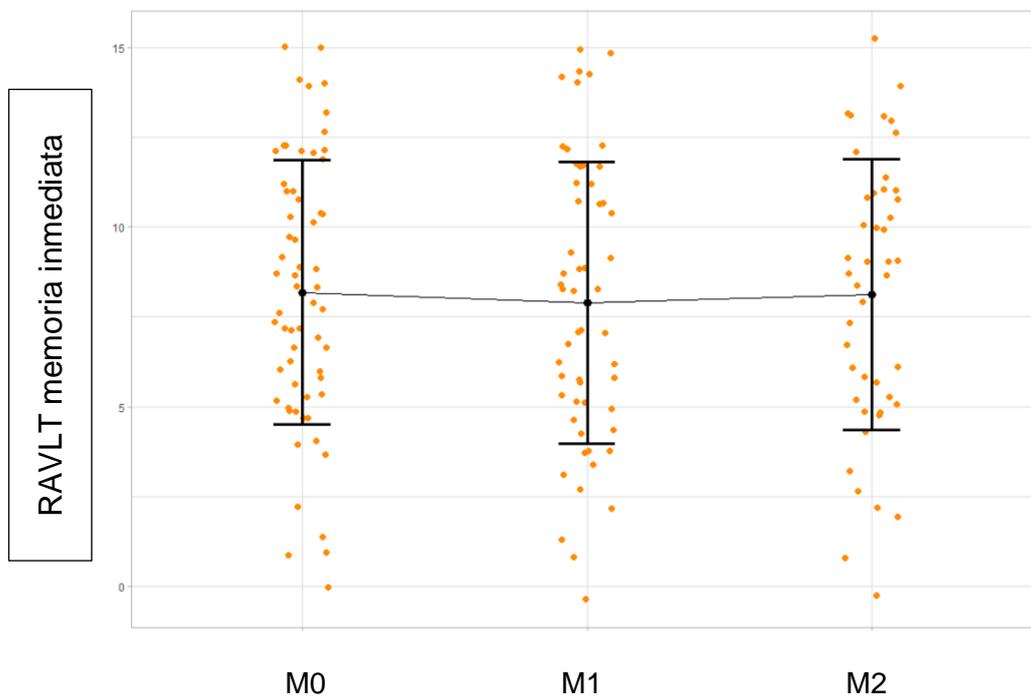


Gráfico 7. Representación gráfica de los resultados obtenidos en RAVLT de cada paciente en cada uno de los tres momentos evaluados: basal, M1 y M2



RESULTADOS

CLAVE DE NÚMEROS

Tabla 41. Medias y desviaciones estándar de las puntuaciones en Clave de números en cada uno de los tres momentos evaluados

	Basal	M1	M2
Media	10.45	10.04	11.76
Desv. desviación	2.43	2.99	2.72

Gráfico 8. Media de las puntuaciones en Clave de números en cada uno de los tres momentos evaluados: basal, M1 y M2

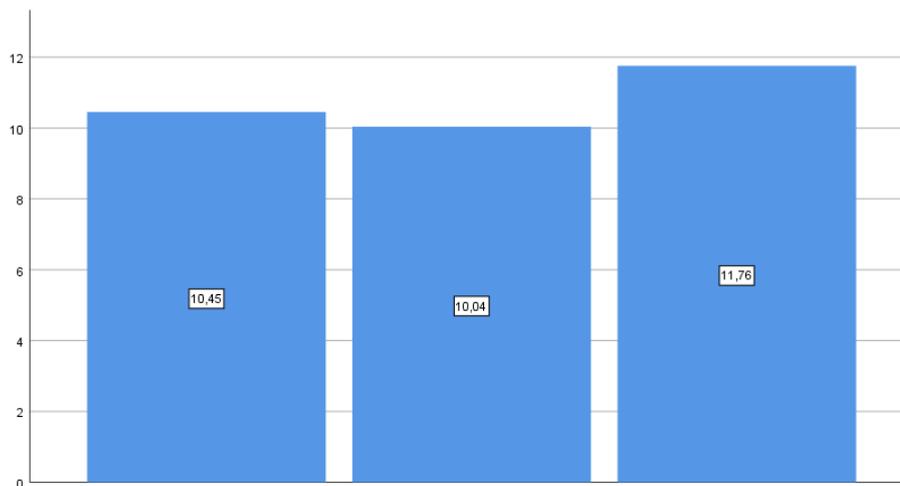
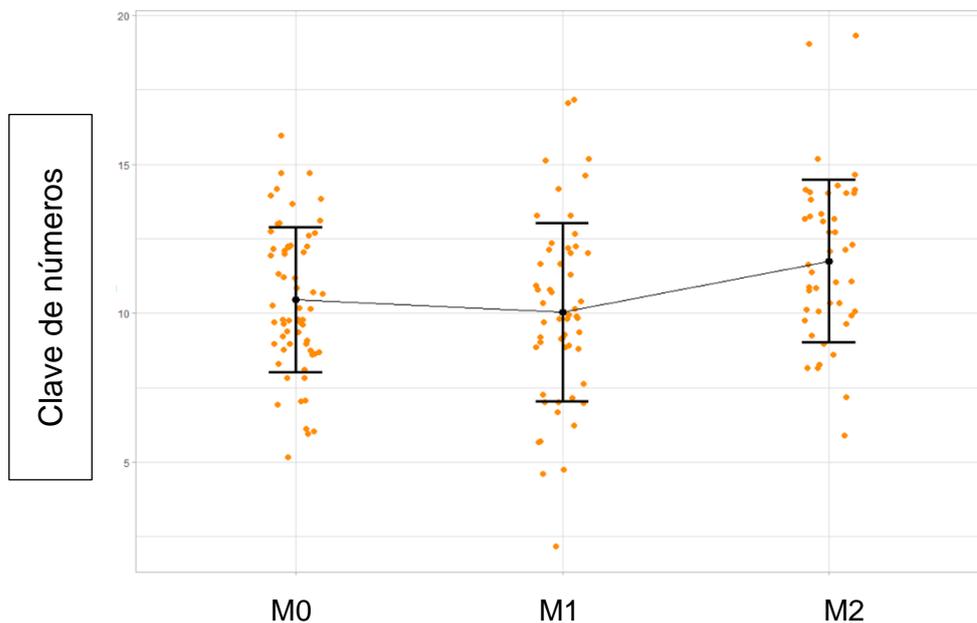


Gráfico 9. Representación gráfica de los resultados obtenidos en Clave de números de cada paciente en cada uno de los tres momentos evaluados: basal, M1 y M2



RESULTADOS

CUBOS

Tabla 42. Medias y desviaciones estándar de las puntuaciones en Cubos en cada uno de los tres momentos evaluados

	Basal	M1	M2
Media	11.06	10.89	12.56
Desv. desviación	2.59	3.05	2.65

Gráfico 10. Media de las puntuaciones en Cubos en cada uno de los tres momentos evaluados: basal, M1 y M2

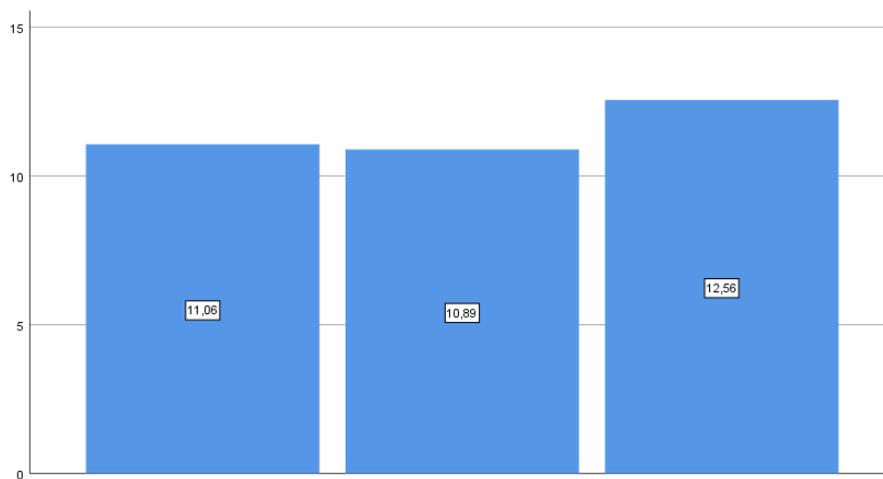
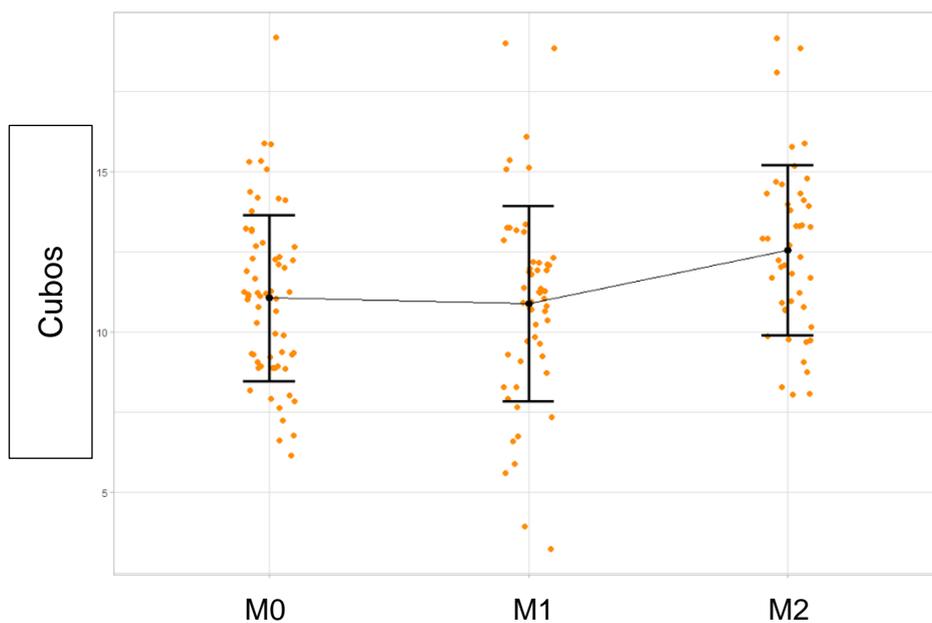


Gráfico 11. Representación gráfica de los resultados obtenidos en Cubos de cada paciente en cada uno de los tres momentos evaluados: basal, M1 y M2



DÍGITOS

Tabla 43. Medias y desviaciones estándar de las puntuaciones en Dígitos en cada uno de los tres momentos evaluados

	Basal	M1	M2
Media	10.55	10.18	11.49
Desv. desviación	2.55	2.71	3.06

Gráfico 12. Media de las puntuaciones en Dígitos en cada uno de los tres momentos evaluados: basal, M1 y M2

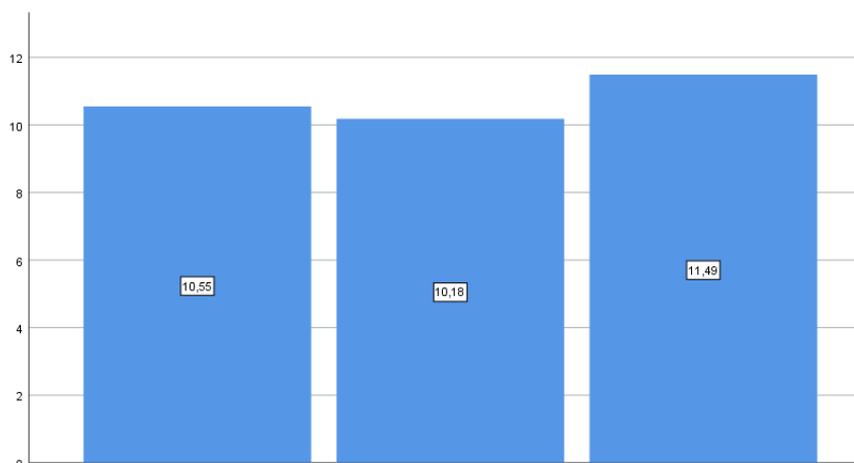
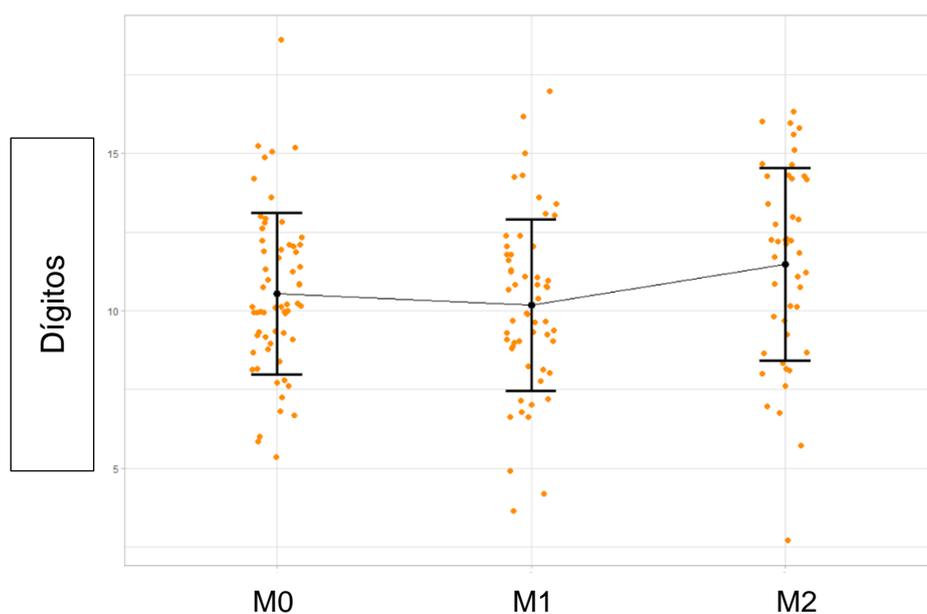


Gráfico 13. Representación gráfica de los resultados obtenidos en Dígitos de cada paciente en cada uno de los tres momentos evaluados: basal, M1 y M2



RESULTADOS

PIEN

Tabla 44. Medias y desviaciones estándar de las puntuaciones en PIEN en cada uno de los tres momentos evaluados

	Basal	M1	M2
Media	58.87	55.36	70
Desv. desviación	28.42	30.66	24.72

Gráfico 14. Media de las puntuaciones en PIEN en cada uno de los tres momentos evaluados: basal, M1 y M2

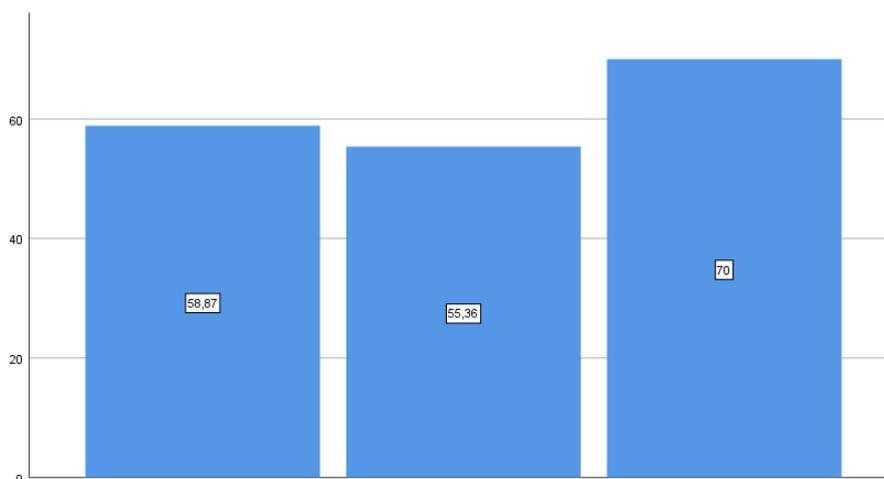
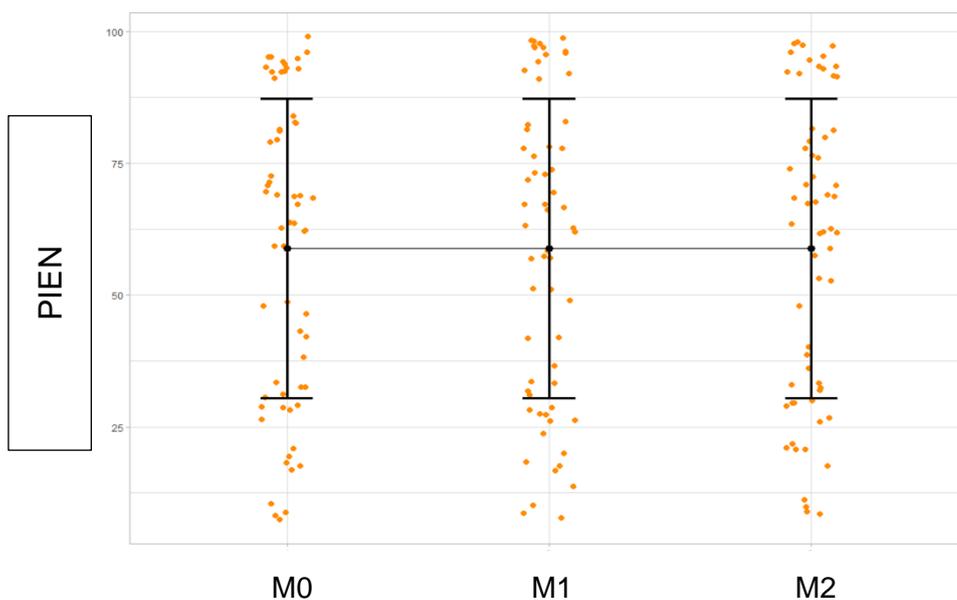


Gráfico 15. Representación gráfica de los resultados obtenidos en PIEN de cada paciente en cada uno de los tres momentos evaluados: basal, M1 y M2



LETRAS Y NÚMEROS

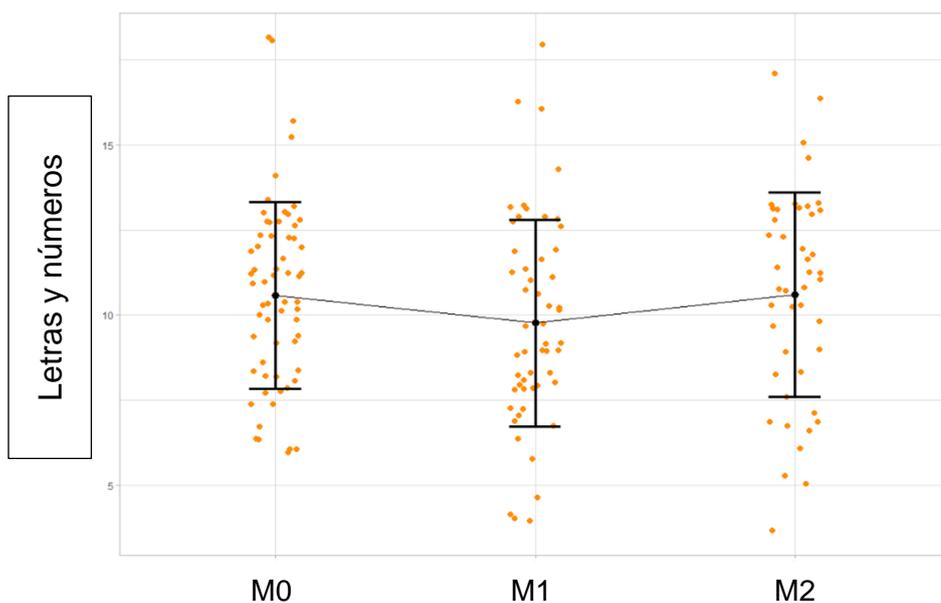
Tabla 45. Medias y desviaciones estándar de las puntuaciones en Letras y números en cada uno de los tres momentos evaluados

	Basal	M1	M2
Media	10.58	9.76	10.60
Desv. desviación	2.74	3.03	3

Gráfico 16. Media de las puntuaciones en Letras y números en cada uno de los tres momentos evaluados: basal, M1 y M2



Gráfico 17. Representación gráfica de los resultados obtenidos en Letras y números de cada paciente en cada uno de los tres momentos evaluados: basal, M1 y M2



RESULTADOS

STROOP

Tabla 46. Medias y desviaciones estándar de las puntuaciones en Stroop en cada uno de los tres momentos evaluados

Tabla 46.1. Stroop Total

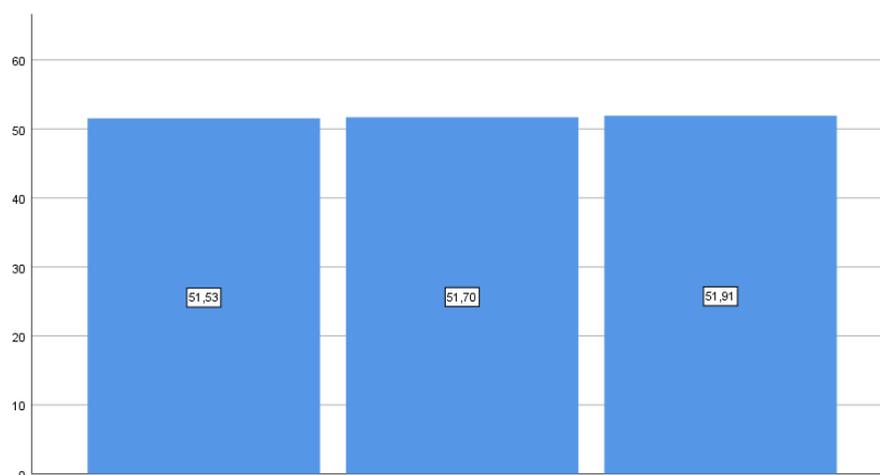
	Basal	M1	M2
Media	51.53	51.70	51.91
Desv. desviación	11.5	8.91	9.73

Tabla 46.2. Interferencia

	Basal	M1	M2
Media	1.83	1.32	1.94
Desv. desviación	11.89	10.82	9.57

Gráfico 18. Media de las puntuaciones en Stroop en cada uno de los tres momentos evaluados: basal, M1 y M2

Gráfico 18a. Puntuaciones en la parte Total



RESULTADOS

Gráfico 18b. Puntuaciones en la parte de Interferencia

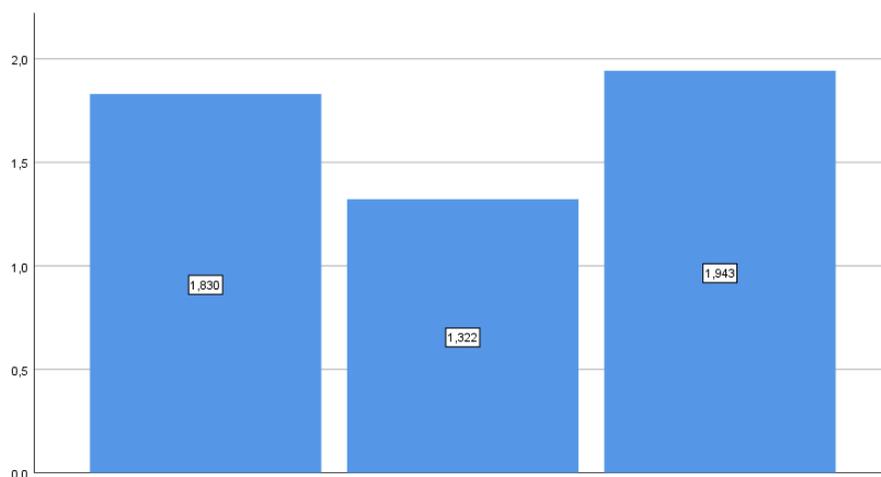
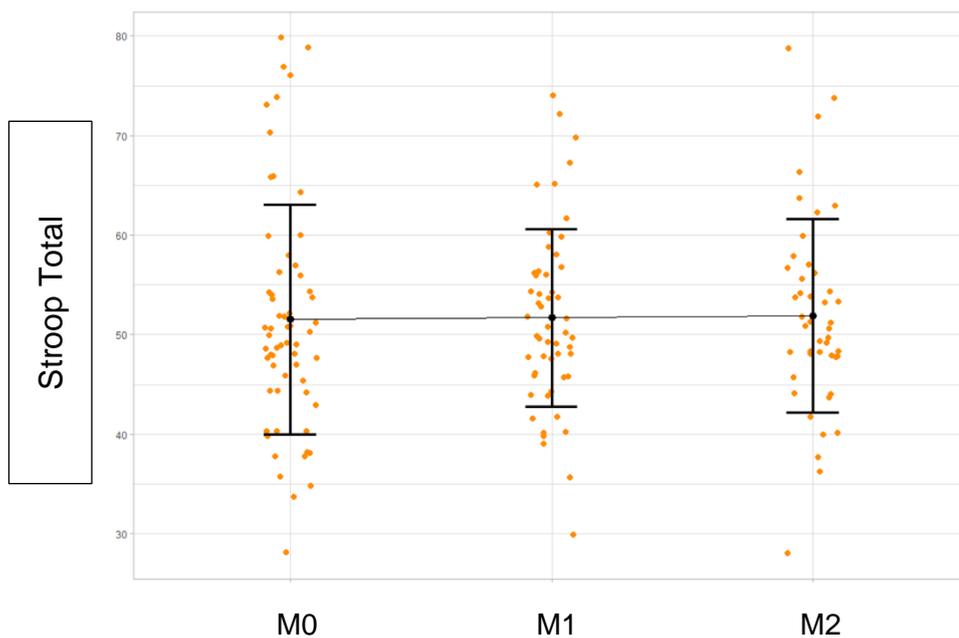


Gráfico 19. Representación gráfica de los resultados obtenidos en la parte total de Stroop de cada paciente en cada uno de los tres momentos evaluados: basal, M1 y M2



TRAIL MAKING TEST (TMT)

TMTA

RESULTADOS

Tabla 47. Medias y desviaciones estándar de las puntuaciones en TMTA en cada uno de los tres momentos evaluados

	Basal	M1	M2
Media	48.16	44.45	42.42
Desv. desviación	23.95	19.31	21.53

Gráfico 20. Media de las puntuaciones en TMTA en cada uno de los tres momentos evaluados: basal, M1 y M2

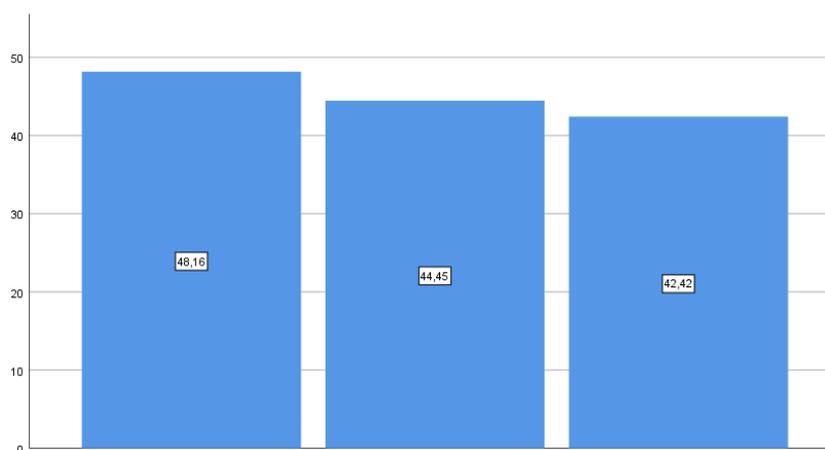
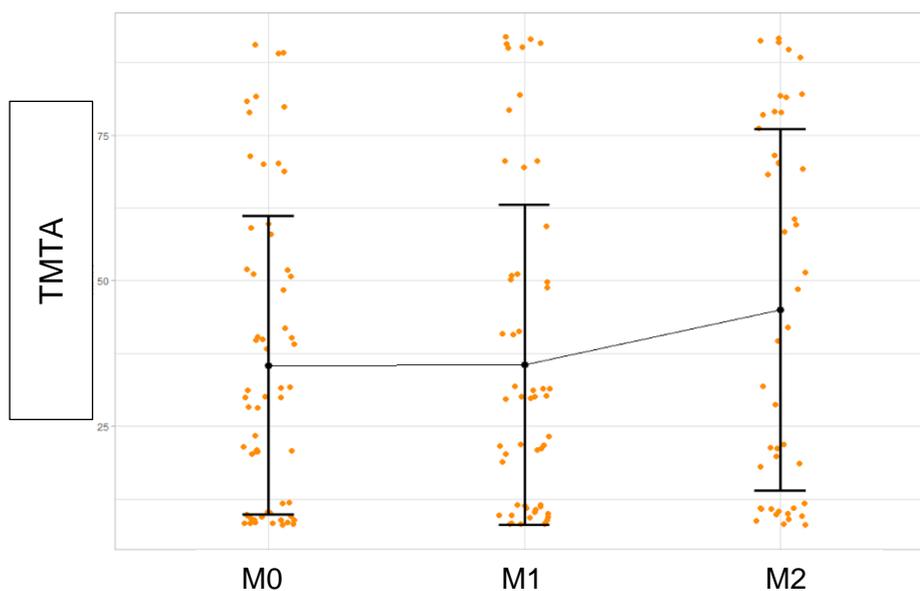


Gráfico 21. Representación gráfica de los resultados obtenidos en TMTA de cada paciente en cada uno de los tres momentos evaluados



RESULTADOS

TMTB

Tabla 48. Medias y desviaciones estándar de las puntuaciones en TMTB en cada uno de los tres momentos evaluados

	Basal	M1	M2
Media	120.30	103.4	97.44
Desv. desviación	88.69	63.14	54.55

Gráfico 22. Media de las puntuaciones en TMTB en cada uno de los tres momentos evaluados: basal, M1 y M2

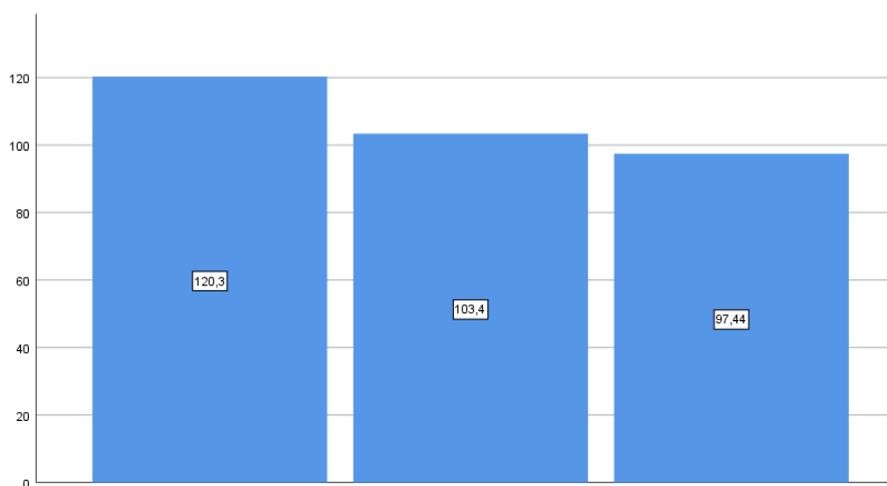
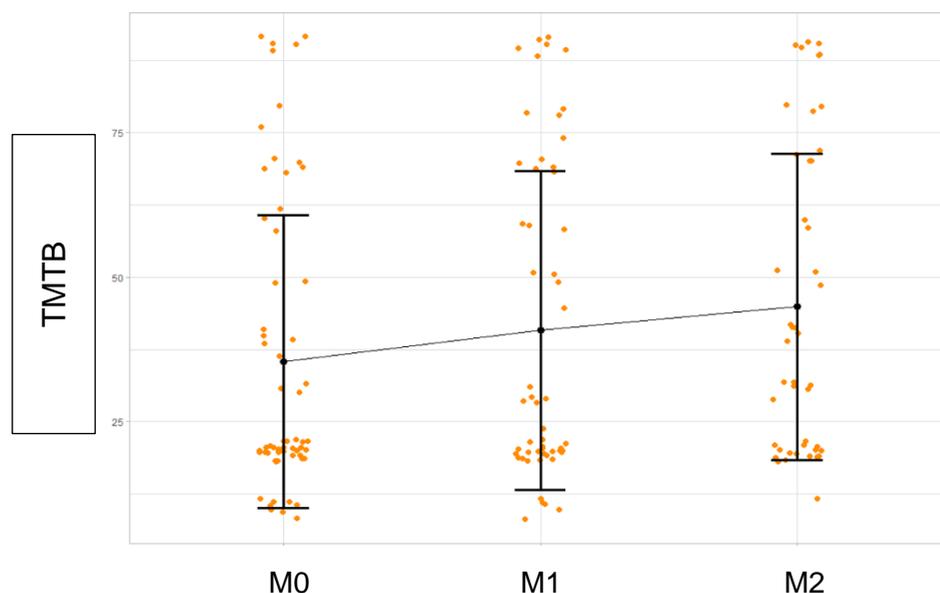


Gráfico 23. Representación gráfica de los resultados obtenidos en TMTB de cada paciente en cada uno de los tres momentos evaluados



RESULTADOS

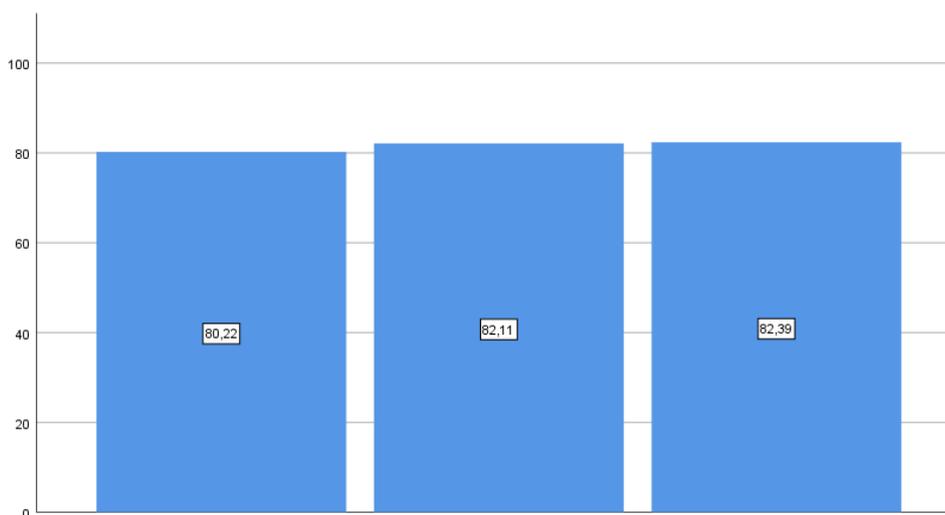
-Calidad de vida

FACT

Tabla 49. Medias y desviaciones estándar de las puntuaciones en FACT G en cada uno de los tres momentos evaluados

	Basal	M1	M2
Media	80.22	82.11	82.39
Desv. desviación	13.51	12.42	11.64

Gráfico 24. Media de las puntuaciones en FACT G en cada uno de los tres momentos evaluados: basal, M1 y M2



4.6.2 Valoración de diferencias significativas de las medias obtenidas de toda la cohorte de estudio

Se estudian las diferencias estadísticamente significativas entre los valores obtenidos de cada test en cada momento de evaluación. Para ello, se aplican las pruebas para muestras relacionadas, prueba paramétrica T-student para muestras apareadas en las variables de distribución normal y prueba no paramétrica de Wilcoxon para aquéllas sin normalidad.

Los resultados obtenidos se detallan en las *tablas 50 y 51* a continuación.

RESULTADOS

Tabla 50. Análisis de diferencias significativas entre momentos temporales con la prueba paramétrica T-student

	Diferencias emparejadas					t	gl	Sig.
	Media	Desv.	Desv. Error promedio	95% de intervalo de confianza de la diferencia				
				Inferior	Superior			
FAST M0 - FAST M1	,345	6,720	,906	-1,471	2,162	,381	54	,705
FAST M0 - FAST M2	-4,000	8,539	1,273	-6,565	-1,435	-3,143	44	,003
FAST M1 - FAST M2	-3,578	6,652	,992	-5,576	-1,579	-3,608	44	,001
RAVLT M0 - 5R" – RAVLT M1 - 5R"	,582	2,998	,404	-,229	1,392	1,439	54	,156
RAVLT M0 - 5R" – RAVLT M2 - 5R"	,578	3,551	,529	-,489	1,645	1,091	44	,281
RAVLT M1 - 5R" – RAVLT M2 - 5R"	,333	2,680	,399	-,472	1,138	,834	44	,409
RAVLT M0 - RAVLT M1	4,709	11,261	1,518	1,665	7,753	3,101	54	,003
RAVLT M0 - RAVLT M2	3,356	12,525	1,867	-,407	7,118	1,797	44	,079
RAVLT M1 - RAVLT M2	-1,311	9,226	1,375	-4,083	1,461	-,953	44	,346
Digitos M0 - Digitos M1	,418	2,192	,296	-,174	1,011	1,415	54	,163
Digitos M0 - Digitos M2	-,689	2,976	,444	-1,583	,205	-1,553	44	,128
Digitos M1 - Digitos M2	-,778	3,247	,484	-1,753	,198	-1,607	44	,115
Letras y números M0 – M1	,909	2,612	,352	,203	1,615	2,581	54	,013
Letras y números M0 – M2	,067	2,934	,437	-,815	,948	,152	44	,880
Letras y números M1 – M2	-,800	3,145	,469	-1,745	,145	-1,706	44	,095
Stroop M0 - Interferencia – M1	,7552	12,936	1,74431	-2,741	4,25241	,433	54	,667
Stroop M0 - Interferencia – M2	,61238	11,387	1,69760	-2,808	4,03367	,361	44	,720
Stroop M1 - Interferencia – M2	-,020	11,311	1,68620	-3,419	3,37736	-,012	44	,990
Stroop M0 - Total – M1	,204	11,782	1,603	-3,012	3,419	,127	53	,899
Stroop M0 - Total – M2	,289	11,165	1,664	-3,066	3,643	,174	44	,863
Stroop M1 - Total – M2	,636	9,196	1,386	-2,159	3,432	,459	43	,649
FACT M0 TOI-B - FACT M1 TOI-B	-1,257	14,082	2,380	-6,095	3,580	-,528	34	,601
FACT M0 TOI-B - FACT M2 TOI-B	-,067	11,179	2,041	-4,241	4,107	-,033	29	,974
FACT M1 TOI-B - FACT M2 TOI-B	-,333	9,831	1,795	-4,004	3,338	-,186	29	,854
FACT M0 TOI-C - FACT M1 TOI-C	2,941	11,305	2,742	-2,871	8,754	1,073	16	,299
FACT M0 TOI-C - FACT M2 TOI-C	-3,231	6,234	1,729	-6,998	,536	-1,869	12	,086
FACT M1 TOI-C - FACT M2 TOI-C	-5,385	7,848	2,177	-10,12	-,642	-2,474	12	,029
FACT M0 G-TOTAL – M1	-,731	16,367	2,270	-5,287	3,826	-,322	51	,749
FACT M0 G-TOTAL – M2	,116	12,129	1,850	-3,616	3,849	,063	42	,950
FACT M1 G-TOTAL – M2	-,674	9,324	1,422	-3,544	2,195	-,474	42	,638
FACT M0 B-TOTAL – M1	-1,000	20,682	3,496	-8,105	6,105	-,286	34	,777
FACT M0 B-TOTAL – M2	2,900	15,381	2,808	-2,843	8,643	1,033	29	,310
FACT M1 B-TOTAL – M2	1,633	10,223	1,867	-2,184	5,451	,875	29	,389
FACT M0 C-TOTAL – M1	1,294	14,589	3,538	-6,207	8,795	,366	16	,719
FACT M0 C-TOTAL – M2	-4,846	9,780	2,712	-10,75	1,064	-1,787	12	,099
FACT M1 C-TOTAL – M2	-5,154	10,984	3,046	-11,79	1,484	-1,692	12	,116

RESULTADOS

Tabla 51. Análisis de diferencias significativas entre momentos temporales con la prueba no paramétrica de Wilcoxon

Estadísticos de prueba ^a	Z	Sig. asintótica(bilateral)
CLAVE DE NÚMEROS M1 - M0	-1,724 ^b	,085
CLAVE DE NÚMEROS M2 - M0	-2,322 ^c	,020
CLAVE DE NÚMEROS M2 - M1	-3,649 ^c	,000
CUBOS M1 - M0	-,640 ^b	,522
CUBOS M2 - M0	-3,419 ^c	,001
CUBOS M2 - M1	-3,992 ^c	,000
PIEN M1 - M0	-,974 ^b	,330
PIEN M2 - M0	-2,505 ^c	,012
PIEN M2 - M1	-2,615 ^c	,009
TMT-A M1 - TMT-A M0	-,914 ^b	,361
TMT-A M2 - TMT-A M0	-1,184 ^b	,236
TMT-A M2 - TMT-A M1	-,500 ^b	,617
TMT-B M1 - TMT-B M0	-,736 ^b	,462
TMT-B M2 - TMT-B M0	-1,039 ^b	,299
TMT-B M2 - TMT-B M1	-,694 ^c	,488

a. Prueba de rangos con signo de Wilcoxon

b. Se basa en rangos positivos.

c. Se basa en rangos negativos.

4.6.3 Interpretación de los resultados de la cohorte global en los tres momentos evaluados

Del momento basal al segundo momento postquimioterapia, hay un claro empeoramiento estadísticamente significativo en el área de la memoria, especialmente la verbal (RAVLT y letras y números). Todos los test empleados que evalúan esta función superior presentan una tendencia al empeoramiento en el momento postquimioterapia, con mejoría en la evaluación a largo plazo, estadísticamente significativa para la parte de la memoria visual (PIEN), sin llegar a la significación en el resto de pruebas en referencia a M2.

También el área de la función ejecutiva se ve afectada al finalizar la quimioterapia, de manera estadísticamente significativa en alguna prueba (letras y números), y con tendencia a la obtención de peores resultados en los valores del resto de test que evalúan esta área cognitiva (Stroop, TMTB, FAST). En la evaluación a largo plazo se

RESULTADOS

observa una tendencia a la recuperación no estadísticamente significativa.

La atención y la función psicomotora no se ven alteradas de manera significativa a lo largo de la evolución temporal. Sin embargo, se observa unos mejores resultados en M2 respecto del basal y de M1 estadísticamente significativos (Clave de números).

Por último, la función visoconstructiva no se modifica significativamente tras la quimioterapia y se observan mejores datos a largo plazo respecto del basal y de M1 estadísticamente significativos (Cubos).

Es importante destacar que no hay diferencias estadísticamente significativas en la percepción de la calidad de vida de los pacientes en ninguno de los momentos de evaluación, incluso hay una sutil tendencia a la mejoría. Únicamente, subrayar que los pacientes con cáncer de colon en el cuestionario específico TOI-C, presentan una mejoría de la calidad de vida estadísticamente significativa de M1 a M2.

El porcentaje de pacientes con síntomas ansioso-depresivos son muy similares en cada uno de los tres momentos evaluados. Más adelante, se valorará la potencial influencia de presentar síntomas ansioso-depresivos como factor predisponente de empeoramiento o deterioro cognitivo más marcado.

4.6.4 Análisis exploratorio por subgrupos en función del tipo de tumor primario

Se analizan los cambios en las medianas con el rango intercuartílico de cada prueba, tanto en la cohorte global como en los subgrupos de cáncer de mama y cáncer de colon, en cada uno de los tres momentos de evaluación.

En la *tabla 52* se muestran los valores de los resultados obtenidos. Se analiza la significación estadística que se muestra en el *gráfico 25*.

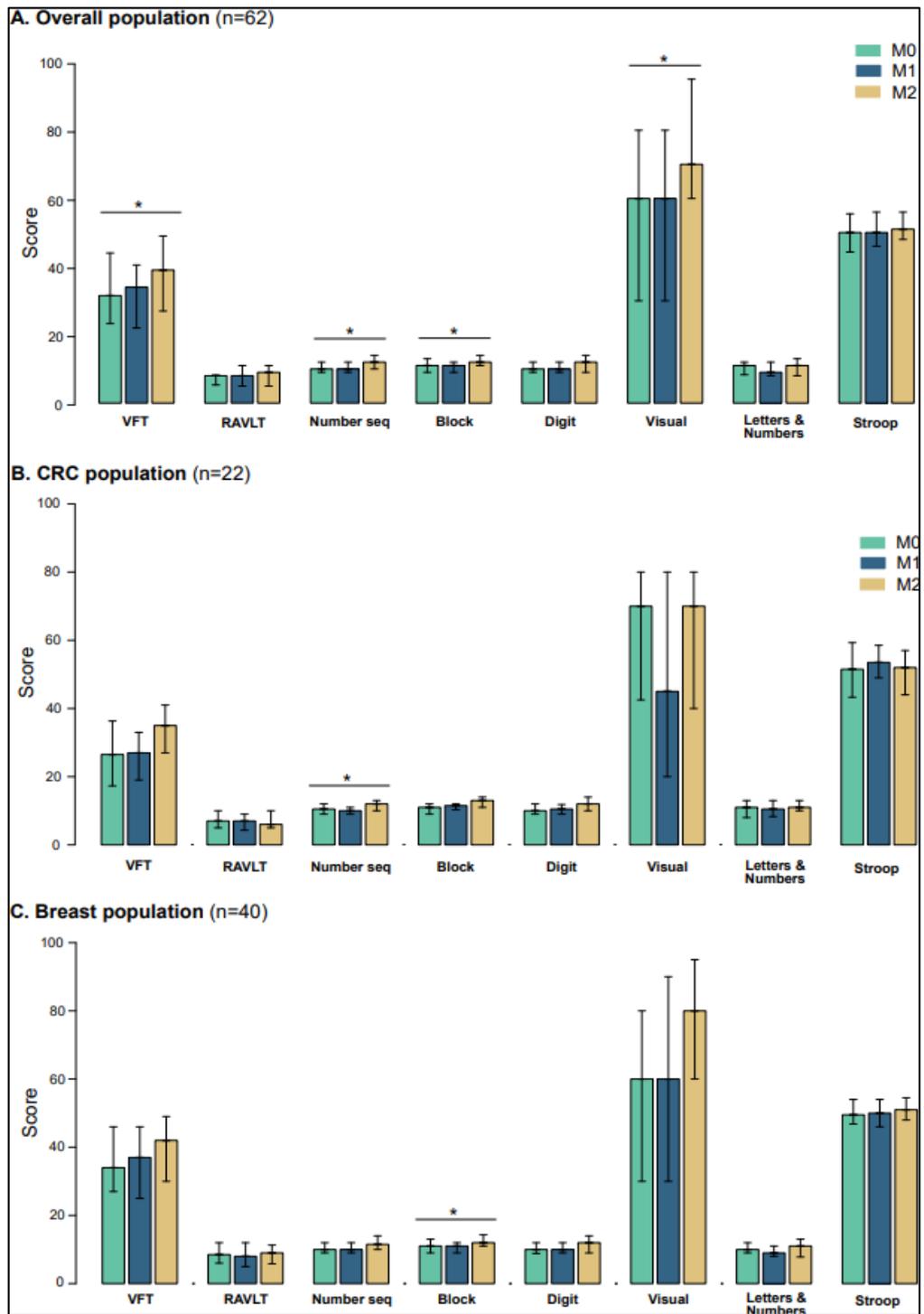
RESULTADOS

Tabla 52. Mediana y rango intercuartílico de cada test neurocognitivo en los tres momentos de evaluación en la cohorte global, cáncer de colon y cáncer de mama

	M0	M1	M2
FAST (cohorte global)	31.5 (23.3 - 44)	34 (22 - 40.5)	39 (27 - 49)
FAST (cáncer de mama)	34 (27 - 46)	37 (25 - 46)	42 (30 - 49)
FAST (cáncer de colon)	26.5 (17.3 - 36.3)	27 (19 - 33)	35 (27 - 41)
RAVLT (cohorte global)	8 (5.3 - 8.2)	8 (5 - 11)	9 (5 - 11)
RAVLT (cáncer de mama)	8.5 (6 - 12)	8 (5 - 12)	9 (5.8 - 11.3)
RAVLT (cáncer de colon)	7 (5 - 10)	7 (4.3 - 9)	6 (5 - 10)
Clave de números (cohorte global)	10 (9 - 12)	10 (9 - 12)	12 (10 - 14)
Clave de números (cáncer de mama)	10 (9 - 12)	10 (9 - 12)	11.5 (10 - 14)
Clave de números (cáncer de colon)	10.5 (9 - 12)	10 (9 - 11)	12 (10 - 13)
Cubos (cohorte global)	11 (9 - 13)	11 (9 - 12)	12 (11 - 14)
Cubos (cáncer de mama)	11 (9-13)	11 (9-12)	12 (11 - 14.3)
Cubos (cáncer de colon)	11 (9-12)	11.5 (10.3 - 12)	13 (11 - 14)
Dígitos (cohorte global)	10 (9 - 12)	10 (9-12)	12 (9 - 14)
Dígitos (cáncer de mama)	10 (8.8 - 12)	10 (9 - 12)	12 (9 - 14)
Dígitos (cáncer de colon)	10 (9-12)	10.5 (9 - 11.8)	12 (10 - 14)
PIEN (cohorte global)	60 (30 - 80)	60 (30 - 80)	70 (60 - 95)
PIEN (cáncer de mama)	60 (30 - 80)	60 (30 - 90)	80 (60 - 95)
PIEN (cáncer de colon)	70 (42.5 - 80)	45 (20 - 80)	70 (40 - 80)
Letras y números (cohorte global)	11 (8.3 - 12)	9 (8 - 12)	11 (8 - 13)
Letras y números (cáncer de mama)	10 (9 - 12)	9 (8 - 11)	11 (7.8 - 13)
Letras y números (cáncer de colon)	11 (8 - 13)	10.5 (8.3 - 13)	11 (10 - 13)
Stroop (cohorte global)	50 (44.3 - 55.5)	50 (46 - 56)	51 (48 - 56)
Stroop (cáncer de mama)	49.5 (46.8 - 54)	50 (46 - 54)	51 (48 - 54.5)
Stroop (cáncer de colon)	51.5 (43.3 - 59.3)	53.5 (49 - 58.5)	52 (44 - 57)
TMT A (cohorte global)	40 (30 - 60)	40 (29.5 - 52)	35 (27 - 50)
TMT A (cáncer de mama)	37 (28 - 53.5)	36 (29 - 52)	37.5 (27 - 56)
TMT A (cáncer de colon)	45.5 (33.5 - 68)	46.5 (35.5 - 52)	32 (29 - 45)
TMT B (cohorte global)	97 (65 - 136)	90 (59.5 - 120.5)	80 (64 - 110)
TMT B (cáncer de mama)	90 (57 - 119)	88 (54 - 105)	80 (56 - 106)
TMT B (cáncer de colon)	118 (82 - 185)	105 (70 - 120)	91 (70 - 120)

RESULTADOS

Gráfico 25. Representación gráfica de los cambios de las medianas de cada test en cada momento de evaluación y su significación estadística



* Estadísticamente significativo (* $p < 0.05$)

Atendiendo al tipo tumoral, en la cohorte de los pacientes con cáncer de colon hay una tendencia a obtener peores resultados en los test neurocognitivos que reflejan las áreas de memoria visual y atención, en el momento M1 postquimioterapia, siendo estadísticamente significativo sólo en la prueba de Clave de números. En prácticamente todos los test existe una mejoría muy leve en la evaluación a largo plazo sin significación estadística.

En la cohorte de los pacientes con cáncer de mama no hay diferencias estadísticamente significativas entre la evaluación basal y M1. No obstante, las pruebas que representan la memoria verbal presentan peores resultados postquimioterapia, y se recuperan en la evaluación tardía. La función visoconstructiva evaluada con el test de Cubos, mejora significativamente en la valoración de largo plazo respecto del basal y de M1.

Cabe destacar como observación, con las limitaciones de las comparaciones indirectas, que los pacientes con cáncer de colon presentan una tendencia a alcanzar menor puntuaciones en los test neurocognitivos en general excepto en Dígitos y en Letras y números, respecto de la cohorte de cáncer de mama sobre todo en M1. De manera significativa, los pacientes con cáncer de colon obtienen peores resultados que el subgrupo de cáncer de mama en FAST en M0 y M1 y en TMTB en M0 (ver anexo III de material suplementario).

4.7 Deterioro cognitivo en los tres momentos de evaluación

De acuerdo a la definición de deterioro cognitivo más aceptada y publicada en varios estudios previos (*Wefel et al.*) y a las recomendaciones de ICCTF, se considera que un paciente presenta deterioro cognitivo si cumple con al menos uno de los siguientes criterios: dos test o más con puntuaciones ≤ 1.5 SD del valor normativo o del grupo control, o al menos un test con puntuación < 2 SD.

Siguiendo estas definiciones se analiza el porcentaje de pacientes que presentan deterioro cognitivo en cada momento de evaluación, y además la evolución longitudinal entre momentos de estos pacientes.

En el momento basal prequimioterapia, 9 de 62 pacientes evaluables (14,5%) presentan disfunción cognitiva. El criterio de obtención de puntuaciones z de $\leq -1,5$ SD para más de un test, fue cumplido por cinco de estos pacientes, dos cumplieron el criterio de puntuaciones z de $\leq -2,0$ para al menos una prueba y dos pacientes cumplieron ambos

RESULTADOS

critérios. De media, los pacientes con deterioro cognitivo mostraron deterioro en 2.3 pruebas, mientras que aquellos sin disfunción cognitiva lo mostraron en 0.17 pruebas (Mann-Whitney $p < 0.001$).

En la segunda evaluación (M1), al final de la quimioterapia, 8 de los 55 pacientes en ese momento (14,5%) presentan deterioro cognitivo. Dos de estos pacientes cumplieron el criterio de puntuaciones z de $\leq -1,5$ para más de una prueba, cinco cumplieron el criterio de puntuaciones z de $\leq -2,0$ para una prueba y uno cumplió con ambos criterios. Estos pacientes tenían deterioro en 2 pruebas de media y los pacientes sin daño cognitivo presentaban disfunción en un promedio de 0,23 pruebas (Mann-Whitney $p < 0,001$).

Finalmente, en el seguimiento a largo plazo ($n = 45$), se considera que 9 de los 45 pacientes evaluables (20%) muestran disfunción cognitiva. Tres de ellos cumplieron con el criterio de puntuaciones z de $\leq -1,5$ para más de una prueba, cuatro cumplieron con el criterio de puntuaciones z de $\leq -2,0$ para solo una prueba y dos cumplieron ambos criterios. Estos pacientes tenían de media, deterioro en 2,3 pruebas neurocognitivas frente a 0,11 en los pacientes sin deterioro cognitivo (Mann-Whitney $p < 0,001$).

La *Figura 8* muestra la evolución de los pacientes con deterioro cognitivo en toda la batería de pruebas neurocognitivas excepto TMT.

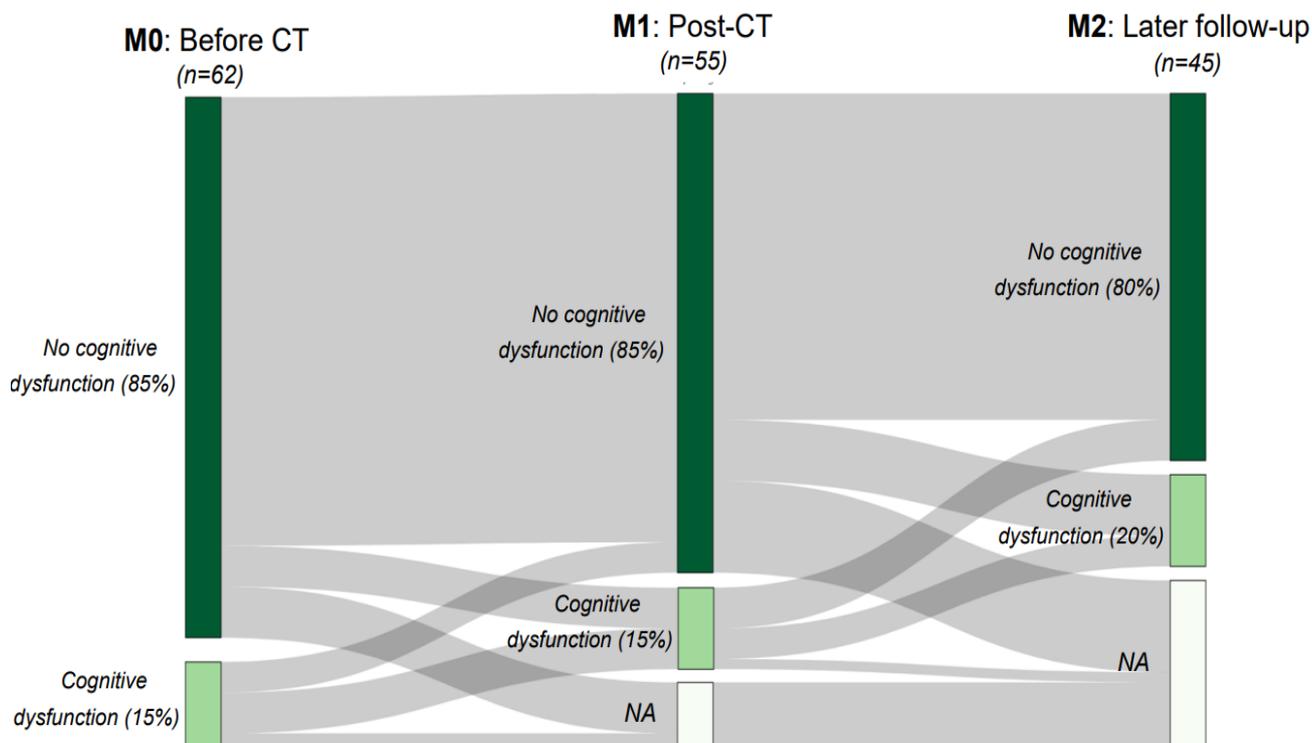


Figura 8. Pacientes considerados con deterioro cognitivo en cada momento de evaluación y su evolución durante el estudio

RESULTADOS

Es importante destacar que basalmente ya partimos de un 15% de pacientes considerados con deterioro cognitivo en referencia a su grupo control.

Como se puede apreciar en la figura, en el momento M1 postquimioterapia inmediato, la mitad de los pacientes con deterioro cognitivo son pacientes que de manera basal no presentaban disfunción a ese nivel. Si bien es cierto que el porcentaje total en M1 no aumenta por varios motivos: por un lado, hay pacientes con deterioro basal que se pierden en el M1 y no son evaluados, y por otro lado hay un mínimo porcentaje de pacientes que en M1 no presentan disfunción y sí en el basal pudiendo atribuirse al azar y/o al efecto de práctica (test-retest). Prácticamente la mitad de los pacientes considerados con deterioro cognitivo en M1, en la evaluación a largo plazo presentan una recuperación de la función cognitiva.

No obstante, el aumento de porcentaje de pacientes con deterioro cognitivo en M2 puede deberse a la mejoría de la cohorte global en varias pruebas aumentando así los valores numéricos propios del grupo, permitiendo que en varios test los pacientes tengan peores resultados respecto de la cohorte entera.

De los pacientes que en M2 presentan deterioro cognitivo, en torno a un 66.6% no lo presentaban en M1, sugiriendo así un potencial efecto detrimental de la quimioterapia a largo plazo.

4.8 Evolución dinámica de la función cognitiva

La longitudinalidad del estudio permite analizar la evolución temporal de manera dinámica; para ello se lleva cabo el análisis de la evolución intrapaciente desde el inicio (M0) hasta M2, teniendo en cuenta toda la batería de las 10 pruebas neurocognitivas realizadas. El deterioro en los test se realiza teniendo en cuenta el cálculo de z score de cada test en cada momento y valorando los mismos criterios de deterioro previamente explicados.

Tal y como se muestra en la *Figura 9*, el 61,9% de los pacientes presentó una disminución en las puntuaciones en 4 o más pruebas desde el inicio hasta la evaluación posquimioterapia (M1). Este porcentaje disminuyó al 24,4% en la evaluación de seguimiento a largo plazo, mostrando la recuperación intrapaciente después de la quimioterapia (M2) del 37.5% de los pacientes. En M2, el 33,3% de los pacientes presentó una mejor puntuación en 6-7 pruebas en comparación con la valoración previa a la quimioterapia. Un 75.5% de los pacientes en M2 presentan menor disfunción cognitiva que en la evaluación postquimioterapia cuando un solo un 38.2% de los pacientes tienen un deterioro cognitivo menor, es decir en menos de 3 test.

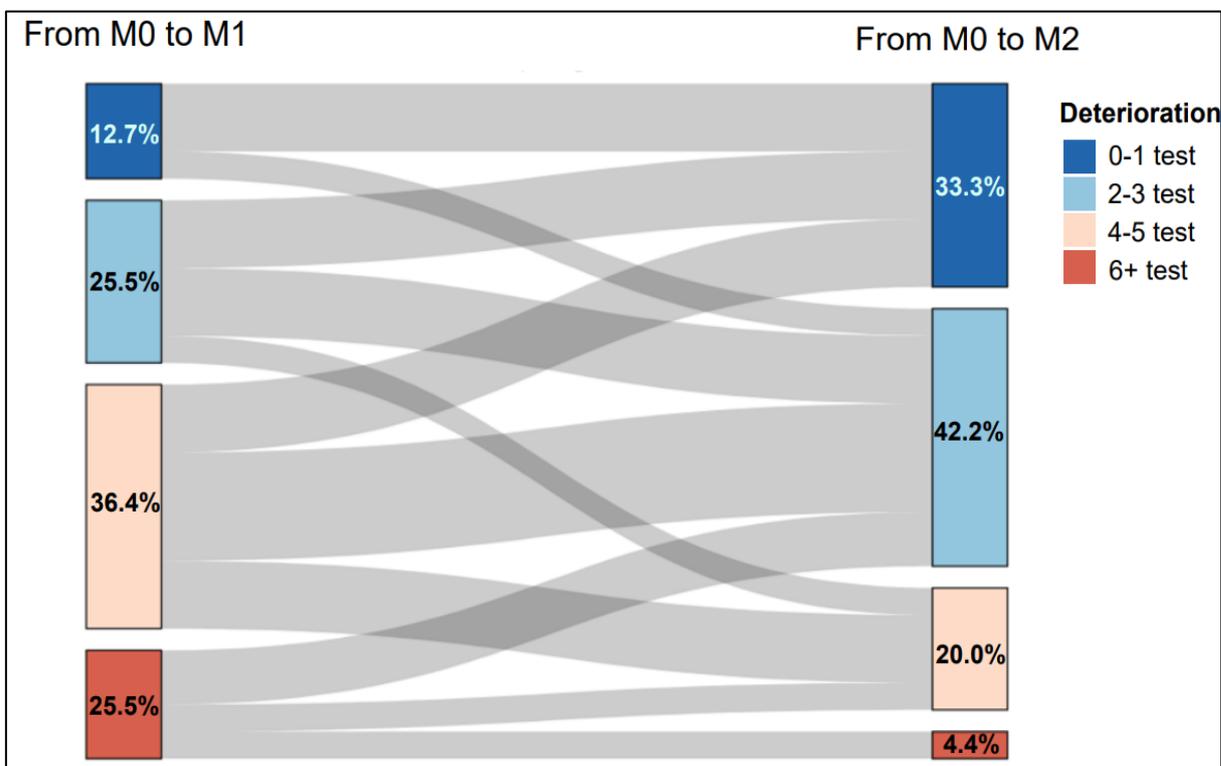


Figura 9. Evolución dinámica del porcentaje de pacientes con deterioro cognitivo en cada test neurocognitivo entre los diferentes momentos evaluados

RESULTADOS

Además, si analizamos la evolución intra-sujeto para cada prueba por separado, cabe señalar que de M0 a M1 hubo un 67% de los pacientes con menor puntuación en RAVLT, el 53% de los pacientes tuvo una peor puntuación de FAST y el 55% de ellos obtuvieron peores resultados en la prueba de secuenciación de Letras y números. Además, el 20,4% y el 22,2% de los pacientes obtuvieron resultados significativamente peores en las pruebas TMTA y TMTB, respectivamente.

Sin embargo, de M1 a M2 hubo una mejoría en los resultados de FAST, Clave de números y Cubos en el 69%, 60% y 71% de los pacientes, respectivamente. El área cognitiva que se ve más afectada en el momento postquimioterapia es la memoria visual y verbal.

Estos resultados se reflejan en las *tablas 53 y 54*.

Tabla 53. Porcentaje de pacientes que empeoran en cada test entre los momentos evaluados determinados

	T0 --> T1	T1 --> T2
FAST	53%	31%
RAVLT	67%	47%
Clave de números	51%	11%
Cubos	38%	16%
Dígitos	51%	29%
Visual	47%	18%
Letras y números	55%	24%
Stroop	51%	44%
TMTA	33%	29%
TMTB	24%	27%

RESULTADOS

Tabla 54. Porcentaje de pacientes que mejoran en cada test entre los momentos evaluados determinados

	T0 --> T1	T1 --> T2
FAST	45%	69%
RAVLT	29%	51%
Clave de números	31%	60%
Cubos	42%	71%
Dígitos	35%	51%
Visual	27%	44%
Letras y números	29%	51%
Stroop	40%	47%
TMTA	35%	38%
TMTB	35%	40%

4.9 Factores clínicos y demográficos asociados con peor función cognitiva de manera basal

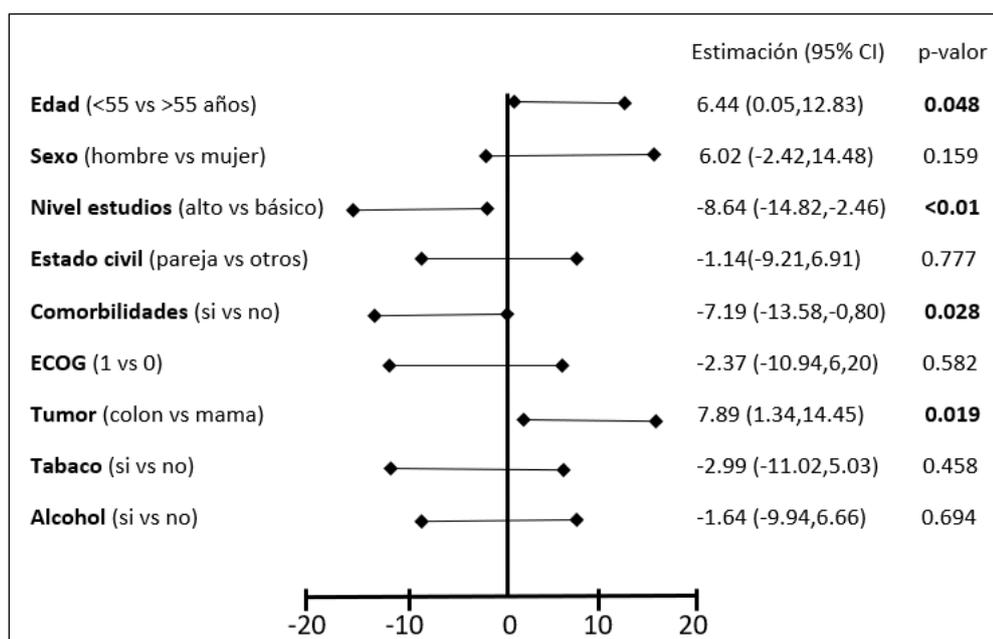
Se estudia la correlación entre cada test neurocognitivo y cada variable sociodemográfica mediante modelos de regresión lineal para determinar potenciales factores sociodemográficos relacionados con una peor función cognitiva o su influencia en el rendimiento cognitivo basal.

A continuación, en las *tablas 55-64* se muestran los resultados obtenidos de correlación entre cada test y las variables sociodemográficas estudiadas, con un forest plot ilustrativo asociado.

Tabla 55. Correlación de las variables sociodemográficas con los resultados obtenidos en el test FAST

FAST			
Variable	Estimación	95% IC	p valor
Edad	6.44	0.06 – 12.83	0.048
Sexo	6.03	-2.26 – 4.31	0.16
Nivel estudios	8.65	2.59 – 14.7	<0.01
Estado civil	-1.15	-9.21 – 6.91	0.78
Comorbilidades	-7.19	-13.46 – -0.93	0.03
ECOG	2.37	-6.03 – 10.77	0.58
Tumor primario	7.9	1.48 – 14.32	0.02
Tabaco	-2.99	-11.02 – 5.03	0.46
Alcohol	-1.64	-9.94 – 6.66	0.69

Gráfico 26. Forest plot de correlación de las variables con FAST



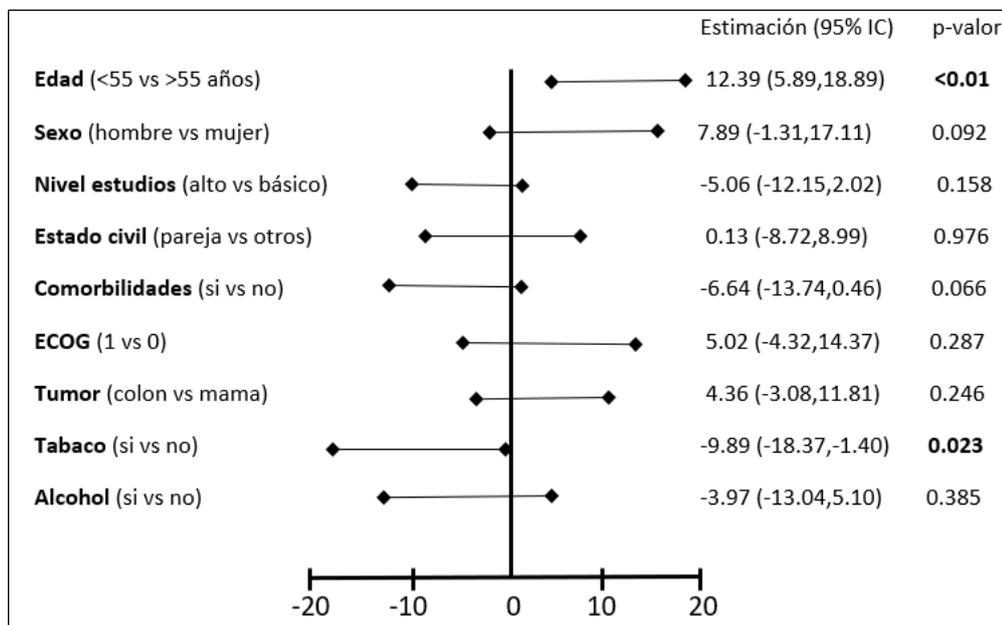
RESULTADOS

La edad avanzada, bajo nivel educativo, presencia de comorbilidades y cáncer colorrectal como tumor primario son las variables que se relacionan de manera significativa con peores resultados en FAST ($p < 0.05$).

Tabla 56. Correlación de las variables sociodemográficas con los resultados del test RAVLT

RAVLT			
Variable	Estimación	95% IC	p valor
Edad	12.39	5.89 – 18.89	<0.001
Sexo	7.89	-1.31 – 17.11	0.09
Nivel estudios	-5.06	-12.15 – 2.03	0.15
Estado civil	0.13	-8.72 – 8.99	0.97
Comorbilidades	-6.64	-13.74 – 0.46	0.06
ECOG	5.02	-4.32 – 14.37	0.28
Tumor primario	4.36	-3.08 – 11.81	0.25
Tabaco	-9.89	-18.37 – -1.4	0.02
Alcohol	-3.97	-13.04 – 5.1	0.38

Gráfico 27. Forest plot de correlación de las variables con RAVLT



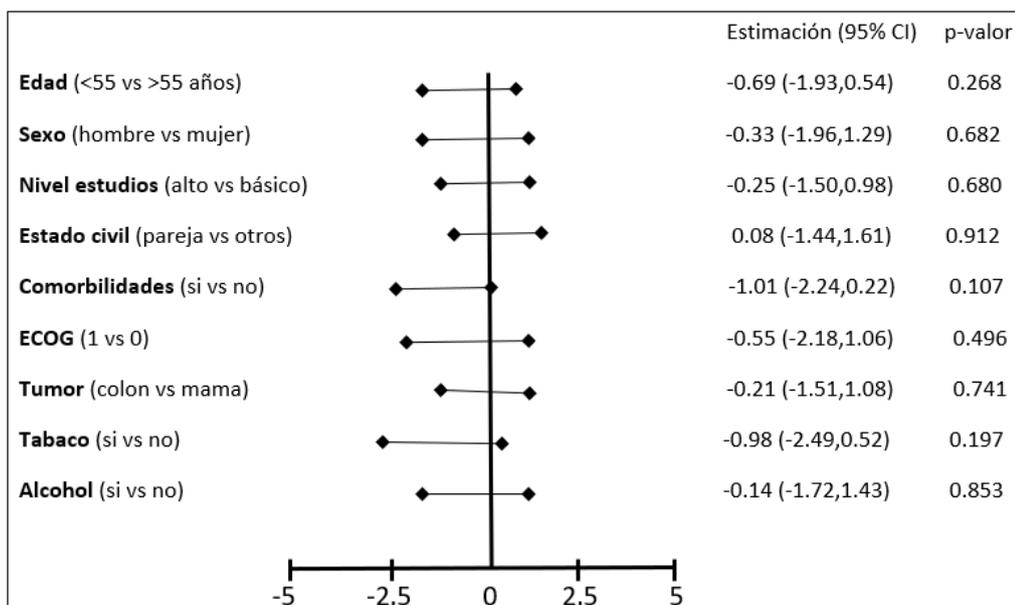
Se correlaciona de manera estadísticamente significativa peores resultados en RAVLT con tener edad avanzada y la presencia de tabaquismo activo.

RESULTADOS

Tabla 57. Correlación de las variables sociodemográficas con los resultados del test de Clave de números

Clave de números			
Variable	Estimación	95% IC	p valor
Edad	-0.69	-1.93 – 0.54	0.26
Sexo	-0.34	-1.96 – 1.29	0.68
Nivel estudios	-0.25	-1.5 – 0.98	0.68
Estado civil	0.08	-1.44 – 1.61	0.91
Comorbilidades	-1.01	-2.24 – 0.22	0.11
ECOG	-0.56	-2.18 – 1.06	0.49
Tumor primario	-0.21	-1.51 – 1.08	0.74
Tabaco	-0.99	-2.49 – 0.52	0.19
Alcohol	-0.15	-1.72 – 1.43	0.85

Gráfico 28. Forest plot de correlación de las variables con los resultados en Clave de números



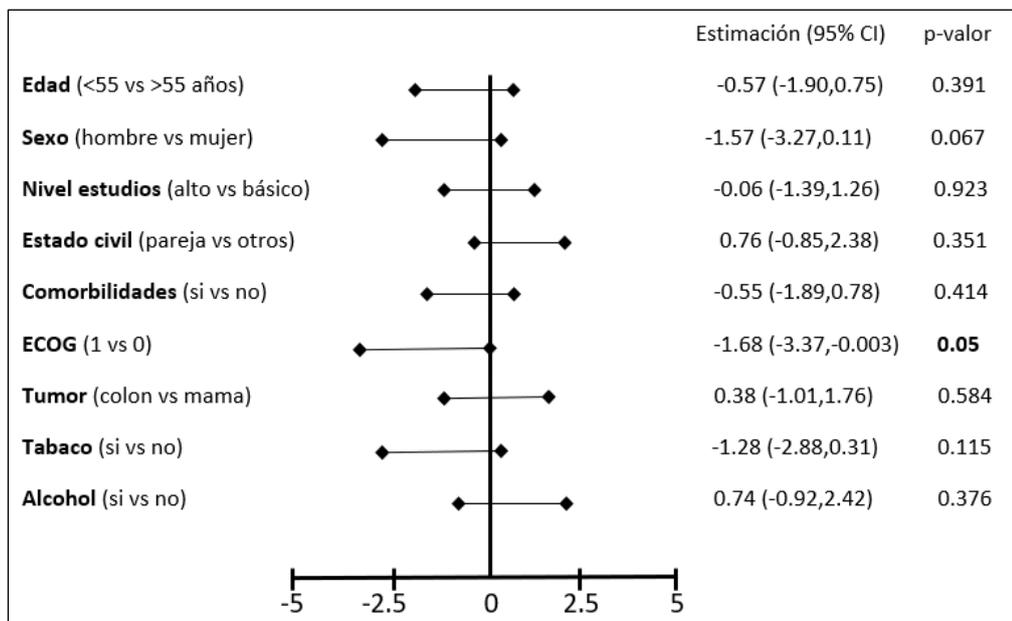
En Clave de números, ninguna variable se correlaciona de manera significativa con los resultados del test.

RESULTADOS

Tabla 58. Correlación de las variables sociodemográficas con los resultados del test de Cubos

Cubos			
Variable	Estimación	95% IC	p valor
Edad	-0.57	-1.9 – 0.75	0.39
Sexo	-1.57	-3.27 – 0.11	0.06
Nivel estudios	-0.06	-1.39 – 1.26	0.92
Estado civil	0.76	-0.85 – 2.38	0.35
Comorbilidades	-0.55	-1.89 – 0.78	0.41
ECOG	-1.68	-3.37 – 0.003	0.05
Tumor primario	0.38	-1.01 – 1.76	0.58
Tabaco	-1.28	-2.88 – 0.31	0.11
Alcohol	0.74	-0.92 – 2.42	0.38

Gráfico 29. Forest plot de correlación de las variables con Cubos



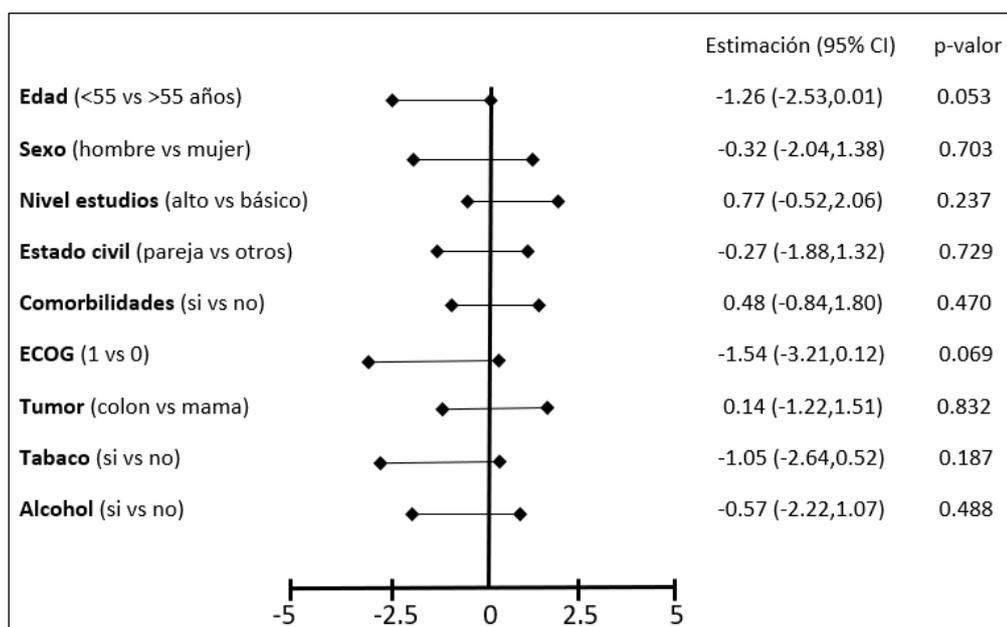
En Cubos no hay ninguna variable relacionada con peores puntuaciones de manera significativa, pero el estado funcional levemente sintomático (ECOG=1) está cerca de la significación respecto de los pacientes con estado funcional perfecto que tienen tendencia a obtener mejores resultados y por tanto mayor capacidad cognitiva.

RESULTADOS

Tabla 59. Correlación de las variables sociodemográficas con los resultados del test Dígitos

Dígitos			
Variable	Estimación	95% IC	p valor
Edad	-1.26	-2.53 – 0.015	0.053
Sexo	-0.33	-2.01 – 1.38	0.70
Nivel estudios	0.77	-0.52 – 2.06	0.24
Estado civil	-0.28	-1.88 – 1.32	0.73
Comorbilidades	0.48	-0.84 – 1.8	0.47
ECOG	-1.54	-3.21 – 0.12	0.07
Tumor primario	0.15	-1.22 – 1.51	0.83
Tabaco	-1.05	-2.64 – 0.52	0.19
Alcohol	-0.57	-2.22 – 1.07	0.49

Gráfico 30. Forest plot de correlación de las variables con los resultados obtenidos en Dígitos



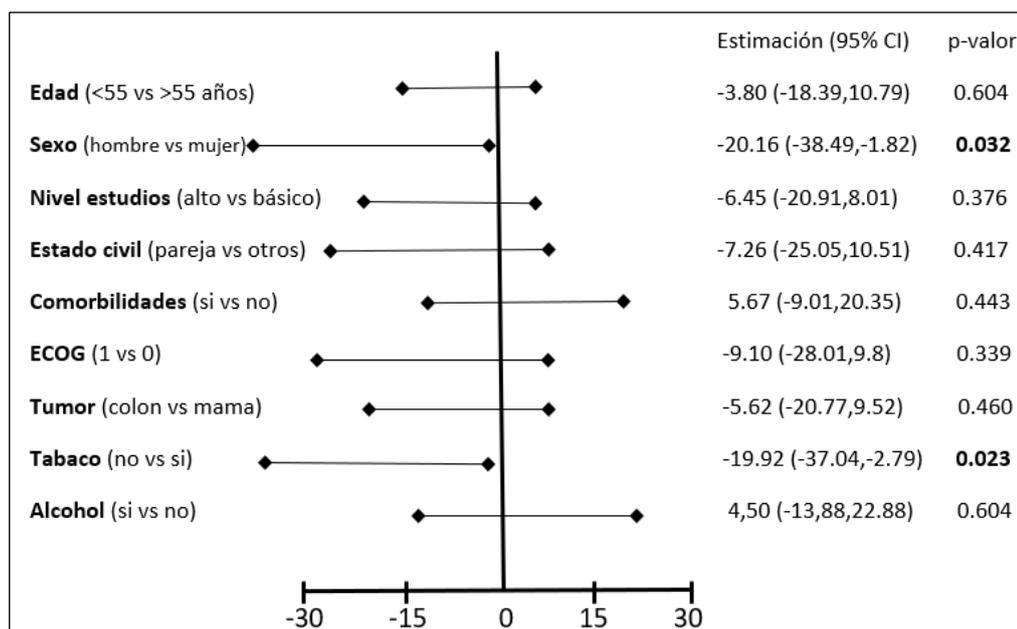
El ECOG y la edad avanzada (>55 años) son dos variables cercanas a la significación y que podrían influir en el estado cognitivo del paciente, aunque en nuestra cohorte no son estadísticamente significativa para la puntuación obtenida en Dígitos.

RESULTADOS

Tabla 60. Correlación de las variables sociodemográficas con los resultados del test de PIEN

PIEN			
Variable	Estimación	95% IC	p valor
Edad	-3.80	-18.39 – 10.79	0.6
Sexo	-20.16	-38.49 – -1.82	0.03
Nivel estudios	-6.45	-20.91 – 8.01	0.38
Estado civil	-7.26	-25.05 – 10.51	0.42
Comorbilidades	5.67	-9 – 20.35	0.44
ECOG	-9.11	-28.01 – 9.80	0.34
Tumor primario	-5.62	-20.77 – 9.52	0.46
Tabaco	-19.92	-37.04 – -2.79	0.02
Alcohol	4.5	-13.88 – 22.88	0.62

Gráfico 31. Forest plot de correlación de las variables con los resultados en la parte visual del test PIEN



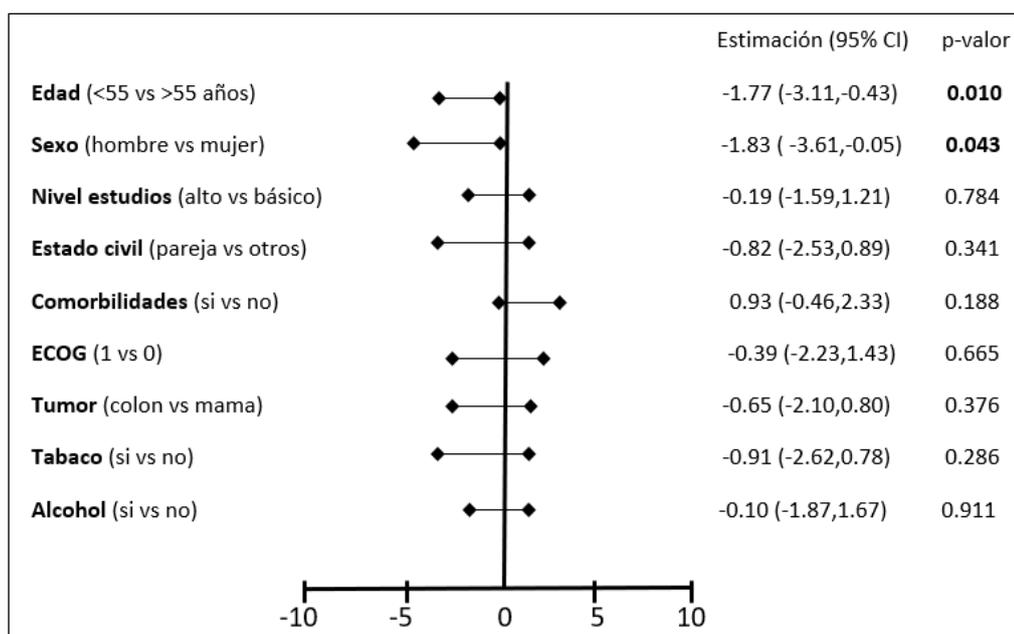
El sexo y el tabaquismo activo son variables que presentan una relación estadísticamente significativa con los resultados en el test PIEN: ser mujer y la presencia de tabaquismo activo son variables relacionadas con la obtención de peores resultados.

RESULTADOS

Tabla 61. Correlación de las variables sociodemográficas con los resultados del test de Letras y números

Letras y números			
Variable	Estimación	95% IC	p valor
Edad	-1.77	-3.11 – -0.43	0.01
Sexo	-1.83	-3.61 – -0.05	0.04
Nivel estudios	-0.19	-1.59 – 1.21	0.78
Estado civil	-0.82	-2.53 – 0.89	0.34
Comorbilidades	0.93	-0.46 – 2.33	0.19
ECOG	-0.4	-2.23 – 1.43	0.67
Tumor primario	-0.65	-2.08 – 0.80	0.38
Tabaco	-0.92	-2.62 – 0.78	0.29
Alcohol	-0.1	-1.87 – 1.67	0.91

Gráfico 32. Forest plot de correlación de las variables con los resultados en Letras y números



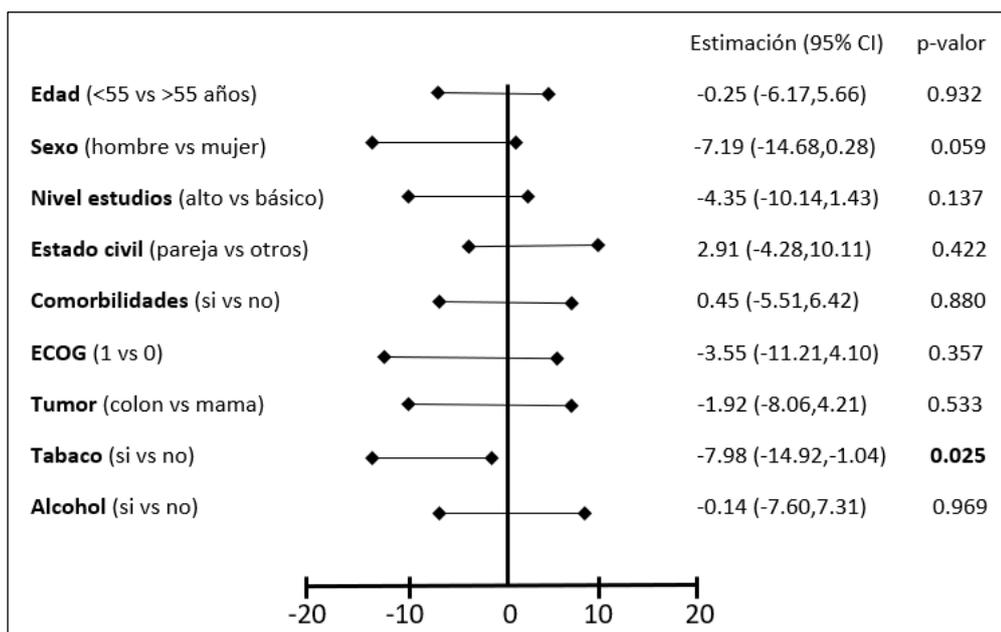
El sexo femenino y la edad avanzada se relacionan de manera significativa con peores resultados en el test de Letras y números. En el resto de variables no se encuentra una relación significativa con los resultados obtenidos en el test.

RESULTADOS

Tabla 62. Correlación de las variables sociodemográficas con los resultados del test de Stroop

Stroop			
Variable	Estimación	95% IC	p valor
Edad	-0.25	-6.17 – 5.66	0.93
Sexo	-7.2	-14.68 – 0.28	0.06
Nivel estudios	-4.35	-10.14 – 1.43	0.14
Estado civil	2.91	-4.28 – 10.11	0.42
Comorbilidades	0.45	-5.51 – 6.42	0.88
ECOG	-3.55	-11.21 – 4.1	0.36
Tumor primario	-1.92	-8.06 – 4.21	0.53
Tabaco	-7.98	-14.92 – -1.04	0.02
Alcohol	-0.14	-7.60 – 7.31	0.97

Gráfico 33. Forest plot de correlación de las variables con los resultados en Stroop en la parte de la memoria global



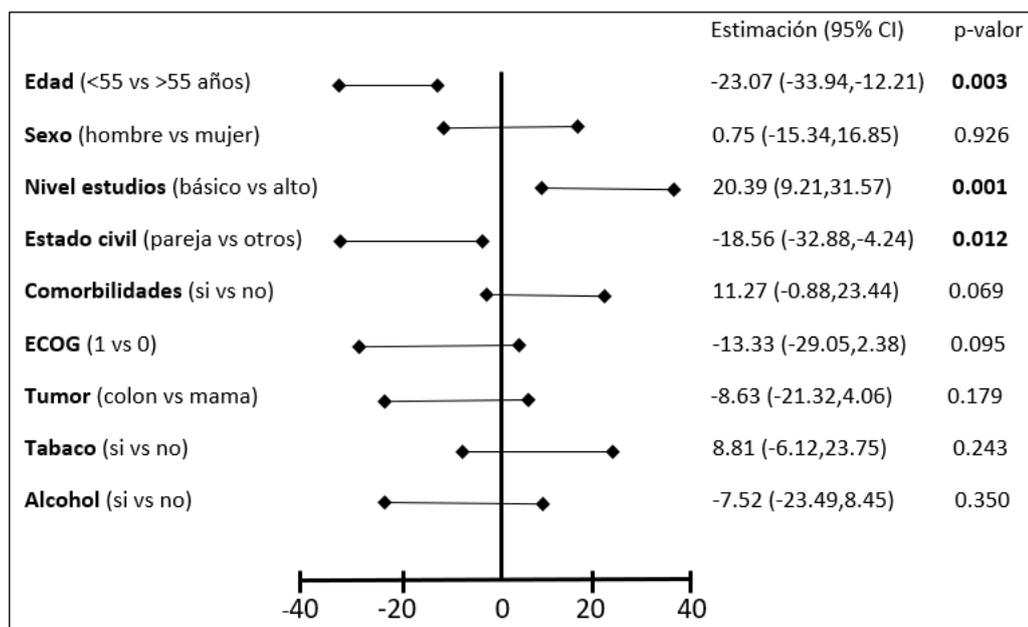
Los pacientes que presentan tabaquismo activo obtienen peores resultados en Stroop que los pacientes que no fuman, con una relación estadísticamente significativa.

RESULTADOS

Tabla 63. Correlación de las variables sociodemográficas con los resultados del test de TMTA

TMTA			
Variable	Estimación	95% IC	p valor
Edad	-23.07	-33.94 – -12.21	<0.01
Sexo	0.75	-15.34 – 16.85	0.92
Nivel estudios	20.39	9.21-31.57	<0.01
Estado civil	-18.56	-32.88 – -4.24	0.012
Comorbilidades	11.27	-0.88 – 23.44	0.06
ECOG	-13.33	-29.05 – 2.38	0.09
Tumor primario	-8.63	-21.32 – 4.06	0.17
Tabaco	8.81	-6.12 – 23.75	0.24
Alcohol	-7.98	-23.49 – 8.45	0.35

Gráfico 34. Forest plot de correlación de las variables con los resultados en TMTA



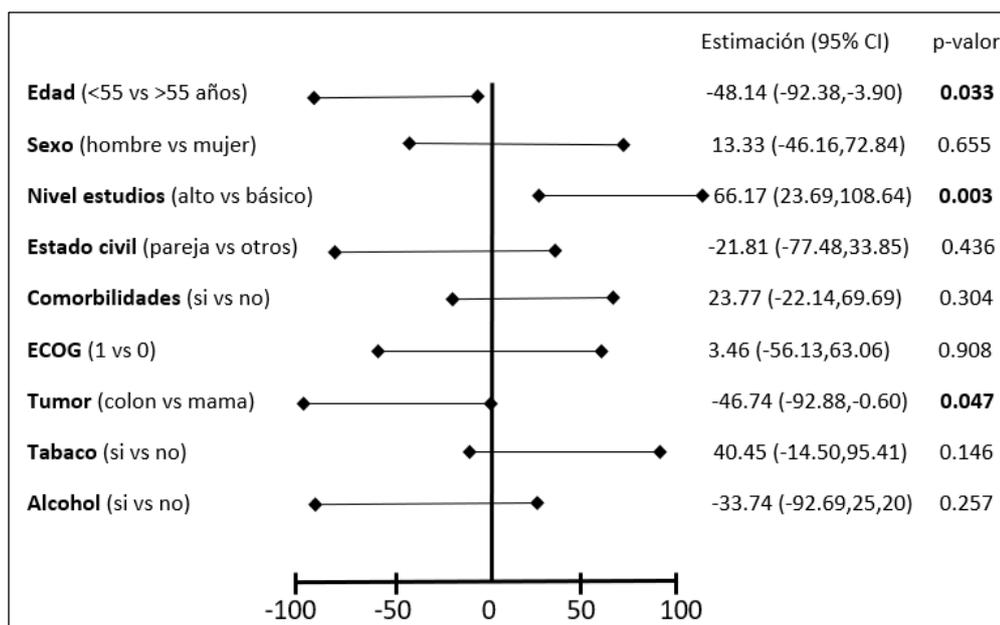
La relación entre las variables demográficas y los resultados obtenidos en el TMTA sugieren que los pacientes mayores, con nivel de estudios básico y sin pareja (o con otras circunstancias diferentes respecto a su estado civil) alcanzan peores resultados en el test de manera significativa.

RESULTADOS

Tabla 64. Correlación de las variables sociodemográficas con los resultados del test de TMTB

TMTB			
Variable	Estimación	95% IC	p valor
Edad	-48.14	-92.38 – -3.9	0.03
Sexo	13.33	-46.16 – 72.84	0.65
Nivel estudios	66.17	23.69 – 108.64	<0.01
Estado civil	-21.81	-77.48 – 33.85	0.43
Comorbilidades	23.77	-22.14 – 69.69	0.30
ECOG	3.46	-56.13 – 63.06	0.91
Tumor primario	-46.74	-92.88 – -0.60	0.04
Tabaco	40.45	-14.50 – 95.41	0.14
Alcohol	-33.74	-92.69 – 25.20	0.25

Gráfico 35. Forest plot de correlación de las variables con los resultados en TMTB



Respecto del test TMTB, los pacientes de edad avanzada, con un nivel de estudios básico y aquellos pacientes diagnosticados de cáncer de colon, obtienen peores resultados de manera significativa en el test TMTB que los pacientes jóvenes, con nivel de estudios superior o con tumor primario de cáncer de mama.

Ninguna otra variable se relaciona con los resultados del test.

RESULTADOS

En resumen y mediante un análisis global de las variables con influencia estadísticamente significativa en los resultados de las pruebas neurocognitivas de manera basal, se puede determinar que, la edad, el nivel educativo, la presencia de tabaquismo activo y el cáncer de colon son las variables que más pueden impactar en los resultados de la evaluación neurocognitiva.

En menor medida, la presencia de comorbilidades, el sexo femenino y el estado civil diferente de tener pareja, son variables que pueden influir en los datos que se obtienen en los test neurocognitivos.

Por tanto, nuestros resultados sugieren que los pacientes de edad avanzada, de sexo femenino y con hábito tabáquico activo, pueden presentar menor capacidad de memoria de manera basal. Por otro lado, el rendimiento de la función ejecutiva es peor basalmente en los pacientes de edad avanzada, con un nivel de educación básico y con cáncer de colon y, además, puede verse influenciado negativamente en pacientes con comorbilidades y tabaquismo activo. Por último, la atención y la función psicomotora puede verse influenciada especialmente por la edad y el nivel educativo, siendo los pacientes de edad avanzada y con nivel de estudios básico los que menos capacidad cognitiva a ese nivel presentan de manera basal. También el estado civil puede impactar en el rendimiento a nivel de la atención, siendo los pacientes con pareja los que presentan mejores resultados en la evaluación a este nivel.

De manera opuesta, existen dos variables que no parecen impactar en el rendimiento cognitivo de los pacientes, que son el estado funcional y el consumo de alcohol, teniendo en cuenta que en nuestra cohorte todos los pacientes presentan estado funcional bueno (ECOG= 0 ó 1) y el consumo de alcohol en ningún caso es abusivo (el 91% de los pacientes que consumen habitualmente es de manera muy leve).

4.10 Correlaciones entre los test neurocognitivos que evalúan la misma área cognitiva

Para realizar un estudio completo neurocognitivo, en nuestra batería de test, existen varios que analizan las mismas áreas cognitivas, aunque no de la misma manera y por tanto no con los mismos matices a la hora de valorar los procesos de cognición. Analizamos la correlación entre test que miden la misma función cognitiva para estudiar si es preciso la utilización de varios test y no perder matices detallando los déficits potenciales cognitivos, o, por el contrario, la correlación es tan alta entre ellos que con optimizar el estudio neurocognitivo utilizando uno por área sería suficiente.

El concepto de relación o correlación se refiere al grado de variación conjunta existente entre dos o más test que analizan las mismas áreas cognitivas.

Se realiza una relación lineal simple en la que una relación positiva indica que ambas variables tienden a aumentar o disminuir a la vez en sus puntuaciones. Y una relación negativa indica que los valores de ambos test varían de manera inversamente proporcional. Se considera de manera estándar que si $r=1$ se trata de una correlación perfecta, $0.8 < r < 1$ es una correlación muy alta, $0.6 < r < 0.8$ es una correlación alta, $0.4 < r < 0.6$ es una correlación moderada, $0.2 < r < 0.4$ sería una correlación baja, $0 < r < 0.2$ correlación muy baja y $r=0$ equivaldría a una correlación nula.

Se considera estadísticamente más adecuado la correlación de Rho Spearman dado que existen test sin distribución normal y en el tercer momento la n por debajo de 50 precisa la utilización de test no paramétricos.

4.10.1 Memoria verbal y visual

Momento basal (M0)

Tabla 65. Correlación en M0

	Rho Spearman	RAVLT	Dígitos	PIEN
RAVLT	Coef correlación			
	Sig bilateral			
Dígitos	Coef correlación	0.031		
	Sig bilateral	0.812		
PIEN	Coef correlación	0.339**	0.258*	
	Sig bilateral	0.007	0.043	
Letras y números	Coef correlación	0.110	0.504**	0.395**
	Sig bilateral	0.394	0.000	0.001

** Correlación significativa en el nivel 0,01 (bilateral)

* Correlación significativa en el nivel 0,05 (bilateral)

Momento postquimioterapia (M1)

Tabla 66. Correlación en M1

	Rho Spearman	RAVLT	Dígitos	PIEN
RAVLT	Coef correlación			
	Sig bilateral			
Dígitos	Coef correlación	0.206		
	Sig bilateral	0.132		
PIEN	Coef correlación	0.195	0.308*	
	Sig bilateral	0.115	0.022	
Letras y números	Coef correlación	-0.048	0.516**	0.287*
	Sig bilateral	0.728	0.000	0.033

** Correlación significativa en el nivel 0,01 (bilateral)

* Correlación significativa en el nivel 0,05 (bilateral)

Momento tardío (M2)

Tabla 67. Correlación en M2

	Rho Spearman	RAVLT	Dígitos	PIEN
RAVLT	Coef correlación			
	Sig bilateral			
Dígitos	Coef correlación	0.231		
	Sig bilateral	0.127		
PIEN	Coef correlación	0.240	0.236	
	Sig bilateral	0.112	0.081	
Letras y números	Coef correlación	0.060	0.500**	0.304*
	Sig bilateral	0.636	0.000	0.042

** Correlación significativa en el nivel 0,01 (bilateral)

* Correlación significativa en el nivel 0,05 (bilateral)

RESULTADOS

En referencia al área de la memoria, existen correlaciones significativas entre los test en los tres momentos de evaluación, especialmente entre PIEN y Letras y números.

No obstante, las correlaciones son bajas siempre excepto entre Letras y números y Dígitos que existe una correlación moderada en los 3 momentos temporales.

4.10.2 Función ejecutiva y de velocidad del procesamiento

Momento basal (M0)

Tabla 68. Correlación en M0

	Rho Spearman	FAST	Stroop	TMTB
FAST	Coef correlación			
	Sig. bilateral			
Stroop	Coef correlación	-0.093		
	Sig. bilateral	0.474		
TMTB	Coef correlación	-0.506**	-0.167	
	Sig. bilateral	0.000	0.199	
Letras y números	Coef correlación	0.232	0.153	-0.240
	Sig. bilateral	0.070	0.235	0.063

** Correlación significativa en el nivel 0,01 (bilateral)

* Correlación significativa en el nivel 0,05 (bilateral)

Momento postquimioterapia (M1)

Tabla 69. Correlación en M1

	Rho Spearman	FAST	Stroop	TMTB
FAST	Coef correlación			
	Sig. bilateral			
Stroop	Coef correlación	-0.012		
	Sig. bilateral	0.330		
TMTB	Coef correlación	-0.558**	-0.265	
	Sig. bilateral	0.000	0.053	
Letras y números	Coef correlación	0.219	0.156	-0.355**
	Sig. bilateral	0.107	0.260	0.008

** Correlación significativa en el nivel 0,01 (bilateral)

* Correlación significativa en el nivel 0,05 (bilateral)

Momento tardío (M2)

Tabla 70. Correlación en M2

	Rho Spearman	FAST	Stroop	TMTB
FAST	Coef correlación			
	Sig. bilateral			
Stroop	Coef correlación	0.061		
	Sig. bilateral	0.691		
TMTB	Coef correlación	-0.248	-0.210	
	Sig. bilateral	0.100	0.166	
Letras y números	Coef correlación	0.262	0.359*	-0.191
	Sig. bilateral	0.082	0.015	0.209

** Correlación significativa en el nivel 0,01 (bilateral)

* Correlación significativa en el nivel 0,05 (bilateral)

RESULTADOS

Los test que evalúan la función ejecutiva presentan una correlación estadísticamente significativa inversa y de intensidad moderada entre FAST y TMTB en los momentos basal y M1 (a tener en cuenta que a mayor puntuación en TMT peor rendimiento cognitivo). Y existe una correlación positiva baja entre Letras y números y Stroop y TMTB en M1 y M2.

4.10.3 Atención y función psicomotora

Momento basal (M0)

Tabla 71. Correlación en M0

	Rho Spearman	TMTA	Dígitos
TMTA	Coef correlación		
	Sig. bilateral		
Dígitos	Coef correlación	-0.058	
	Sig. bilateral	0.655	
Clave de números	Coef correlación	-0.306*	0.407**
	Sig. bilateral	0.016	0.001

** Correlación significativa en el nivel 0,01 (bilateral)

* Correlación significativa en el nivel 0,05 (bilateral)

Momento postquimioterapia (M1)

Tabla 72. Correlación en M1

	Rho Spearman	TMTA	Dígitos
TMTA	Coef correlación		
	Sig. bilateral		
Dígitos	Coef correlación	-0.385**	
	Sig. bilateral	0.004	
Clave de números	Coef correlación	-0.326*	0.366**
	Sig. bilateral	0.015	0.006

** Correlación significativa en el nivel 0,01 (bilateral)

* Correlación significativa en el nivel 0,05 (bilateral)

Momento tardío (M2)

Tabla 73. Correlación en M2

	Rho Spearman	TMTA	Dígitos
TMTA	Coef correlación		
	Sig. bilateral		
Dígitos	Coef correlación	-0.132	
	Sig. bilateral	0.387	
Clave de números	Coef correlación	-0.153	0.262
	Sig. bilateral	0.316	0.082

** Correlación significativa en el nivel 0,01 (bilateral)

* Correlación significativa en el nivel 0,05 (bilateral)

RESULTADOS

En referencia a las pruebas que miden la atención y la función psicomotora, en el momento basal existe una correlación inversa de intensidad baja entre TMTA y Clave de números y una correlación moderada positiva entre Dígitos y Clave de números. En M1, TMTA presenta una correlación inversa baja con Dígitos y Clave de números y éstos entre sí moderada positiva.

En M2 no existen las correlaciones significativas entre los test.

RESULTADOS

5 DISCUSIÓN

El DCIC es una entidad cada día más prevalente dado el número creciente de pacientes largos supervivientes de cáncer de mama y cáncer de colon. Este fenómeno disminuye la calidad de vida de los pacientes y puede afectar a su funcionalidad diaria, su bienestar psicosocial y económico, las relaciones personales e incluso su vida laboral, dificultando incluso la reincorporación a su puesto de trabajo una vez finalizado el proceso oncológico (171,172). Uno de los factores identificados más importantes para el desarrollo de DCIC es la quimioterapia.

Sin embargo, todavía hay características o cuestiones sobre el DCIC que no están bien establecidas, como la prevalencia, el método de detección, la intensidad y duración del deterioro o el manejo, tanto en la prevención como en el tratamiento. Además, la información acerca de este proceso en la población española en la actualidad con los conocimientos adquiridos en los últimos años, es muy limitada.

En este proyecto estudiamos de manera prospectiva la evolución de la función cognitiva en pacientes diagnosticados de cáncer de mama y cáncer de colon precoces, en una cohorte de población española que van a recibir tratamiento de quimioterapia adyuvante o neoadyuvante. Se analiza la potencial influencia de los efectos de la quimioterapia en la función cognitiva y sus características, y, además, se intenta identificar factores de riesgo que incrementen la vulnerabilidad de los pacientes para presentar DCIC.

El enfoque de este estudio además incluye intentar entender la trayectoria dinámica de la función cognitiva durante todo el proceso oncológico, no solamente en momentos concretos de la evolución.

Se trata del primer estudio que analiza dos cohortes de dos tumores primarios diferentes simultáneamente, aunque la población diana del estudio presenta en común que ambos tienen altas tasas de supervivencia y potenciales secuelas del proceso oncológico a corto y largo plazo con impacto en su calidad de vida. No obstante, incluir diferentes tipos tumorales permite dilucidar la neurotoxicidad de los tratamientos oncológicos de manera general sin tener en cuenta los agentes utilizados, y, por otro lado, analizar si existen diferencias entre ellos y si hubiera algún tipo de tumor que predispusiera al paciente al DCIC.

En este proyecto longitudinal y prospectivo incluimos 62 pacientes con cáncer de mama y de colon en estadios II-III, y realizamos la evaluación de su función cognitiva de manera basal (M0), al finalizar el tratamiento de

quimioterapia (M1), y a largo plazo, al menos 6 meses tras finalización del tratamiento oncológico (M2). Los momentos de evaluación se han elegido en base a las recomendaciones internacionales, por paralelismo con estudios previos, y por el hecho de que los 6 meses es un punto de corte en numerosos estudios en el cual los pacientes pueden experimentar una recuperación de la función cognitiva basal, y, por otro lado, si persisten las dificultades cognitivas se puede considerar como una secuela tardía del proceso oncológico (191).

Las evaluaciones de la función cognitiva se realizan mediante una completa batería de 11 test neurocognitivos seleccionados en base al estudio de las principales áreas potencialmente afectadas en el DCIC, y a las recomendaciones en estudios neurocognitivos en este contexto (14,140). En el ámbito del estudio de la función cognitiva se pueden utilizar test neurocognitivos objetivos o test subjetivos de síntomas o quejas reportadas por los pacientes de manera más subjetiva.

La utilización de una batería exhaustiva de test neurocognitivos objetivos permite, por un lado, la detección de sutiles diferencias cognitivas al abordar de manera más completa cada función superior, y, por otro lado, permite identificar las disfunciones cognitivas de manera más independiente y objetiva que con test subjetivos de síntomas cognitivos realizados por el paciente. Los test que reportan de manera subjetiva las dificultades expresadas por los pacientes se asocian con mayor intensidad al estado emocional y afectivo, y se correlacionan peor con estudios de neuroimagen (142,145), siendo los resultados más sensibles al estrés y a los cambios psicológicos y afectivos que experimentan los pacientes durante la evolución de su proceso, y, a mayores, son test menos validados que pueden sobredimensionar los resultados obtenidos (192,193). Además, las dificultades cognitivas encontradas mediante test subjetivos pueden ser el fruto de la preexistencia previa de factores psicológicos negativos que den lugar a dichos resultados en los test (194).

En primer lugar, nuestro estudio sugiere que el 61.9% de los pacientes presentan un deterioro cognitivo sustancial después de la quimioterapia. Dato consistente con otras series de pacientes con cáncer de mama donde se reportan tasas deterioro entre el 45.2% y el 65% (28,31,49,58,138), y similar a porcentajes reportados en estudios de pacientes con cáncer de colon que son entre un 46 y un 56% (25,50).

De manera basal, un 14.5% de nuestra cohorte presentaban deterioro cognitivo. En estudios longitudinales y prospectivos con una metodología muy similar a la del nuestro, y con la utilización de los mismos test en su mayor parte, el porcentaje pacientes con deterioro cognitivo basal es muy parecido, ligeramente superior, oscilado entre un 21% en el estudio de

DISCUSIÓN

Wefel et al. (2010), un 25% en el metaanálisis de *Dijkshoorn et al. (2020)* que incluye estudios prospectivos de cáncer de mama, y hasta un 28% en el de *Lange et al. (2020)* más actual (31,57,136).

En cuanto a los estudios con pacientes con cáncer de colon, básicamente se han publicado tasas de deterioro cognitivo mayores, entre 37-43% (25,50), pero por el contrario también hay publicaciones sin diferencias significativas de manera basal entre pacientes con cáncer de colon y controles sanos o sin quimioterapia (35,195).

En cuanto a la reversibilidad y recuperación posterior, en nuestra cohorte un 37.5% de los pacientes experimentan una mejoría en las funciones cognitivas en el momento de evaluación a largo plazo, lo que implica que más de la mitad de los pacientes con disfunción cognitiva tras la quimioterapia, mejoran sus funciones cognitivas a los 6 meses de haber finalizado el tratamiento. Sin embargo, en un 24.4% de la cohorte persiste una función cognitiva peor respecto a su basal en el seguimiento a largo plazo. Hay que tener en cuenta que entre los pacientes que a los 6 meses presentan deterioro cognitivo, en torno a un 66.6% no lo presentaban en el momento postquimioterapia (un 13.3% del total de pacientes evaluados en ese momento), sugiriendo así un potencial efecto detrimental de la quimioterapia a largo plazo.

En otras series se han reportado tasas del 24% de pacientes que en el seguimiento a un año presentan deterioro cognitivo, y entre un 15-31% de los pacientes experimentan una mejoría cognitiva en la evaluación al año de finalizar el tratamiento (136). *Wefel et al. (2010)* evidenciaron un 29% de nuevos pacientes con deterioro cognitivo *de novo* en la evaluación tardía (31). También *Janelsins et al. (2018)* publicaron un empeoramiento cognitivo en el tiempo, que persistía a los 6 meses de la quimioterapia en pacientes con cáncer de mama comparados con controles sanos (72). Por otro lado, en el estudio de *Wagner et al. (2020)*, el 35.5% de las pacientes con cáncer de mama permanecen a los 6 meses con peor función cognitiva respecto su basal, pero no a los 12 meses (49). Otros estudios han publicado tasas en torno al 30% de persistencia de deterioro cognitivo al año del tratamiento oncológico como *Collins et al. (2014)* (196), y a más largo plazo se han publicado tasas del 8% de pacientes con DCIC que han recibido quimioterapia hasta más de 10 años atrás (44). De manera similar a nuestro estudio, *Ng et al (2018)* objetivan subgrupos de pacientes con diferentes trayectorias a lo largo de las evaluaciones e identifican un 16% de pacientes con deterioro cognitivo agudo tras la quimioterapia que posteriormente recuperan completamente al año, y un 30.5% que persisten con disfunción cognitiva a largo plazo de los cuales prácticamente la mitad son de nueva aparición en ese momento (197).

Respecto a los estudios con pacientes con cáncer de colon, *Cruzado et al. (2014)* han objetivado una recuperación funcional a los 6 meses del tratamiento en un 54% de los pacientes que se habían deteriorado cognitivamente, persistiendo el daño cognitivo en un 33% del total (50). *Vardy et al. (2015)* demostraron la existencia de deterioro cognitivo en un 46% de los pacientes con cáncer de colon a los 12 meses de acabar el tratamiento oncológico frente a un 13% en el grupo control de pacientes sanos (25). En la misma línea de investigación, *Dhillon et al. (2017)* objetivaron mayores dificultades cognitivas en pacientes con cáncer de colon que reciben quimioterapia respecto de controles sin quimioterapia a los 6 meses de finalizar el proceso oncológico (195).

A pesar de que la mayoría de estudios publicados de manera general describen una recuperación de la mayoría de las funciones cognitivas con el tiempo, mientras que un tercio de los pacientes persiste con dificultades cognitivas al menos a los 6 meses tras la finalización del tratamiento (28), también hay publicaciones donde no se evidencia diferencias estadísticamente significativas entre las evaluaciones cognitivas tras la quimioterapia y a largo plazo en pacientes que reciben quimioterapia y grupos control sin quimioterapia o controles sanos (198,199).

En segundo lugar, en referencia a los cambios específicos en las áreas cognitivas determinadas, en nuestro estudio se observa que los dominios más afectados durante el proceso son la memoria verbal y visual, y en menor medida, la función ejecutiva.

Desglosando un poco en mayor profundidad cada área principal, la memoria se ve significativamente afectada en la evaluación inmediatamente tras finalizar la quimioterapia, especialmente en cuanto a los resultados obtenidos en RAVLT y Letras y números. No obstante, los resultados de todos los test que miden la memoria tanto visual como verbal, presentan una tendencia a empeorar en el momento postquimioterapia, seguido de una mejoría en la evaluación a largo plazo, y estadísticamente significativa en los resultados de PIEN.

En cuanto a los test que evalúan la función ejecutiva, se observa una tendencia a la obtención de peores resultados en la evaluación postquimioterapia, siendo estadísticamente significativa sólo en uno de ellos. En la evaluación a largo plazo la tendencia es a la recuperación estadísticamente no significativa, excepto en TMTB que los resultados continúan empeorando, pero se traduce en mejoría cognitiva por la medida del test.

Los test que miden la atención y función psicomotora no se ven alterados de manera significativa durante el proceso, sin embargo, se observan unos

resultados sutilmente peores tras la quimioterapia, y una mejoría de los mismos a largo plazo, estadísticamente significativos en Clave de números. En TMTA los resultados también mejoran en la evaluación tardía.

Por último, en referencia a la función visoconstructiva en nuestro estudio, no se aprecian diferencias relevantes en su evaluación durante todo el proceso, sí una tendencia a la obtención de peores resultados en Cubos tras la quimioterapia, seguido de unos resultados mejores a largo plazo más marcados respecto del basal y de M1.

Que la memoria sea uno de los dominios cognitivos más afectados durante el proceso oncológico, es una de las características más consistentes entre las diferentes publicaciones sobre DCIC hasta ahora. En los estudios de *Ahles et al. (2010)* y *Janelsins et al. (2018)* la memoria, tanto en su evaluación por subtipos, como memoria del trabajo entre otros, así como general, se vio afectada tras la quimioterapia en estas cohortes de pacientes con cáncer de mama precoz (51,72). En el estudio publicado por *Mandelblatt et al. (2018)* en pacientes con cáncer de mama no metastásico que reciben quimioterapia, en los test que evaluaban la memoria y la función ejecutiva se obtuvieron peores resultados significativos a largo plazo frente a controles sanos (52).

No obstante, se han publicado estudios longitudinales bien diseñados que describen otras áreas además de la memoria que pueden verse afectadas por el proceso oncológico y la quimioterapia.

En el metaanálisis de *Ibrahim et al. (2021)*, que incluye al final más de 1000 pacientes con cáncer de mama, se describe un mayor daño a nivel de la función ejecutiva y la atención y concentración tras la quimioterapia, y significativo ya sea comparado con el basal de los pacientes previo al tratamiento, o con controles sanos (200). De la misma manera, *Cerulla et al. (2017)* también objetivó un deterioro en la atención y la función ejecutiva a corto plazo tras finalizar la quimioterapia en pacientes con cáncer de mama, y que, además, persistía de manera tardía al menos al año de finalizar el tratamiento (201). La habilidad verbal (memoria verbal) y la atención visuoespacial también han sido descritas como áreas afectadas por el DCIC en un metaanálisis de más de 800 pacientes con cáncer de mama al finalizar el tratamiento quimioterápico (60). De manera similar, el estudio de *Rick et al. (2018)* objetivó que la función ejecutiva y la atención eran las principales áreas afectadas por el DCIC (32). Análogamente a nuestro estudio, se ha publicado un trabajo que objetiva un impacto negativo de la quimioterapia en la memoria (en concreto semántica), sin consecuencias o cambios significativos en la fluencia verbal (202).

En una evaluación tardía a largo plazo, al menos tras un año de finalizar el tratamiento de quimioterapia, el DCIC se ha descrito afectando sobre todo

a la memoria verbal y función ejecutiva en una serie de supervivientes de cáncer de mama sometidas a una exhaustiva evaluación neurocognitiva mediante diferentes instrumentos y escalas (203). En otro estudio llevado a cabo por *Ng et al. (2018)*, también se objetiva hasta un 20% de pacientes con deterioro en la atención y la memoria al finalizar la quimioterapia y medio plazo a los 3 meses tras finalizarla (197). Continuando con estudios que investigan sobre las áreas cognitivas específicas alteradas en procesos oncológicos, *Yao C et al. (2018)* utilizó como grupo comparador único los valores intrasujeto, y se objetivó un efecto perjudicial de la quimioterapia en la atención de los pacientes estudiados (204).

En la misma línea de investigación, otros estudios similares y metaanálisis han sido publicados objetivando un deterioro y disfunción de áreas como memoria, atención, función ejecutiva y concentración en pacientes que presentan DCIC en comparación con los valores basales del propio individuo o con controles sin quimioterapia pero con cáncer o controles sanos (205,206). En el metaanálisis de *Lindner et al (2014)*, se desglosa una afectación del DCIC objetivada en las subáreas de la memoria retardada, verbal, tardía de reconocimiento y también, en la atención selectiva inhibitoria y capacidad de atención (207).

Por otro lado, en los estudios publicados acerca de pacientes diagnosticados con cáncer de colon, las áreas cognitivas más afectadas identificadas han sido la memoria y la función ejecutiva, y, además, de manera general, no se han encontrado diferencias significativas durante el proceso oncológico en dominios como habilidades visoespaciales y verbales (208).

En *Cruzado et al. (2014)* se identifica la memoria verbal como la principal subárea cognitiva afectada por el DCIC (50). En el estudio llevado a cabo por *Vardy et al. (2015)*, se identifican de manera más exhaustiva cambios cognitivos durante el proceso oncológico en la atención, memoria del trabajo, aprendizaje y velocidad del procesamiento, en pacientes con cáncer colon precoz que reciben quimioterapia (25). La función ejecutiva también ha sido el dominio afectado de manera significativa identificado en un estudio de pacientes con cáncer de colon que reciben adyuvancia comparados con pacientes que no reciben quimioterapia (209). En el reciente metaanálisis de *Hwang et al. (2021)*, la memoria visoespacial fue específicamente la subárea cognitiva identificada con un tamaño del efecto sutil pero significativo en cuanto a su variación con la quimioterapia en pacientes con cáncer de colon (35).

A pesar de los diferentes instrumentos de medida utilizados en los diversos estudios publicados, de manera general, existe una concordancia también

con nuestro estudio en cuanto a la identificación de la memoria o alguna de sus subáreas, como el dominio más afectado y que más cambios puede sufrir por el DCIC, y, en menor medida, la función ejecutiva.

En tercer lugar, en nuestro proyecto hemos realizado un subanálisis exploratorio por subgrupos tumorales, en el que se analiza la evolución de la función cognitiva y se realiza una comparación indirecta de los resultados entre ambos subgrupos digna de mención. Tomando con cautela los datos dado el análisis exploratorio, pero de manera muy interesante, se observa que la cohorte de cáncer de colon presenta una tendencia a la obtención de peores resultados que la cohorte de cáncer de mama, y estadísticamente significativa en referencia a la función ejecutiva mediante los resultados de Fluencia verbal y TMTB, tanto en el momento basal como postquimioterapia. Hasta donde podemos conocer, es uno de los primeros estudios que incluye diferentes cohortes longitudinales de tumores primarios simultáneamente, y extrapolar conclusiones claras no es factible ni adecuado, pero sí esta observación debería ser evaluada en cohortes más grandes y confirmar si quizá un tipo de tumor primario puede predisponer al DCIC por las características propias del tumor primario, la quimioterapia utilizada en concreto o el tipo de paciente que suele presentarlo (en la cohorte de cáncer de colon la media de edad es mayor y presentan más comorbilidades que la cohorte de mama).

En contraposición a nuestra observación, *Megari et al. (2020)* publicaron una tendencia no significativa a la obtención de peores resultados en la evaluación postquimioterapia en los pacientes con cáncer de mama comparados con pacientes con otros tipos tumorales (tiroides, colon y próstata) (210). En el estudio de *Khan et al. (2019)* que incluye también una cohorte de cáncer de mama y otra de cáncer de colon, no encuentran diferencias significativas en los resultados obtenidos en los test neurocognitivos durante el proceso oncológico en función del tipo de tumor, si bien es cierto que sólo realizan una batería de dos test y una evaluación precoz post infusión de la quimioterapia (211).

Por otro lado, uno de los puntos a destacar de nuestro estudio, es la información obtenida acerca de los cambios potenciales acontecidos en una evolución dinámica de la función cognitiva. Observamos diferentes trayectorias cognitivas en los pacientes, destacando un subgrupo cuya función empeora del momento postquimioterapia a la evaluación tardía, y una mayoría de pacientes que tras un empeoramiento postquimioterapia, recuperan y mejoran las condiciones cognitivas a largo plazo. Caracterizar las diferentes trayectorias cognitivas que pueden tener los pacientes puede permitir el conocimiento de la evolución potencial durante el proceso oncológico, como *Araujo et al. (2020)*, que identifica hasta 4 trayectorias

diferentes en el tiempo en pacientes diagnosticados de cáncer de mama precoz, observando como un subgrupo se mantiene estable en el tiempo, otro empeora progresivamente, otro subgrupo mejora continuamente y otro parte de un basal con resultados significativamente peores (37).

En referencia a los factores basales que podrían influir en los resultados de los test neurocognitivos, identificamos en nuestra cohorte global la edad, el nivel educativo, la presencia de tabaquismo activo y el cáncer de colon como las variables que más pueden impactar en los resultados de la evaluación neurocognitiva. En el estudio de *Jansen et al. (2011)* también se identifican la edad y el nivel educativo como factores que influyen en la función cognitiva (48). La edad y la reserva cognitiva asociada al envejecimiento son los factores más asociados al deterioro cognitivo durante el proceso oncológico (15,51,105), y se ha determinado que el porcentaje de deterioro cognitivo en pacientes con antecedentes de cáncer es muy superior a pacientes con la misma edad sin antecedentes oncológicos, estableciendo la necesidad de abordaje del DCIC dentro del campo de la oncogeriatría (212). Por otro lado, *Lycke et al. (2016)* sugieren en su estudio que la astenia y las condiciones premórbidas en la cirugía son variables que influyen en los resultados de los test neurocognitivos (213). En nuestra cohorte la calidad de vida y el estado emocional no se asocian a un deterioro cognitivo objetivo mientras que en otras publicaciones que evalúan la disfunción cognitiva con instrumentos subjetivos, parece que esos factores pueden asociarse a un detrimento en la cognición (62,195). Cabe destacar que la muestra de nuestro estudio presenta unas características sociodemográficas representativas del perfil poblacional de nuestro entorno en la actualidad, y, por tanto, los factores analizados son los principales para analizar su potencial influencia en la función cognitiva basal y controlar así su posible factor confusional en los resultados obtenidos en la cohorte. Es una muestra seleccionada sin sesgos, obtenida de manera continuada durante el periodo de inclusión del estudio.

Por último, hemos realizado un estudio de correlación entre los diferentes test neurocognitivos utilizados con el objetivo de valorar que los test que miden la misma área cognitiva no tengan una correlación extremadamente alta y fuera una variable repetitiva y por tanto que se podría prescindir. El hecho de que las correlaciones sean moderadas-bajas y estadísticamente significativas refleja el hecho de que miden aspectos diferentes o de manera diferente dentro de la misma área cognitiva. La ausencia de consistencia externa y validez interna en la clasificación de la batería de test neurocognitivos y las áreas cognitivas que evalúa, dificulta la interpretación de los datos en el contexto comparativo con otros estudios,

por este motivo, consideramos que una batería amplia para detectar sutiles diferencias, pero no excesiva para evitar sobredimensionar los cambios, era la más adecuada, en los que la reproducibilidad y medida de la función cognitiva sea más exacta (214).

Limitaciones

A pesar de que el diseño de nuestro estudio se rige por las recomendaciones internacionales del estudio de la función cognitiva, y se determina por este motivo un carácter longitudinal y prospectivo, con la utilización de instrumentos de medida también validados y recomendados en las publicaciones más relevantes en este ámbito, no por ello carece de importantes limitaciones que deben tenerse en cuenta.

Uno de los principales inconvenientes de nuestra propuesta de investigación y que limita la extrapolación de conclusiones con mayor nivel de evidencia, es el número de pacientes incluidos. En un primer momento se planteó la inclusión de un mayor número de pacientes, contando con la tasa de pérdida habitual en estos estudios prospectivos en el tiempo, pero la tasa de reclutamiento fue más lenta de lo esperado por diversos motivos; uno de los más importantes, es la población rural mayoritaria del área de salud del hospital donde se llevó a cabo el proyecto, y por tanto la dificultad para muchos pacientes de acudir de propio a la realización de las evaluaciones. La tasa de abandono fue del 11.3% en M1 y 27.4% en M2, similar a otras publicaciones (215).

La n de pacientes a pesar de no ser muy elevada, sin embargo, ha sido suficiente para dar validez a los análisis estadísticos encontrando diferencias significativas a pesar de la misma.

En referencia a no utilizar un grupo control, en primer lugar, la opción de un grupo control sano parte de una base de pacientes con probable mayor reserva funcional cognitiva, si tenemos en cuenta que el propio cáncer en sí puede influir en la función cognitiva y producir dificultades desde el diagnóstico, y, por tanto, un grupo control de individuos sanos presentarían diferentes puntos de partida complicando la comparación (19). Además, la posibilidad de la comparación intrasujeto es una de las opciones contempladas para este tipo de estudios dado que el nivel de deterioro puede ser más relevante en cuanto a los cambios desde el propio basal del individuo, que de valores estándares poblacionales (142). Y por último, ya existe evidencia de que encontrar cambios cognitivos en la evolución de un proceso oncológico depende de cómo se mida y del grupo control, es decir,

DISCUSIÓN

los pacientes con cáncer sin tratamiento oncológico también pueden presentar deterioro cognitivo y si se comparan con el grupo de estudio puede que no se objetiven diferencias siendo que ambos grupos experimentan dificultades cognitivas respecto de su basal (205).

Asimismo, el enfoque de nuestro estudio pretende añadir luz sobre la evolución dinámica de la función cognitiva de los pacientes durante un proceso oncológico, no sólo dicotomizar en si hay deterioro o no, si no añadir información acerca de las trayectorias potenciales de los cambios cognitivos que pueden experimentar los pacientes y los patrones de estos cambios en el tiempo con respecto a su basal que puede estar o no alterado (85), de ahí la selección como comparador el basal de cada sujeto participante.

En última instancia, cabe destacar el efecto de práctica como otra limitación importante de nuestro estudio, que se define como el aprendizaje de los sujetos a la repetición de un test, y, si bien es cierto que hay estudios que controlan su efecto mediante un RCI (en sus siglas en inglés: reliable change index) o ajustándolo, en nuestro estudio los cambios que se aprecian serían incluso más significativos que si se hubiera ajustado; por tanto, nuestros resultados probablemente infraestimen los cambios reales, y por otro lado, así se asegura que los cambios evidenciados son reales per se si se objetivan a pesar de no ajustar al efecto de práctica. Esto puede explicar que el porcentaje de deterioro cognitivo en cada momento de evaluación sea inferior a otras cohortes reportadas. Existen mucho ensayos sin control de efecto de práctica (134).

Para concluir, considero relevante señalar que, dada la heterogeneidad de los estudios publicados, con diferentes instrumentos de medida y diferentes grupos control, es muy complejo extraer conclusiones claras y hacer comparaciones entre ellos. En consecuencia, la interpretación de los datos del estudio comparando su validez con estudios ya publicados, debe realizarse con cautela. La heterogeneidad de los pacientes incluidos en cuanto al tumor primario, estadiaje y tratamiento de quimioterapia realizado, puede dificultar la interpretación de los resultados obtenidos, y para su confirmación se requeriría de validación con cohortes con mayor número de pacientes incluidos y desarrollo de más estudios en este ámbito.

DISCUSIÓN

6 CONCLUSIONES

- * En el momento postquimioterapia, más de la mitad de toda la cohorte de pacientes experimentan una disfunción cognitiva sustancial respecto a su evaluación en el momento basal.
- * El porcentaje de pacientes identificados con deterioro cognitivo no presenta diferencias relevantes entre los tres momentos de evaluación.
- * La mitad de los pacientes con deterioro cognitivo en la evaluación tras recibir quimioterapia, eran pacientes que de manera basal no lo presentaban.
- * En el seguimiento a largo plazo, más de un tercio de los pacientes totales presenta una recuperación cognitiva en la evaluación a 6 meses de finalizar la quimioterapia.
- * De manera residual un 24.4% de los pacientes permanece con mayor deterioro cognitivo a los 6 meses de haber finalizado el tratamiento de quimioterapia respecto de su evaluación cognitiva basal.
- * La memoria verbal y visual es el área más afectada durante todo el proceso oncológico y en menor medida, la función ejecutiva.
- * La edad avanzada, el nivel de educación básico y el tabaquismo activo son las variables identificadas con mayor influencia en el rendimiento cognitivo.
- * La ansiedad, depresión y la calidad de vida no influyen en el rendimiento cognitivo de manera significativa.
- * Los pacientes con cáncer de colon obtienen peores resultados estadísticamente significativos en el test FAST y en el TMTB que los pacientes con cáncer de mama.
- * El subgrupo de pacientes con cáncer colon experimentan mayor deterioro de manera significativa, en la función ejecutiva, en comparación con los pacientes con cáncer de mama en el momento de evaluación postquimioterapia.

CONCLUSIONES

- * Excepto en Dígitos y Letras y números, los pacientes con cáncer de colon tienen una tendencia general clara a obtener peores resultados en los test neurocognitivos respecto a los pacientes con cáncer de mama en todas las evaluaciones.
- * Las correlaciones entre las diferentes pruebas neurocognitivas que evalúan una misma área no son altas. Existen correlaciones entre los test moderadas y bajas que difieren según el momento de evaluación.

CONCLUSIONES

7 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cancer today [Internet]. <http://gco.iarc.fr/today/home>
2. Cifras_del_cancer_2020.pdf.[Internet].
https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Cifras_del_cancer_2020.pdf
3. GUIA-GEICAM-COMPLETA.pdf [Internet]. <https://www.geicam.org/wp-content/uploads/2016/06/GUIA-GEICAM-COMPLETA.pdf>
4. Argilés G, Tabernero J, Labianca R, Hochhauser D, Salazar R, Iveson T, et al. Localised colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*.2020;31(10):1291-305.
5. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2019;30(8):1194-220.
6. Ayala de la Peña F, Andrés R, Garcia-Sáenz JA, Manso L, Margelí M, Dalmau E, et al. SEOM clinical guidelines in early stage breast cancer (2018). *Clin Transl Oncol*. 2019;21(1):18-30.
7. Duffy MJ, Harbeck N, Nap M, Molina R, Nicolini A, Senkus E, et al. Clinical use of biomarkers in breast cancer: Updated guidelines from the European Group on Tumor Markers (EGTM). *European Journal of Cancer*. 2017; 75:284-98.
8. André T, Boni C, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, Topham C, et al. Improved Overall Survival With Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin As Adjuvant Treatment in Stage II or III Colon Cancer in the MOSAIC Trial. *Journal of Clinical Oncology* [Internet].2009; <https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.2008.20.6771>
9. Haller DG, Tabernero J, Maroun J, Braud F de, Price T, Cutsem EV, et al. Capecitabine Plus Oxaliplatin Compared With Fluorouracil and Folinic Acid As Adjuvant Therapy for Stage III Colon Cancer. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2011; <https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.2010.33.6297>
10. Kuebler JP, Wieand HS, O'Connell MJ, Smith RE, Colangelo LH, Yothers G, et al. Oxaliplatin Combined With Weekly Bolus Fluorouracil and Leucovorin As Surgical Adjuvant Chemotherapy for Stage II and III Colon Cancer: Results From NSABP C-07. *JCO*.2007;25(16):2198-204.
11. Recomendaciones_Seguimiento_Mujeres_Supervivientes_Cancer_de_Mama.pdf
https://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Recomendaciones_Seguimiento_Mujeres_Supervivientes_Cancer_de_Mama.pdf

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

12. Runowicz CD, Leach CR, Henry NL, Henry KS, Mackey HT, Cowens-Alvarado RL, et al. American Cancer Society/American Society of Clinical Oncology Breast Cancer Survivorship Care Guideline. *J Clin Oncol*. 2016;34(6):611-35.
13. Vera R, Aparicio J, Carballo F, Esteva M, González-Flores E, Santianes J, et al. Recommendations for follow-up of colorectal cancer survivors. *Clin Transl Oncol*. 2019;21(10):1302-11.
14. Lange M, Joly F, Vardy J, Ahles T, Dubois M, Tron L, et al. Cancer-related cognitive impairment: an update on state of the art, detection, and management strategies in cancer survivors. *Annals of Oncology*. 2019;30(12):1925-40.
15. Van Dyk K, Ganz PA. Cancer-Related Cognitive Impairment in Patients With a History of Breast Cancer. *JAMA* [Internet]. 2021; <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2785382>
16. Ahles TA, Saykin AJ. Breast cancer chemotherapy-related cognitive dysfunction. *Clin Breast Cancer*. 2002;3 Suppl 3: S84-90.
17. Ahles TA, Saykin AJ. Candidate mechanisms for chemotherapy-induced cognitive changes. *Nat Rev Cancer*. 2007;7(3):192-201.
18. Nelson WL, Suls J. New Approaches to Understand Cognitive Changes Associated With Chemotherapy for Non-Central Nervous System Tumors. *Journal of Pain and Symptom Management*. 2013;46(5):707-21.
19. Wefel JS, Kesler SR, Noll KR, Schagen SB. Clinical characteristics, pathophysiology, and management of noncentral nervous system cancer-related cognitive impairment in adults: Cancer-Related Cognitive Impairment. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2015;65(2):123-38.
20. Chen M-L, Miaskowski C, Liu L-N, Chen S-C. Changes in perceived attentional function in women following breast cancer surgery. *Breast Cancer Res Treat*. 2012;131(2):599-606.
21. Debess J, Riis JØ, Pedersen L, Ewertz M. Cognitive function and quality of life after surgery for early breast cancer in North Jutland, Denmark. *Acta Oncol*. 2009;48(4):532-40.
22. Ernst T. The Effects of Tamoxifen and Estrogen on Brain Metabolism in Elderly Women. *CancerSpectrum Knowledge Environment*. 2002;94(8):592-7.
23. Schilder CM, Seynaeve C, Beex LV, Boogerd W, Linn SC, Gundy CM, et al. Effects of Tamoxifen and Exemestane on Cognitive Functioning of Postmenopausal Patients With Breast Cancer: Results From the Neuropsychological Side Study of the Tamoxifen and Exemestane Adjuvant Multinational Trial. *JCO*. 2010;28(8):1294-300.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

24. Scherling C, Collins B, MacKenzie J, Bielajew C, Smith A. Pre-Chemotherapy Differences in Visuospatial Working Memory in Breast Cancer Patients Compared to Controls: An fMRI Study. *Front Hum Neurosci*. 2011; 5:122.
25. Vardy JL, Dhillon HM, Pond GR, Rourke SB, Bekele T, Renton C, et al. Cognitive Function in Patients With Colorectal Cancer Who Do and Do Not Receive Chemotherapy: A Prospective, Longitudinal, Controlled Study. *JCO*. 2015; 33(34):4085-92.
26. Simó M, Root JC, Vaquero L, Ripollés P, Jové J, Ahles T, et al. Cognitive and Brain Structural Changes in a Lung Cancer Population. *J Thorac Oncol*. 2015;10(1):38-45.
27. Janelins MC, Mohamed M, Peppone LJ, Magnuson A, Belcher EK, Melnik M, et al. Longitudinal Changes in Cognitive Function in a Nationwide Cohort Study of Patients With Lymphoma Treated With Chemotherapy. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2021; djab133.
28. Vannorsdall TD. Cognitive Changes Related to Cancer Therapy. *Medical Clinics of North America*. 2017;101(6):1115-34.
29. McGinty HL, Phillips KM, Jim HSL, Cessna JM, Asvat Y, Cases MG, et al. Cognitive functioning in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer*. 2014; 22(8):2271-80.
30. Van Der Weijst L, Surmont V, Schrauwen W, Lievens Y. Real Life Data on Patient-Reported Outcomes and Neuro-Cognitive Functioning of Lung Cancer Patients: The PRO-Long Study. *Front Oncol*. 2021; 11:685605.
31. Wefel JS, Saleeba AK, Buzdar AU, Meyers CA. Acute and late onset cognitive dysfunction associated with chemotherapy in women with breast cancer. *Cancer*. 2010;116(14):3348-56.
32. Rick O, Reuß-Borst M, Dauelsberg T, Hass HG, König V, Caspari R, et al. NeuroCog FX study: A multicenter cohort study on cognitive dysfunction in patients with early breast cancer. *Psycho-Oncology*. agosto de 2018;27(8):2016-22.
33. Bernstein LJ, McCreath GA, Komeylian Z, Rich JB. Cognitive impairment in breast cancer survivors treated with chemotherapy depends on control group type and cognitive domains assessed: A multilevel meta-analysis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2017; 83:417-28.
34. Bender CM, Sereika SM, Berga SL, Vogel VG, Brufsky AM, Paraska KK, et al. Cognitive impairment associated with adjuvant therapy in breast cancer. *Psycho-Oncology*. 2006;15(5):422-30.
35. Hwang SY, Kim K, Ha B, Lee D, Kim S, Ryu S, et al. Neurocognitive Effects of Chemotherapy for Colorectal Cancer: A Systematic Review and a Meta-Analysis of 11 Studies. *Cancer Res Treat*. 2021;53(4):1134-47.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

36. Hardy SJ, Krull KR, Wefel JS, Janelins M. Cognitive Changes in Cancer Survivors. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2018; 38:795-806.
37. Araújo N, Severo M, Lopes-Conceição L, Fontes F, Dias T, Branco M, et al. Trajectories of cognitive performance over five years in a prospective cohort of patients with breast cancer (NEON-BC). *The Breast*. 2021; 58:130-7.
38. Kesler SR, Blayney DW. Neurotoxic Effects of Anthracycline- vs Nonanthracycline-Based Chemotherapy on Cognition in Breast Cancer Survivors. *JAMA Oncol*. 2016;2(2):185-92.
39. Collins B, MacKenzie J, Tasca GA, Scherling C, Smith A. Cognitive effects of chemotherapy in breast cancer patients: a dose–response study. *Psycho-Oncology*. 2013;22(7):1517-27.
40. van Dam FS, Schagen SB, Muller MJ, Boogerd W, vd Wall E, Droogleever Fortuyn ME, et al. Impairment of cognitive function in women receiving adjuvant treatment for high-risk breast cancer: high-dose versus standard-dose chemotherapy. *J Natl Cancer Inst*. 1998;90(3):210-8.
41. Vardy J, Dhillon HM, Pond GR, Rourke SB, Xu W, Dodd A, et al. Cognitive function and fatigue after diagnosis of colorectal cancer. *Annals of Oncology*. 2014;25(12):2404-12.
42. Ahles TA, Saykin AJ, McDonald BC, Furstenberg CT, Cole BF, Hanscom BS, et al. Cognitive function in breast cancer patients prior to adjuvant treatment. *Breast Cancer Res Treat*. 2008;110(1):143-52.
43. Koppelmans V, Breteler MMB, Boogerd W, Seynaeve C, Gundy C, Schagen SB. Neuropsychological Performance in Survivors of Breast Cancer More Than 20 Years After Adjuvant Chemotherapy. *JCO*. 2012;30(10):1080-6.
44. Stouten-Kemperman MM, de Ruiter MB, Boogerd W, Veltman DJ, Reneman L, Schagen SB. Very Late Treatment-Related Alterations in Brain Function of Breast Cancer Survivors. *J Int Neuropsychol Soc*. 2015;21(1):50-61.
45. Lv L, Mao S, Dong H, Hu P, Dong R. Pathogenesis, Assessments, and Management of Chemotherapy-Related Cognitive Impairment (CRCI): An Updated Literature Review. *Journal of Oncology*. 2020; 2020:1-11.
46. Hurria A, Somlo G, Ahles T. Renaming «chemobrain». *Cancer Invest*. 2007;25(6):373-7.
47. Jenkins V, Shilling V, Deutsch G, Bloomfield D, Morris R, Allan S, et al. A 3-year prospective study of the effects of adjuvant treatments on cognition in women with early stage breast cancer. *Br J Cancer*. 2006;94(6):828-34.
48. Jansen CE, Cooper BA, Dodd MJ, Miaskowski CA. A prospective longitudinal study of chemotherapy-induced cognitive changes in breast cancer patients. *Support Care Cancer*. 2011;19(10):1647-56.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

49. Wagner LI, Gray RJ, Sparano JA, Whelan TJ, Garcia SF, Yanez B, et al. Patient-Reported Cognitive Impairment Among Women With Early Breast Cancer Randomly Assigned to Endocrine Therapy Alone Versus Chemoendocrine Therapy: Results From TAILORx. *JCO*. 2020;38(17):1875-86.
50. Cruzado JA, López-Santiago S, Martínez-Marín V, José-Moreno G, Custodio AB, Feliu J. Longitudinal study of cognitive dysfunctions induced by adjuvant chemotherapy in colon cancer patients. *Support Care Cancer*. 2014;22(7):1815-23.
51. Ahles TA, Saykin AJ, McDonald BC, Li Y, Furstenberg CT, Hanscom BS, et al. Longitudinal Assessment of Cognitive Changes Associated With Adjuvant Treatment for Breast Cancer: Impact of Age and Cognitive Reserve. *JCO*. 2010;28(29):4434-40.
52. Mandelblatt JS, Small BJ, Luta G, Hurria A, Jim H, McDonald BC, et al. Cancer-Related Cognitive Outcomes Among Older Breast Cancer Survivors in the Thinking and Living With Cancer Study. *JCO*. 2018;36(32):3211-22.
53. Joly F, Giffard B, Rigal O, De Ruiter MB, Small BJ, Dubois M, et al. Impact of Cancer and Its Treatments on Cognitive Function: Advances in Research From the Paris International Cognition and Cancer Task Force Symposium and Update Since 2012. *Journal of Pain and Symptom Management*. 2015;50(6):830-41.
54. Magnuson A, Ahles T, Chen BT, Mandelblatt J, Janeloins MC. Cognitive Function in Older Adults With Cancer: Assessment, Management, and Research Opportunities. *JCO*. 2021;39(19):2138-49.
55. Musicco M, Adorni F, Di Santo S, Prinelli F, Pettenati C, Caltagirone C, et al. Inverse occurrence of cancer and Alzheimer disease: a population-based incidence study. *Neurology*. 2013;81(4):322-8.
56. Mandelblatt JS, Stern RA, Luta G, McGuckin M, Clapp JD, Hurria A, et al. Cognitive Impairment in Older Patients With Breast Cancer Before Systemic Therapy: Is There an Interaction Between Cancer and Comorbidity? *JCO*. 2014;32(18):1909-18.
57. Lange M, Hardy-Léger I, Licaj I, Pistilli B, Rigal O, Le Fel J, et al. Cognitive Impairment in Patients with Breast Cancer before Surgery: Results from a CANTO Cohort Subgroup. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2020;29(9):1759-66.
58. Janeloins MC, Heckler CE, Peppone LJ, Kamen C, Mustian KM, Mohile SG, et al. Cognitive Complaints in Survivors of Breast Cancer After Chemotherapy Compared With Age-Matched Controls: An Analysis From a Nationwide, Multicenter, Prospective Longitudinal Study. *JCO*. 2017;35(5):506-14.
59. Schrauwen W, Van de Cavey J, Vingerhoets G, Vanheule S, Van den Broecke R, Denys H. Heterogeneous Response of Chemotherapy-Related Cognitive Decline in Patients with Breast Cancer: A Prospective Study. *J Int Neuropsychol Soc*. 2020;26(8):806-14.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

60. Jim HSL, Phillips KM, Chait S, Faul LA, Popa MA, Lee Y-H, et al. Meta-Analysis of Cognitive Functioning in Breast Cancer Survivors Previously Treated With Standard-Dose Chemotherapy. *JCO*. 2012;30(29):3578-87.
61. Vardy JL, Stouten-Kemperman MM, Pond G, Booth CM, Rourke SB, Dhillon HM, et al. A mechanistic cohort study evaluating cognitive impairment in women treated for breast cancer. *Brain Imaging Behav*. 2019;13(1):15-26.
62. Boscher C, Joly F, Clarisse B, Humbert X, Grellard J-M, Binarelli G, et al. Perceived Cognitive Impairment in Breast Cancer Survivors and Its Relationships with Psychological Factors. *Cancers (Basel)*. 2020;12(10):3000.
63. Santos JC, Pyter LM. Neuroimmunology of Behavioral Comorbidities Associated With Cancer and Cancer Treatments. *Front Immunol*. 2018; 9:1195.
64. Seliktar N, Polek C, Brooks A, Hardie T. Cognition in breast cancer survivors: hormones versus depression: Survivor cognition hormone treatment and depression. *Psycho-Oncology*. 2015;24(4):402-7.
65. Li J, Yu L, Long Z, Li Y, Cao F. Perceived cognitive impairment in Chinese patients with breast cancer and its relationship with post-traumatic stress disorder symptoms and fatigue. *Psychooncology*. 2015;24(6):676-82.
66. Hermelink K, Bühner M, Sckopke P, Neufeld F, Kaste J, Voigt V, et al. Chemotherapy and Post-traumatic Stress in the Causation of Cognitive Dysfunction in Breast Cancer Patients. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute [Internet]*. 2017;109(10).
<https://academic.oup.com/jnci/article/doi/10.1093/jnci/djx057/3795524>
67. Henneghan A, Stuijbergen A, Becker H, Kesler S, King E. Modifiable correlates of perceived cognitive function in breast cancer survivors up to 10 years after chemotherapy completion. *J Cancer Surviv*. 2018;12(2):224-33.
68. Yao C, Rich JB, Tannock IF, Seruga B, Tirona K, Bernstein LJ. Pretreatment Differences in Intraindividual Variability in Reaction Time between Women Diagnosed with Breast Cancer and Healthy Controls. *J Int Neuropsychol Soc*. 2016;22(5):530-9.
69. Dijkshoorn ABC, van Stralen HE, Sloots M, Schagen SB, Visser-Meily JMA, Schepers VPM. Prevalence of cognitive impairment and change in patients with breast cancer: A systematic review of longitudinal studies. *Psycho-Oncology*. 2021;30(5):635-48.
70. Ono M, Ogilvie JM, Wilson JS, Green HJ, Chambers SK, Ownsworth T, et al. A Meta-Analysis of Cognitive Impairment and Decline Associated with Adjuvant Chemotherapy in Women with Breast Cancer. *Front Oncol [Internet]*. 2015;5.
<http://www.frontiersin.org/Neuro-Oncology/10.3389/fonc.2015.00059/abstract>

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

71. Hodgson KD, Hutchinson AD, Wilson CJ, Nettelbeck T. A meta-analysis of the effects of chemotherapy on cognition in patients with cancer. *Cancer Treat Rev.* 2013;39(3):297-304.
72. Janelins MC, Heckler CE, Peppone LJ, Ahles TA, Mohile SG, Mustian KM, et al. Longitudinal Trajectory and Characterization of Cancer-Related Cognitive Impairment in a Nationwide Cohort Study. *JCO.* 2018;36(32):3231-9.
73. Lange M, Heutte N, Noal S, Rigal O, Kurtz J, Lévy C, et al. Cognitive Changes After Adjuvant Treatment in Older Adults with Early-Stage Breast Cancer. *The Oncol.* 2019;24(1):62-8.
74. Ng T, Phey XY, Yeo HL, Shwe M, Gan YX, Ng R, et al. Impact of Adjuvant Anthracycline-Based and Taxane-Based Chemotherapy on Plasma VEGF Levels and Cognitive Function in Breast Cancer Patients: A Longitudinal Study. *Clinical Breast Cancer.* 2018;18(5): e927-37.
75. Du J, Zhang A, Li J, Liu X, Wu S, Wang B, et al. Doxorubicin-Induced Cognitive Impairment: The Mechanistic Insights. *Front Oncol.* 2021; 11:673340.
76. REN X, BORIERO D, CHAISWING L, BONDADA S, CLAIR DKST, BUTTERFIELD DA. Plausible Biochemical Mechanisms of Chemotherapy-induced Cognitive Impairment ("Chemobrain"), a Condition That Significantly Impairs the Quality of Life of Many Cancer Survivors. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2019;1865(6):1088-97.
77. Wardill HR, Gibson RJ, Van Seville YZA, Secombe KR, Collier JK, White IA, et al. Irinotecan-Induced Gastrointestinal Dysfunction and Pain Are Mediated by Common TLR4-Dependent Mechanisms. *Mol Cancer Ther.* 2016;15(6):1376-86.
78. Pun PBL, Lu J, Moochhala S. Involvement of ROS in BBB dysfunction. *Free Radic Res.* 2009;43(4):348-64.
79. Wardill HR, Mander KA, Van Seville YZA, Gibson RJ, Logan RM, Bowen JM, et al. Cytokine-mediated blood brain barrier disruption as a conduit for cancer/chemotherapy-associated neurotoxicity and cognitive dysfunction. *Int J Cancer.* 2016;139(12):2635-45.
80. Kerb R. Implications of genetic polymorphisms in drug transporters for pharmacotherapy. *Cancer Lett.* 2006;234(1):4-33.
81. Ahles TA, Saykin AJ. Candidate mechanisms for chemotherapy-induced cognitive changes. *Nat Rev Cancer.* 2007;7(3):192-201.
82. Fishel ML, Vasko MR, Kelley MR. DNA repair in neurons: so if they don't divide what's to repair? *Mutat Res.* 2007;614(1-2):24-36.
83. Torre M, Dey A, Woods JK, Feany MB. Elevated Oxidative Stress and DNA Damage in Cortical Neurons of Chemotherapy Patients. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2021;80(7):705-12.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

84. Seigers R, Schagen SB, Van Tellingen O, Dietrich J. Chemotherapy-related cognitive dysfunction: current animal studies and future directions. *Brain Imaging and Behavior*. 2013;7(4):453-9.
85. Ahles TA, Root JC. Cognitive Effects of Cancer and Cancer Treatments. *Annu Rev Clin Psychol*. 2018;14(1):425-51.
86. Tangpong J, Cole MP, Sultana R, Estus S, Vore M, St Clair W, et al. Adriamycin-mediated nitration of manganese superoxide dismutase in the central nervous system: insight into the mechanism of chemobrain. *J Neurochem*. 2007;100(1):191-201.
87. McCormick RE. Possible acceleration of aging by adjuvant chemotherapy: a cause of early onset frailty? *Med Hypotheses*. 2006;67(2):212-5.
88. Flanary BE, Streit WJ. Progressive telomere shortening occurs in cultured rat microglia, but not astrocytes. *Glia*. 2004;45(1):75-88.
89. Krabbe KS, Reichenberg A, Yirmiya R, Smed A, Pedersen BK, Bruunsgaard H. Low-dose endotoxemia and human neuropsychological functions. *Brain Behav Immun*. 2005;19(5):453-60.
90. Cheung YT, Ng T, Shwe M, Ho HK, Foo KM, Cham MT, et al. Association of proinflammatory cytokines and chemotherapy-associated cognitive impairment in breast cancer patients: a multi-centered, prospective, cohort study. *Ann Oncol*. 2015;26(7):1446-51.
91. Pusztai L, Mendoza TR, Reuben JM, Martinez MM, Willey JS, Lara J, et al. Changes in plasma levels of inflammatory cytokines in response to paclitaxel chemotherapy. *Cytokine*. 2004;25(3):94-102.
92. Wilson CJ, Finch CE, Cohen HJ. Cytokines and cognition--the case for a head-to-toe inflammatory paradigm. *J Am Geriatr Soc*. 2002;50(12):2041-56.
93. Corley C, Allen AR. A Bibliometric Analysis of Cyclophosphamide, Methotrexate, and Fluorouracil Breast Cancer Treatments: Implication for the Role of Inflammation in Cognitive Dysfunction. *Front Mol Biosci*. 2021; 8:683389.
94. McLeary F, Davis A, Rudrawar S, Perkins A, Anoopkumar-Dukie S. Mechanisms underlying select chemotherapeutic-agent-induced neuroinflammation and subsequent neurodegeneration. *European Journal of Pharmacology*. 2019; 842:49-56.
95. Gibson EM, Nagaraja S, Ocampo A, Tam LT, Wood LS, Pallegar PN, et al. Methotrexate Chemotherapy Induces Persistent Tri-gliaal Dysregulation that Underlies Chemotherapy-Related Cognitive Impairment. *Cell*. 2019;176(1-2):43-55. e13.
96. Aluise CD, Miriyala S, Noel T, Sultana R, Jungsuwadee P, Taylor TJ, et al. 2-Mercaptoethane sulfonate prevents doxorubicin-induced plasma protein oxidation

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- and TNF- α release: implications for the reactive oxygen species-mediated mechanisms of chemobrain. *Free Radic Biol Med.* 2011;50(11):1630-8.
97. Horky LL, Gerbaudo VH, Zaitsev A, Plesniak W, Hainer J, Govindarajulu U, et al. Systemic chemotherapy decreases brain glucose metabolism. *Ann Clin Transl Neurol.* 2014;1(10):788-98.
 98. Alhowail AH, Aldubayan M. Recent progress in the elucidation of the mechanisms of chemotherapy-induced cognitive impairment. 2021; 25: 5807-5817
 99. Maki PM, Sundermann E. Hormone therapy and cognitive function. *Hum Reprod Update.* 2009;15(6):667-81.
 100. Ren X, Keeney JTR, Miriyala S, Noel T, Powell DK, Chaiswing L, et al. The triangle of death of neurons: Oxidative damage, mitochondrial dysfunction, and loss of choline-containing biomolecules in brains of mice treated with doxorubicin. Advanced insights into mechanisms of chemotherapy induced cognitive impairment («chemobrain») involving TNF- α . *Free Radic Biol Med.* 2019; 134:1-8.
 101. Lomeli N, Di K, Czerniawski J, Guzowski JF, Bota DA. Cisplatin-induced mitochondrial dysfunction is associated with impaired cognitive function in rats. *Free Radic Biol Med.* 2017; 102:274-86.
 102. Gibson EM, Monje M. Microglia in Cancer Therapy-Related Cognitive Impairment. *Trends Neurosci.* 2021;44(6):441-51.
 103. Dong X, Luo M, Huang G, Zhang J, Tong F, Cheng Y, et al. Relationship between irradiation-induced neuro-inflammatory environments and impaired cognitive function in the developing brain of mice. *International Journal of Radiation Biology.* 2015;91(3):224-39.
 104. Wilke C, Grosshans D, Duman J, Brown P, Li J. Radiation-induced cognitive toxicity: pathophysiology and interventions to reduce toxicity in adults. *Neuro-Oncology.* 2018;20(5):597-607.
 105. Mayo SJ, Lustberg M, M. Dhillon H, Nakamura ZM, Allen DH, Von Ah D, et al. Cancer-related cognitive impairment in patients with non-central nervous system malignancies: an overview for oncology providers from the MASCC Neurological Complications Study Group. *Support Care Cancer.* 2021;29(6):2821-40.
 106. Ganz PA, Petersen L, Bower JE, Crespi CM. Impact of Adjuvant Endocrine Therapy on Quality of Life and Symptoms: Observational Data Over 12 Months From the Mind-Body Study. *J Clin Oncol.* 2016;34(8):816-24.
 107. Bender CM, Merriman JD, Gentry AL, Ahrendt GM, Berga SL, Brufsky AM, et al. Patterns of change in cognitive function with anastrozole therapy. *Cancer.* 2015;121(15):2627-36.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

108. Van Dyk K, Crespi CM, Bower JE, Castellon SA, Petersen L, Ganz PA. The cognitive effects of endocrine therapy in survivors of breast cancer: A prospective longitudinal study up to 6 years after treatment. *Cancer*. 2019;125(5):681-9.
109. Gonzalez BD, Jim HSL, Booth-Jones M, Small BJ, Sutton SK, Lin H-Y, et al. Course and Predictors of Cognitive Function in Patients With Prostate Cancer Receiving Androgen-Deprivation Therapy: A Controlled Comparison. *J Clin Oncol*. 2015;33(18):2021-7.
110. Treanor CJ, Li J, Donnelly M. Cognitive impairment among prostate cancer patients: An overview of reviews. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2017;26(6).
111. Joly F, Heutte N, Duclos B, Noal S, Léger-Hardy I, Dauchy S, et al. Prospective Evaluation of the Impact of Antiangiogenic Treatment on Cognitive Functions in Metastatic Renal Cancer. *Eur Urol Focus*. 2016;2(6):642-9.
112. Wick W, Hertenstein A, Platten M. Neurological sequelae of cancer immunotherapies and targeted therapies. *Lancet Oncol*. 2016; 17(12): e529-41.
113. Ferguson RJ, Manculich J, Snitz BE, Bovbjerg DH, Duensing A. Cognitive impairment and treatment effects among gastrointestinal stromal tumor survivors: Results of a large online survey. *JCO*. 2019;37(15_suppl): e23092-e23092.
114. Joly F, Castel H, Tron L, Lange M, Vardy J. Potential Effect of Immunotherapy Agents on Cognitive Function in Cancer Patients. *J Natl Cancer Inst*. 2019;112(2):123-7.
115. Capuron L, Ravaud A, Dantzer R. Timing and specificity of the cognitive changes induced by interleukin-2 and interferon-alpha treatments in cancer patients. *Psychosom Med*. 2001;63(3):376-86.
116. Piai V, Prins JB, Verdonck-de Leeuw IM, Leemans CR, Terhaard CHJ, Langendijk JA, et al. Assessment of Neurocognitive Impairment and Speech Functioning Before Head and Neck Cancer Treatment. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2019;145(3):251.
117. Jeppesen DK, Bohr VA, Stevnsner T. DNA repair deficiency in neurodegeneration. *Prog Neurobiol*. 2011;94(2):166-200.
118. Olson B, Marks DL. Pretreatment Cancer-Related Cognitive Impairment—Mechanisms and Outlook. *Cancers (Basel)*. 2019;11(5):687.
119. Koh YQ, Tan CJ, Toh YL, Sze SK, Ho HK, Limoli CL, et al. Role of Exosomes in Cancer-Related Cognitive Impairment. *IJMS*. 2020;21(8):2755.
120. Van Dyk K, Zhou X, Small BJ, Ahn J, Zhai W, Ahles T, et al. Protective Effects of APOE ε2 Genotype on Cognition in Older Breast Cancer Survivors: The Thinking and Living With Cancer Study. *JNCI Cancer Spectr*. 2021; 5(2): pkab013.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

121. Cheng H, Li W, Gan C, Zhang B, Jia Q, Wang K. The COMT (rs165599) gene polymorphism contributes to chemotherapy-induced cognitive impairment in breast cancer patients. *Am J Transl Res.* 2016;8(11): 5087-97.
122. Ng T, Teo SM, Yeo HL, Shwe M, Gan YX, Cheung YT, et al. Brain-derived neurotrophic factor genetic polymorphism (rs6265) is protective against chemotherapy-associated cognitive impairment in patients with early-stage breast cancer. *Neuro Oncol.* 2016;18(2):244-51.
123. Amidi A, Agerbæk M, Wu LM, Pedersen AD, Mehlsen M, Clausen CR, et al. Changes in cognitive functions and cerebral grey matter and their associations with inflammatory markers, endocrine markers, and APOE genotypes in testicular cancer patients undergoing treatment. *Brain Imaging and Behavior.* 2017;11(3):769-83.
124. Schroyen G, Blommaert J, van Weehaeghe D, Sleurs C, Vandebulcke M, Dedoncker N, et al. Neuroinflammation and Its Association with Cognition, Neuronal Markers and Peripheral Inflammation after Chemotherapy for Breast Cancer. *Cancers.* 2021;13(16):4198.
125. Henneghan A, Haley AP, Kesler S. Exploring Relationships Among Peripheral Amyloid Beta, Tau, Cytokines, Cognitive Function, and Psychosomatic Symptoms in Breast Cancer Survivors. *Biological Research For Nursing.* 2020;22(1):126-38.
126. McDonald BC. Structural Neuroimaging Findings Related to Adult Non-CNS Cancer and Treatment: Review, Integration, and Implications for Treatment of Cognitive Dysfunction. *Neurotherapeutics.* 2021;18(2):792-810.
127. Niu R, Du M, Ren J, Qing H, Wang X, Xu G, et al. Chemotherapy-induced grey matter abnormalities in cancer survivors: a voxel-wise neuroimaging meta-analysis. *Brain Imaging Behav.* 2021;15(4):2215-27.
128. Li M, Caeyenberghs K. Longitudinal assessment of chemotherapy-induced changes in brain and cognitive functioning: A systematic review. *Neurosci Biobehav Rev.* 2018; 92:304-17.
129. Park HY, Lee H, Sohn J, An SK, Namkoong K, Lee E. Increased resting-state cerebellar-cortical connectivity in breast cancer survivors with cognitive complaints after chemotherapy. *Sci Rep.* 2021;11(1):12105.
130. Apple AC, Schroeder MP, Ryals AJ, Wagner LI, Cella D, Shih P-A, et al. Hippocampal functional connectivity is related to self-reported cognitive concerns in breast cancer patients undergoing adjuvant therapy. *NeuroImage: Clinical.* 2018; 20:110-8.
131. Amidi A, Hosseini SMH, Leemans A, Kesler SR, Agerbæk M, Wu LM, et al. Changes in Brain Structural Networks and Cognitive Functions in Testicular Cancer Patients Receiving Cisplatin-Based Chemotherapy. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute.* 2017; 109(12).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

132. de Ruiter MB, Reneman L, Kieffer JM, Oldenburg HSA, Schagen SB. Brain White Matter Microstructure as a Risk Factor for Cognitive Decline After Chemotherapy for Breast Cancer. *JCO*. 2021;39(35):3908-17.
133. Jean-Pierre P, McDonald BC. Chapter 17 - Neuroepidemiology of cancer and treatment-related neurocognitive dysfunction in adult-onset cancer patients and survivors. En: Aminoff MJ, Boller F, Swaab DF, editores. *Handbook of Clinical Neurology*. Elsevier; 2016. p. 297-309. (Neuroepidemiology; vol. 138).
134. Cerulla Torrente N, Navarro Pastor J-B, de la Osa Chaparro N. Systematic review of cognitive sequelae of non-central nervous system cancer and cancer therapy. *J Cancer Surviv*. 2020;14(4):464-82.
135. Olson B, Marks DL. Pretreatment Cancer-Related Cognitive Impairment—Mechanisms and Outlook. *Cancers*. 2019;11(5):687.
136. Dijkshoorn ABC, van Stralen HE, Sloots M, Schagen SB, Visser-Meily JMA, Schepers VPM. Prevalence of cognitive impairment and change in patients with breast cancer: A systematic review of longitudinal studies. *Psycho-Oncology*. 2021;30(5):635-48.
137. Schmidt JE, Beckjord E, Bovbjerg DH, Low CA, Posluszny DM, Lowery AE, et al. Prevalence of perceived cognitive dysfunction in survivors of a wide range of cancers: results from the 2010 LIVESTRONG survey. *J Cancer Surviv*. 2016;10(2):302-11.
138. Lange M, Licaj I, Clarisse B, Humbert X, Grellard J, Tron L, et al. Cognitive complaints in cancer survivors and expectations for support: Results from a web-based survey. *Cancer Med*. 2019;8(5):2654-63.
139. Whittaker AL, George RP, O'Malley L. Prevalence of cognitive impairment following chemotherapy treatment for breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Oncology*; 2021. doi/10.1101/2021.08.17.21262190
140. Wefel JS, Vardy J, Ahles T, Schagen SB. International Cognition and Cancer Task Force recommendations to harmonise studies of cognitive function in patients with cancer. *Lancet Oncol*. 2011;12(7):703-8.
141. Ng T, Dorajoo SR, Cheung YT, Lam YC, Yeo HL, Shwe M, et al. Distinct and heterogeneous trajectories of self-perceived cognitive impairment among Asian breast cancer survivors. *Psycho-Oncology*. 2018;27(4):1185-92.
142. Országhová Z, Mego M, Chovanec M. Long-Term Cognitive Dysfunction in Cancer Survivors. *Front Mol Biosci*. 2021; 8:770413.
143. Deprez S, Kesler SR, Saykin AJ, Silverman DHS, de Ruiter MB, McDonald BC. International Cognition and Cancer Task Force Recommendations for Neuroimaging Methods in the Study of Cognitive Impairment in Non-CNS Cancer Patients. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2018;110(3):223-31.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

144. Bray VJ, Dhillon HM, Vardy JL. Systematic review of self-reported cognitive function in cancer patients following chemotherapy treatment. *J Cancer Surviv.* 2018;12(4):537-59.
145. Vardy JL, Bray VJ, Dhillon HM. Cancer-induced cognitive impairment: practical solutions to reduce and manage the challenge. *Future Oncology.* 2017;13(9):767-71.
146. Treanor CJ, McMenamin UC, O'Neill RF, Cardwell CR, Clarke MJ, Cantwell M, et al. Non-pharmacological interventions for cognitive impairment due to systemic cancer treatment. *Cochrane Gynaecological, Neuro-oncology and Orphan Cancer Group, editor. Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2016; Issue 8. Art. No.: CD011325.
147. Fernandes HA, Richard NM, Edelstein K. Cognitive rehabilitation for cancer-related cognitive dysfunction: a systematic review. *Support Care Cancer.* 2019;27(9):3253-79.
148. Green HJ, Mihuta ME, Ownsworth T, Dhillon HM, Tefay M, Sanmugarajah J, et al. Adaptations to cognitive problems reported by breast cancer survivors seeking cognitive rehabilitation: A qualitative study. *Psycho-Oncology.* 2019;28(10):2042-8.
149. Bray VJ, Dhillon HM, Bell ML, Kabourakis M, Fiero MH, Yip D, et al. Evaluation of a Web-Based Cognitive Rehabilitation Program in Cancer Survivors Reporting Cognitive Symptoms After Chemotherapy. *JCO.* 2017;35(2):217-25.
150. Von Ah D, Carpenter JS, Saykin A, Monahan P, Wu J, Yu M, et al. Advanced cognitive training for breast cancer survivors: a randomized controlled trial. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;135(3):799-809.
151. Binarelli G, Joly F, Tron L, Lefevre Arbogast S, Lange M. Management of Cancer-Related Cognitive Impairment: A Systematic Review of Computerized Cognitive Stimulation and Computerized Physical Activity. *Cancers.* 2021;13(20):5161.
152. Campbell KL, Zadavec K, Bland KA, Chesley E, Wolf F, Janelins MC. The Effect of Exercise on Cancer-Related Cognitive Impairment and Applications for Physical Therapy: Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Physical Therapy.* 2020;100(3):523-42.
153. Mustian KM, Assistant Professor and Director, Sprod LK, Research Assistant Professor, Janelins M, Research Assistant Professor, et al. Exercise Recommendations for Cancer-Related Fatigue, Cognitive Impairment, Sleep Problems, Depression, Pain, Anxiety, and Physical Dysfunction—A Review. *Oncology & Hematology Review (US).* 2012;08(02):81.
154. Salerno EA, Culakova E, Kleckner AS, Heckler CE, Lin P-J, Matthews CE, et al. Physical Activity Patterns and Relationships With Cognitive Function in Patients With Breast Cancer Before, During, and After Chemotherapy in a Prospective, Nationwide Study. *JCO.* 2021;39(29):3283-92.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

155. Milbury K, Chaoul A, Biegler K, Wangyal T, Spelman A, Meyers CA, et al. Tibetan sound meditation for cognitive dysfunction: results of a randomized controlled pilot trial: TSM and cognitive function. *Psycho-Oncology*. 2013;22(10):2354-63.
156. Johns SA, Brown LF, Beck-Coon K, Talib TL, Monahan PO, Giesler RB, et al. Randomized controlled pilot trial of mindfulness-based stress reduction compared to psychoeducational support for persistently fatigued breast and colorectal cancer survivors. *Support Care Cancer*. 2016;24(10):4085-96.
157. Fardell JE, Vardy J, Johnston IN, Winocur G. Chemotherapy and Cognitive Impairment: Treatment Options. *Clin Pharmacol Ther*. 2011;90(3):366-76.
158. Miladi N, Dossa R, Dogba MJ, Cléophat-Jolicoeur MIF, Gagnon B. Psychostimulants for cancer-related cognitive impairment in adult cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer*. 2019;27(10):3717-27.
159. Rapp SR, Case LD, Peiffer A, Naughton MM, Chan MD, Stieber VW, et al. Donepezil for Irradiated Brain Tumor Survivors: A Phase III Randomized Placebo-Controlled Clinical Trial. *Journal of Clinical Oncology*. 20 de abril de 2015; <https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.2014.58.4508>
160. Lawrence JA, Griffin L, Balcueva EP, Groteluschen DL, Samuel TA, Lesser GJ, et al. A study of donepezil in female breast cancer survivors with self-reported cognitive dysfunction 1 to 5 years following adjuvant chemotherapy. *J Cancer Surviv*. 2016;10(1):176-84.
161. Brown PD, Pugh S, Laack NN, Wefel JS, Khuntia D, Meyers C, et al. Memantine for the prevention of cognitive dysfunction in patients receiving whole-brain radiotherapy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neuro Oncol*. 2013;15(10):1429-37.
162. Li X-J, Dai Z-Y, Zhu B-Y, Zhen J-P, Yang W-F, Li D-Q. Effects of Sertraline on Executive Function and Quality of Life in Patients with Advanced Cancer. *Med Sci Monit*. 2014; 20:1267-73.
163. Kaschel R. Ginkgo biloba: specificity of neuropsychological improvement--a selective review in search of differential effects. *Hum Psychopharmacol*. 2009;24(5):345-70.
164. Snitz BE, O'Meara ES, Carlson MC, Arnold AM, Ives DG, Rapp SR, et al. Ginkgo biloba for preventing cognitive decline in older adults: a randomized trial. *JAMA*. 23 2009;302(24):2663-70.
165. Fan HGM, Park A, Xu W, Yi Q-L, Braganza S, Chang J, et al. The influence of erythropoietin on cognitive function in women following chemotherapy for breast cancer. *Psychooncology*. 2009;18(2):156-61.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

166. Raghu SV, Kudva AK, Rao S, Prasad K, Mudgal J, Baliga MS. Dietary agents in mitigating chemotherapy-related cognitive impairment (chemobrain or chemofog): first review addressing the benefits, gaps, challenges and ways forward. *Food Funct.* 2021;12(22):11132-53.
167. Chan AS, Cheung M-C, Law SC, Chan JH. Phase II study of alpha-tocopherol in improving the cognitive function of patients with temporal lobe radionecrosis. *Cancer.* 2004;100(2):398-404.
168. Alhowail A, Chigurupati S. Research advances on how metformin improves memory impairment in «chemobrain». *Neural Regen Res.* 2022;17(1):15-9.
169. Lee J, Kim JS, Kim Y. Atorvastatin-mediated rescue of cancer-related cognitive changes in combined anticancer therapies. *PLOS Computational Biology.* 2021;17(10):e1009457.
170. Sherif IO, Al-Shaalan NH, Sabry D. Neuroprotective Potential of Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells Following Chemotherapy. *Biomedicines.* 2021;9(7):750.
171. Bolton G, Isaacs A. Women's experiences of cancer-related cognitive impairment, its impact on daily life and care received for it following treatment for breast cancer. *Psychology, Health & Medicine.* 2018;23(10):1261-74.
172. Duijts SFA, van der Beek AJ, Boelhouwer IG, Schagen SB. Cancer-related cognitive impairment and patients' ability to work: a current perspective. *Current Opinion in Supportive & Palliative Care.* 2017;11(1):19-23.
173. López-Santiago S, Cruzado JA, Feliu J. Daños Neuropsicológicos Asociados a los Tratamientos Quimioterapéuticos: Una Propuesta de Evaluación. *Clínica y Salud.* 2012;23(1):3-24.
174. Bean J. Rey Auditory Verbal Learning Test, Rey AVLT. En: Kreutzer JS, DeLuca J, Caplan B, editores. *Encyclopedia of Clinical Neuropsychology* [Internet]. New York, NY: Springer; 2011. p. 2174-5.
175. Savage RM, Gouvier WD. Rey Auditory-Verbal Learning Test: the effects of age and gender, and norms for delayed recall and story recognition trials. *Arch Clin Neuropsychol.* 1992;7(5):407-14.
176. Bernard LC, Houston W, Natoli L. Malingering on neuropsychological memory tests: Potential objective indicators. *Journal of Clinical Psychology.* 1993;49(1):45-53.
177. Ryan JJ, Lopez SJ. Wechsler Adult Intelligence Scale-III. En: Dorfman WI, Hersen M, editores. *Understanding Psychological Assessment* [Internet]. Boston, MA: Springer US; 2001. p. 19-42.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

178. Chlebowski C. Wechsler Memory Scale All Versions. En: Kreutzer JS, DeLuca J, Caplan B, editores. *Encyclopedia of Clinical Neuropsychology*. New York, NY: Springer New York; 2011. p. 2688-90.
179. Henry JD, Crawford JR. A Meta-Analytic Review of Verbal Fluency Performance in Patients With Traumatic Brain Injury. *Neuropsychology*. 2004;18(4):621-8.
180. Whiteside DM, Kealey T, Semla M, Luu H, Rice L, Basso MR, et al. Verbal Fluency: Language or Executive Function Measure? *Applied Neuropsychology: Adult*. 2 de 2016;23(1):29-34.
181. Borkowski JG, Benton AL, Spreen O. Word fluency and brain damage. *Neuropsychologia*. 1967;5(2):135-40.
182. Peña-Casanova J. Programa integrado de exploración neuropsicológica - test barcelona: bases teóricas, objetivos y contenidos. *Revista de Logopedia, Foniatría y Audiología*. 1991;11(2):66-79.
183. Stroop JR. Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology*. 1935;18(6):643-62.
184. Golden CJ, Ruiz-Fernandez B, Luque T, Sánchez Sánchez F. *Stroop, test de colores y palabras*. Madrid: TEA; 2020.
185. Reitan RM, Wolfson D. The Halstead–Reitan neuropsychological test battery for adults—theoretical, methodological, and validation bases. *Neuropsychological assessment of neuropsychiatric and neuromedical disorders*. 2009; 1:3-24.
186. Reitan RM. Validity of the Trail Making Test as an Indicator of Organic Brain Damage. *Percept Mot Skills*. 1958;8(3):271-6.
187. Tombaugh TN. Trail Making Test A and B: Normative data stratified by age and education. *Archives of Clinical Neuropsychology*. 2004;19(2):203-14.
188. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983;67(6):361-70.
189. Cella DF, Tulsky DS, Gray G, Sarafian B, Linn E, Bonomi A, et al. The Functional Assessment of Cancer Therapy scale: development and validation of the general measure. *J Clin Oncol*. 1993;11(3):570-9.
190. Brady MJ, Cella DF, Mo F, Bonomi AE, Tulsky DS, Lloyd SR, et al. Reliability and validity of the Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast quality-of-life instrument. *J Clin Oncol*. 1997;15(3):974-86.
191. López-Santiago S, Cruzado JA, Feliu J. Daños Neuropsicológicos Asociados a los Tratamientos Quimioterapéuticos: Una Propuesta de Evaluación. *Clín salud*. 2012;23(1):3-24.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

192. Costa DSJ, Fardell JE. Why Are Objective and Perceived Cognitive Function Weakly Correlated in Patients With Cancer? *Journal of Clinical Oncology*. 2019; <https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.18.02363>
193. Kaiser J, Dietrich J, Amiri M, Rüschel I, Akbaba H, Hantke N, et al. Cognitive Performance and Psychological Distress in Breast Cancer Patients at Disease Onset. *Frontiers in Psychology*. 2019;10:2584
194. Gutenkunst SL, Vardy JL, Dhillon HM, Bell ML. Correlates of cognitive impairment in adult cancer survivors who have received chemotherapy and report cognitive problems. *Support Care Cancer*. 2021;29(3):1377-86.
195. Dhillon HM, Tannock IF, Pond GR, Renton C, Rourke SB, Vardy JL. Perceived cognitive impairment in people with colorectal cancer who do and do not receive chemotherapy. *J Cancer Surviv*. 2018;12(2):178-85.
196. Collins B, Mackenzie J, Tasca GA, Scherling C, Smith A. Persistent cognitive changes in breast cancer patients 1 year following completion of chemotherapy. *J Int Neuropsychol Soc*. 2014;20(4):370-9.
197. Ng T, Dorajoo SR, Cheung YT, Lam YC, Yeo HL, Shwe M, et al. Distinct and heterogeneous trajectories of self-perceived cognitive impairment among Asian breast cancer survivors. *Psychooncology*. 2018;27(4):1185-92.
198. Debess J, Riis JØ, Engebjerg MC, Ewertz M. Cognitive function after adjuvant treatment for early breast cancer: a population-based longitudinal study. *Breast Cancer Res Treat*. 2010;121(1):91-100.
199. Andreis F, Ferri M, Mazzocchi M, Meriggi F, Rizzi A, Rota L, et al. Lack of a chemobrain effect for adjuvant FOLFOX chemotherapy in colon cancer patients. A pilot study. *Support Care Cancer*. 2013;21(2):583-90.
200. Ibrahim EY, Domenicano I, Nyhan K, Elfil M, Mougalian SS, Cartmel B, et al. Cognitive Effects and Depression Associated With Taxane-Based Chemotherapy in Breast Cancer Survivors: A Meta-Analysis. *Front Oncol*. 2021; 11:642382.
201. Cerulla N, Arcusa À, Navarro J-B, Garolera M, Enero C, Chico G, et al. Role of taxanes in chemotherapy-related cognitive impairment: A prospective longitudinal study. *Breast Cancer Res Treat*. 2017;164(1):179-87.
202. Andryszak P, Wiłkość M, Żurawski B, Izdebski P. Verbal fluency in breast cancer patients treated with chemotherapy. *Breast Cancer*. 2017;24(3):376-83.
203. Von Ah D, Tallman EF. Perceived Cognitive Function in Breast Cancer Survivors: Evaluating Relationships With Objective Cognitive Performance and Other Symptoms Using the Functional Assessment of Cancer Therapy—Cognitive Function Instrument. *Journal of Pain and Symptom Management*. 2015;49(4):697-706.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

204. Yao C, Rich JB, Tirona K, Bernstein LJ. Intraindividual variability in reaction time before and after neoadjuvant chemotherapy in women diagnosed with breast cancer. *Psychooncology*. 2017;26(12):2261-8.
205. Bernstein LJ, McCreath GA, Komeylian Z, Rich JB. Cognitive impairment in breast cancer survivors treated with chemotherapy depends on control group type and cognitive domains assessed: A multilevel meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*. 2017; 83:417-28.
206. Menning S, de Ruyter MB, Kieffer JM, Agelink van Rentergem J, Veltman DJ, Frujtier A, et al. Cognitive Impairment in a Subset of Breast Cancer Patients After Systemic Therapy-Results From a Longitudinal Study. *J Pain Symptom Manage*. 2016;52(4):560-569.e1.
207. Lindner OC, Phillips B, McCabe MG, Mayes A, Wearden A, Varese F, et al. A Meta-Analysis of Cognitive Impairment Following Adult Cancer Chemotherapy. *Neuropsychology*. 2014;28(5):726-40.
208. Chan Y-N, Bryant AL, Conklin JL, Girdwood TC, Piepmeier A, Hirschey R. Systematic Review of Cognitive Impairment in Colorectal Cancer Survivors Who Received Chemotherapy. *Oncol Nurs Forum*. 2021;48(6):634-47.
209. Sales MVC, Suemoto CK, Apolinario D, Serrao V, Andrade CS, Conceição DM, et al. Effects of Adjuvant Chemotherapy on Cognitive Function of Patients With Early-stage Colorectal Cancer. *Clin Colorectal Cancer*. 2019;18(1):19-27.
210. Megari K. Neuropsychological functioning among patients with different types of cancer : Postchemotherapy cognitive impairment and implications for rehabilitation. *Neuropsychiatr*. 2021;35(2):92-7.
211. Khan OF, Cusano E, Raissouni S, Pabia M, Haeseker J, Bosma N, et al. Immediate-term cognitive impairment following intravenous (IV) chemotherapy: a prospective pre-post design study. *BMC Cancer*. 2019; 19:150.
212. Abdel-Rahman O. Patient-Reported Cognitive and Functional Impairments Among Older Canadians With Cancer: a Population-Based Study. *Journal of Pain and Symptom Management*. 2021;61(2):279-86.
213. Lycke M, Pottel L, Pottel H, Ketelaars L, Stellamans K, Van Eygen K, et al. Predictors of baseline cancer-related cognitive impairment in cancer patients scheduled for a curative treatment. *Psychooncology*. 2017;26(5):632-9.
214. Horowitz TS, Treviño M, Gooch IM, Duffy KA. Understanding the Profile of Cancer-Related Cognitive Impairments: A Critique of Meta-Analyses. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2019;111(10):1009-15.
215. Quesnel C, Savard J, Ivers H. Cognitive impairments associated with breast cancer treatments: results from a longitudinal study. *Breast Cancer Res Treat*. 2009;116(1):113-23.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

8 CONSIDERACIONES ÉTICAS, LIMITACIONES DEL ESTUDIO Y FINANCIACIÓN

8.1 Consideraciones éticas

De acuerdo con los principios éticos establecidos en la Declaración de Helsinki este estudio se desarrolló conforme a los siguientes criterios:

- El estudio se realizó con fines de investigación para la ampliación del conocimiento en un campo determinado, sin realizar ningún procedimiento intervencionista.
- El proyecto se plantea en el marco de la Ley 14/2007, 3 julio, de investigación Biomédica.
- El proyecto fue aprobado por el Comité Ético local de Investigación Clínica de Aragón (CEICA) con fecha 02/marzo/2016 en el número de Acta CP04/216. Del proyecto surgieron dos líneas de investigación, una de las cuales es precursora de esta tesis doctoral.
- El proyecto fue desarrollado en el Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza, Servicio de Oncología Médica, con consentimiento previo de su Jefe de Servicio, de su realización y de la utilización de recursos; sin interferir en las tareas asistenciales del centro, no suponiendo una demora en el proceso asistencial de los pacientes ni sobrecarga de costes en pruebas complementarias, respetando así la igualdad en la distribución de recursos sin afectar el principio de justicia.
- Los pacientes fueron informados verbalmente y por escrito del estudio y su desarrollo. La autorización se realizó mediante la firma del consentimiento informado con la posibilidad de revocación del mismo en cualquier momento.
- Los pacientes no recibieron ningún beneficio personal ni en lo económico ni en la atención sanitaria por participar en el estudio, ni en ningún caso percibieron trato diferente o atención diferente por el rechazo en la participación del proyecto, y así fueron informados de ello.
- No hubo compensación económica, ni reembolso económico de los gastos derivados a los pacientes que participaron en el estudio, este aspecto fue comunicado verbalmente a los pacientes antes de su inclusión en el estudio.
- La seguridad de los participantes fue salvaguardada en todo momento dado el carácter observacional y exploratorio del proyecto sin ningún procedimiento invasivo.

- No hubo participación de alumnos o estudiantes a lo largo de la investigación.
- Únicamente el investigador principal dispuso de los datos de identificación del paciente por si fuera necesario, pero en ningún caso se desvelaron ni divulgaron, siendo considerada dicha información estrictamente confidencial. Así, se utilizaron datos anonimizados sin la utilización de número de historia clínica, datos identificativos ni iniciales de nombres propios y apellidos de los pacientes para poder salvaguardar su identidad. Por todo ello no fue necesario dar de alta el estudio en la Agencia Estatal de Protección de Datos.
- El investigador principal cuenta con póliza de seguros obligatoria y renovada anualmente con pagos en orden.
- Los autores de este estudio declaran que no existe conflicto de intereses en este proyecto.

8.2 Limitaciones

El proyecto se desarrolló en el Hospital Clínico Lozano Blesa con el material disponible. Para llevar a cabo el estudio, hubo que asumir ciertas limitaciones que mencionaremos a continuación.

En primer lugar, la realización la evaluación neurocognitiva se realizó por diferentes personas. Si bien es cierto que toda la persona implicada en el desempeño de la evaluación neurocognitiva eran personas con la adecuada preparación, la variabilidad en cuanto al desarrollo de la misma puede existir aun siendo mínimo.

En segundo lugar, los espacios utilizados para el desarrollo de las evaluaciones eran siempre los mismos (una sala en hospital de día y una consulta en el servicio de oncología médica), pero un mismo paciente pudo realizar las evaluaciones en los dos sitios en cada momento, siendo lo idóneo haberlo realizado para cada paciente en la misma sala en las tres evaluaciones para minimizar el impacto ambiental.

Por último, la tasa de adherencia al estudio, aunque similar a otros, está en relación al área de referencia del hospital, que fundamentalmente se trata de un área rural en el que la logística para acudir a realizar las evaluaciones no era sencilla para muchos pacientes, y dado que no contábamos con financiación de transporte, hubo muchas pérdidas por este motivo.

8.3 Financiación

Este proyecto se ha llevado a cabo sin ningún requerimiento económico ni financiación privada o pública para su desarrollo.

Este proyecto ha contado con el respaldo de proyecto activos del grupo de investigación en el cual participa la directora de la presente tesis: GII025-Oncología Médica Hospital Clínico Lozano Blesa (IP Dolores Isla).

9 APÉNDICES Y ANEXOS

9.1 ANEXO I: consentimiento informado y hoja informativa para pacientes

Se adjunta copia del consentimiento informado y de la hoja informativa que se entregaba a los pacientes.

ANEXO I: CONSENTIMIENTO INFORMADO

HOSPITAL CLINICO UNIVERSITARIO
"LOZANO BLESA"

Avda. San Juan Bosco, 15
50009-ZARAGOZA

TITULO DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

EVALUACIÓN DEL DÉFICIT COGNITIVO EN PACIENTES CON CARCINOMA DE MAMA O DE COLON QUE RECIBEN TRATAMIENTO CON QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE/NEOADYUVANTE.

Yo, D. _____

He sido informado por el Dr. _____, de las características y metodología empleadas en la realización del presente estudio.

Se realizarán test neurocognitivos que supone responder a una serie de cuestionarios que se realizarán en un tiempo no mayor a 90 minutos en al menos 3 momentos durante el estudio.

Autorizo el tratamiento informatizado de mis antecedentes médicos, habiendo sido informado de que los mismos se utilizarán únicamente para la realización del presente estudio y con criterios de confidencialidad.

He podido hacer preguntas sobre el estudio y me han contestado.

Comprendo que mi participación en este estudio es voluntaria y sé que en cualquier momento puedo revocarla, sin dar explicaciones y sin que ello repercuta en mis cuidados médicos.

PRESTO LIBREMENTE MI CONFORMIDAD PARA PARTICIPAR EN EL ESTUDIO

Zaragoza a _____ de _____ de 20

Firma del investigador responsable

Firma del Paciente

INFORMACION ADICIONAL PARA EL PACIENTE SOMETIDO AL ESTUDIO

Con el presente documento, pretendemos informar a quien proceda de que el proyecto que lleva por título:

EVALUACIÓN DEL DÉFICIT COGNITIVO EN PACIENTES CON CARCINOMA DE MAMA O DE COLON QUE RECIBEN TRATAMIENTO CON QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE/NEOADYUVANTE

- Supone única y exclusivamente un proyecto de investigación en el que se pretende identificar las alteraciones cognitivas que se puede relacionar con el tratamiento de quimioterapia.
- Se prevé una duración de al menos 2 años para la realización de dicho estudio.
- Los pacientes que den su consentimiento para participar en el estudio, lo harán de forma voluntaria, y podrán abandonar el estudio cuando crean oportuno, sin que esto tenga repercusión alguna en la atención sanitaria del paciente.
- Los participantes no se someterán a tratamiento alguno, únicamente se realizarán test cognitivos en al menos 3 ocasiones por paciente durante la realización del estudio.
- Se recogerán datos del paciente tanto médicos como personales que serán incluidos en una base de datos informatizada y cumplirán criterios estrictos de confidencialidad y anonimato.
- Se identificará a cada paciente con una numeración para conservar su identidad anónima.

9.2 ANEXO II: hoja recogida variables

RECOGIDA DE DATOS

IDENTIFICACIÓN/VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS

- Número de paciente:
- Edad:
- Sexo:
- Nivel de Estudios:
 - 1 Básico
 - 2 Secundario (ESO)
 - 3 FP/Bachillerato
 - 4 Estudios Superiores (Universitarios)
- Estado Civil:
 - 1 Soltero
 - 2 Casado
 - 3 Separado
 - 4 Viudo
- Tratamiento (además de la quimioterapia)
- Consumo de tóxicos (leve, moderado, severo):
 - 1Alcohol
 - 2Tabaco
 - 3Drogas de abuso
- Apoyo social percibido: Sí o no
- Comorbilidades:
- ECOG/Karnofski:

APÉNDICES Y ANEXOS

- Tipo de tumor
- Neoadyuvancia:
 - 1 Sí
 - 2 No

9.3 ANEXO III: material suplementario de resultados de subanálisis exploratorios en función del tipo tumoral

Diferencias estadísticamente significativas entre cada test evaluado en cada momento respecto de la variable agrupación que es tumor (cáncer de mama y cáncer de colon).

Estadísticos de prueba ^a				
Test neurocognitivos	U de Mann-Whitney	W de Wilcoxon	Z	Sig. asintótica(bilateral)
FAST 1 - PD	372,500	625,500	-,995	,320
FAST 2 - PD	198,500	369,500	-2,418	,016
FAST 3 - PD	167,000	258,000	-1,029	,304
FAST 1 - PE	282,500	535,500	-2,319	,020
FAST 2 - PE	187,500	358,500	-2,611	,009
FAST 3 - PE	147,000	238,000	-1,530	,126
RAVLT 1 - 1º	364,500	617,500	-1,128	,259
RAVLT 2 - 1º	271,500	442,500	-1,123	,261
RAVLT 3 - 1º	193,500	284,500	-,368	,713
RAVLT 1 - 5R"	352,000	605,000	-1,300	,194
RAVLT 2 - 5R"	259,500	430,500	-1,323	,186
RAVLT 3 - 5R"	150,500	241,500	-1,447	,148
RAVLT 1 - TOTAL	361,500	614,500	-1,156	,248
RAVLT 2 - TOTAL	285,500	456,500	-,853	,394
RAVLT 3 - TOTAL	171,500	262,500	-,915	,360
CLAVE DE NÚMEROS 1 - PD	337,500	590,500	-1,509	,131
CLAVE DE NÚMEROS 2 - PD	247,500	418,500	-1,534	,125
CLAVE DE NÚMEROS 3 - PD	184,500	275,500	-,589	,556
CLAVE DE NÚMEROS 1 - PE	413,500	1233,500	-,393	,694
CLAVE DE NÚMEROS 2 - PE	302,000	473,000	-,561	,575
CLAVE DE NÚMEROS 3 - PE	205,500	296,500	-,063	,950
CUBOS 1 - PD	334,000	587,000	-1,561	,118
CUBOS 2 - PD	263,000	434,000	-1,257	,209
CUBOS 3 - PD	198,000	289,000	-,251	,802
CUBOS 1 - PE	422,500	675,500	-,260	,795
CUBOS 2 - PE	310,500	1013,500	-,408	,683
CUBOS 3 - PE	203,500	294,500	-,114	,910
DIGITOS 1 - PD	353,500	606,500	-1,282	,200
DIGITOS 2 - PD	279,000	450,000	-,973	,331
DIGITOS 3 - PD	203,500	294,500	-,113	,910
DIGITOS 1 - PE	434,500	687,500	-,082	,935
DIGITOS 2 - PE	326,500	1029,500	-,118	,906

APÉNDICES Y ANEXOS

DIGITOS 3 - PE	194,500	722,500	-,340	,734
VISUAL 1 - PD	431,500	1251,500	-,127	,899
VISUAL 2 - PD	273,500	444,500	-1,085	,278
VISUAL 3 - PD	191,500	282,500	-,426	,670
VISUAL 1 - PERCENTIL	396,000	1216,000	-,655	,513
VISUAL 2 - PERCENTIL	272,000	443,000	-1,105	,269
VISUAL 3 - PERCENTIL	181,000	272,000	-,693	,488
Letras y números 1 - PD	403,000	656,000	-,547	,584
Letras y números 2 - PD	306,000	477,000	-,488	,625
Letras y números 3 - PD	199,500	727,500	-,214	,830
Letras y números 1 - PE	380,000	1200,000	-,890	,374
Letras y números 2 - PE	267,000	970,000	-1,193	,233
Letras y números 3 - PE	166,000	694,000	-1,062	,288
STROOP 1 - Interferencia	416,500	1236,500	-,346	,730
STROOP 2 - Interferencia	240,000	943,000	-1,668	,095
STROOP 3 - Interferencia	202,500	730,500	-,138	,890
STROOP 1 - T	415,000	1235,000	-,368	,713
STROOP 2 - T	257,000	923,000	-1,232	,218
STROOP 3 - T	207,000	298,000	-,025	,980
TMT-A1 - PD	333,500	1113,500	-1,435	,151
TMT-A2 - PD	247,500	950,500	-1,535	,125
TMT-A3 - PD	199,500	290,500	-,213	,831
TMT-A1 - PERCENTIL	332,500	585,500	-1,480	,139
TMT-A2 - PERCENTIL	261,500	432,500	-1,311	,190
TMT-A3 - PERCENTIL	185,500	713,500	-,573	,567
TMT-B1 - PD	290,500	1070,500	-2,081	,037
TMT-B2 - PD	249,000	952,000	-1,507	,132
TMT-B3 - PD	180,500	708,500	-,689	,491
TMT-B1 - PERCENTIL	374,000	627,000	-,871	,384
TMT-B2 - PERCENTIL	285,000	456,000	-,892	,373
TMT-B3 - PERCENTIL	177,500	268,500	-,781	,435
FACT 1 G-TOTAL	406,500	1186,500	-,047	,963
FACT 2 G-TOTAL	299,000	965,000	-,134	,894
FACT 3 G-TOTAL	146,500	642,500	-1,417	,157

a. Variable de agrupación: Tumor

En las pruebas de independencia cuando el p-valor sale significativo ($p < 0,05$) (en negrita) podemos con un 95% de confianza aceptar la hipótesis de que sí hay diferencia estadísticamente significativa en el valor medio de la variable entre los diferentes subgrupos por tumores.

