

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID  
FACULTAD DE PSICOLOGÍA**

**Departamento de Personalidad, Evaluación y  
Tratamiento Psicológico**



**ESTUDIO PROSPECTIVO DEL FUNCIONAMIENTO  
COGNITIVO EN PACIENTES DE CÁNCER DE COLON  
TRATADOS CON QUIMIOTERAPIA**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR  
PRESENTADA POR**

**Sonia López Santiago**

Bajo la dirección de los doctores  
Juan Antonio Cruzado Rodríguez  
Jaime Feliú Batlle

**Madrid, 2011**

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
**FACULTAD DE PSICOLOGÍA**

**Departamento de Personalidad, Evaluación y Tratamiento Psicológico**

**Programa de Doctorado: Psicología Clínica Experimental**



**TESIS DOCTORAL**

**ESTUDIO PROSPECTIVO DEL  
FUNCIONAMIENTO COGNITIVO  
EN PACIENTES DE CÁNCER DE COLON  
TRATADOS CON QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE**

**SONIA LÓPEZ SANTIAGO**

**Directores:**

**Dr. D. Juan Antonio Cruzado Rodríguez**

**Dr. D. Jaime Feliú Batlle**

**Madrid, 2011**



## **AGRADECIMIENTOS**

---

*“La diferencia entre lo que hacemos y lo que podríamos hacer resolvería la mayor parte de los problemas del mundo”.*

***Mahatma Gandhi.***

En estos últimos años de mi desarrollo profesional doy un gran valor a la excelencia, que constituye para mí el mimo por el detalle, la pasión por lo que uno elige hacer y el aprecio por cada pequeño paso que construye un camino firme hacia el logro de las metas emprendidas. Como bien me recordaba la Dra. Elena González *“lo que merece ser hecho, merece ser bien hecho”*. La excelencia no va reñida con la humildad que confieren las limitaciones materiales y humanas, pues durante el desempeño de este proyecto he tenido en cuenta los consejos oportunos de mis predecesores, doctores de conocido prestigio y profesores consolidados y estimados de la Universidad Complutense de Madrid, quienes apuntaron en su momento que el objetivo de una tesis doctoral no es la búsqueda de la investigación perfecta, ni de un descubrimiento científico de gran repercusión, sino más bien conocer el trabajo que la precede para poder engarzar con solvencia un eslabón más de la cadena de investigaciones que es la ciencia.

Al involucrarme en el desarrollo de este trabajo, son muchas las personas que han prestado su colaboración, su conocimiento y su apoyo. Es gracias a ellas y a sus aportaciones que dicho trabajo ha podido ser elaborado y concluido. Por esto, me gustaría mostrar mi gratitud a quienes, de una forma u otra, han formado parte de este proyecto y lo han hecho posible.

Merecen mi más profundo aprecio los pacientes oncológicos tratados en el Servicio de Oncología Médica del Hospital Universitario La Paz de Madrid, que participaron voluntariamente en este trabajo haciendo alarde de su espléndida generosidad. Estas personas, además, lograron trascender su enfermedad con el objetivo de ayudar a otros que pudieran encontrarse en su misma situación, aportando un valioso granito de arena en cada evaluación neuropsicológica.

Agradecer al Dr. Juan Antonio Cruzado su audaz orientación, su perseverancia, su disponibilidad incondicional, la confianza y apoyo que me ha concedido desde el

inicio del estudio. La maestría con que desempeña cada tarea realizada y el interés por el aprendizaje del Dr. Cruzado son un modelo a seguir. Gracias, por dejarme tripular este gran barco bajo su supervisión y, claro está, por ayudarme a llevarlo a buen puerto. Y porque, a través de su tutoría, me ha hecho crecer como profesional y como persona.

Destacar la iniciativa e interés del Dr. Jaime Feliú, quien apostó firmemente por este proyecto y contagió de entusiasmo al equipo médico del Servicio de Oncología del Hospital La Paz. Quisiera destacar su tenacidad y compromiso con el estudio, aún sabiendo él y yo “lo duro que es investigar en España”. Gracias Dr. Feliú por saber llevar los momentos difíciles, por aportar soluciones y mejoras, por transmitir a su equipo de profesionales el deseo de colaborar en esta tarea. Elogio la colaboración de cada uno de los miembros que componen dicho servicio, por su esfuerzo y flexibilidad para integrar los requerimientos de la investigación en el quehacer cotidiano. A la institución de La Paz en sí misma, porque ha constituido el contexto donde este trabajo se ha gestado y desarrollado.

Agradecer a Joanna Cano Smith su colaboración indispensable para continuar con la evaluación y recogida de datos, gracias a su implicación profesional y su dedicación convirtió una posibilidad en una realidad: que este trabajo siguiera adelante.

A Dña. Esther Cruzado, su saber hacer y su saber estar, que hacen de su trabajo un ejemplo de eficiencia, siempre dispuesta para lo que se requiera. Agradezco a mis compañeras Sara Castejón y Laura Gutiérrez su apoyo y sugerencias en una primera fase del proceso de redacción. Valoro también a mis entrenadores personales, sobre todo Jim Zarvos y M<sup>a</sup> Victoria Rodríguez, por mostrarme la forma de lograr mis metas con compromiso y sin apegarme al resultado.

Para terminar, no puedo olvidar mostrar la mayor gratitud a quienes constituyen el motor de mi vida: a mis padres, José López Puertas y Joaquina Santiago Martín, a mi hermano José Luís y su esposa que siempre me han animado en todo momento. Y a mi esposo Miguel Ángel Alabarce, cuyo amor y apoyo incondicional han contribuido a hacer realidad este gran sueño.

A todos ellos hacerles saber que, por haberles conocido, me siento una mujer PRIVILEGIADA.

*Sonia López Santiago*

## ÍNDICE

<b>I. FUNDAMENTACIÓN TEÓRICA.....</b>	<b>1</b>
1. Breve introducción.....	2
2. El cáncer de colon.....	3
2.1. Fisiología, sintomatología, factores de riesgo, prevención y pronóstico.....	3
2.2. Epidemiología .....	5
2.3. Diagnóstico y estadificación del cáncer de colon.....	7
2.3.1. Pruebas diagnósticas del cáncer de colon.....	7
2.3.2. Estadificación .....	8
3. El tratamiento del cáncer de colon.....	10
3.1. Protocolos de quimioterapia en cáncer de colon y neurotoxicidad .....	11
4. Propuesta de un modelo explicativo.....	16
4.1. Vías de acción de la quimioterapia sobre la cognición .....	18
4.2. Otras variables influyentes: vulnerabilidad previa y factores de protección .....	20
4.3. Impacto neuropsicológico de la quimioterapia .....	27
5. Estudios que avalan el efecto de la quimioterapia en la cognición.....	30
5.1. Principales problemas metodológicos de los estudios revisados.....	41
5.2. Resumen de las conclusiones de los estudios revisados .....	43
6. Efectos derivados del deterioro cognitivo asociado a la quimioterapia .....	45
6.1. Para los pacientes.....	45
6.2. Para los profesionales sanitarios.....	46
7. Justificación del trabajo de investigación.....	47

<b>II. TRABAJO DE INVESTIGACIÓN</b> .....	<b>49</b>
1. Aspectos generales.....	50
1.1. Variables del estudio.....	51
1.1.1. Variables cognitivas evaluadas.....	52
1.1.2. Variables moduladoras evaluadas.....	51
1.1.3. Variable independiente: Momento de medida .....	54
1.2. Instrumentos de medida de las variables.....	54
1.2.1. Instrumentos de medición de variables cognitivas.....	54
1.2.2. Instrumentos de medición de variables moduladoras.....	67
1.2.3. Protocolo de evaluación.....	72
2. Estudio piloto preparatorio del procedimiento de valoración neuropsicológica.....	73
- Introducción.....	73
- Objetivos.....	73
- Método.....	74
- Participantes.....	74
- Diseño.....	75
- Variables e instrumentos de medida.....	75
- Procedimiento.....	76
- Resultados.....	77
- Discusión.....	78
3. Estudio descriptivo del rendimiento cognitivo y variables moduladoras previos al tratamiento con quimioterapia en pacientes con cáncer de colon .....	79
- Introducción.....	79
- Objetivos.....	79
- Método.....	82
- Participantes.....	82
- Diseño.....	84
- Variables e instrumentos de medida.....	84
- Análisis de datos.....	86
- Procedimiento.....	87
- Resultados.....	88
- Conclusiones del estudio descriptivo previo a la administración de quimioterapia.....	122

4. Estudio de los cambios neuropsicológicos tras la aplicación de quimioterapia en pacientes de cáncer de colon .....	128
- Introducción.....	128
- Objetivos.....	129
- Método.....	130
- Participantes.....	130
- Diseño. ....	132
- Variables e instrumentos de medida.....	132
- Análisis de datos.....	134
- Procedimiento.....	135
- Resultados.....	136
- Conclusiones del estudio pretratamiento- postratamiento.....	151
5. Estudio longitudinal sobre el rendimiento cognitivo en pacientes de cáncer de colon seis meses después de recibir quimioterapia.....	154
- Introducción.....	154
- Objetivos.....	155
- Método.....	156
- Participantes.....	156
- Diseño. ....	158
- Variables e instrumentos de medida.....	158
- Análisis de datos.....	160
- Procedimiento.....	161
- Resultados.....	162
- Conclusiones del estudio longitudinal de tres medidas.....	177
6. Resumen.....	179
7. Discusión.....	183
8. Conclusiones.....	191
<b>III. BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>193</b>

# **I. FUNDAMENTACIÓN TEÓRICA.**

## 1. Breve introducción.

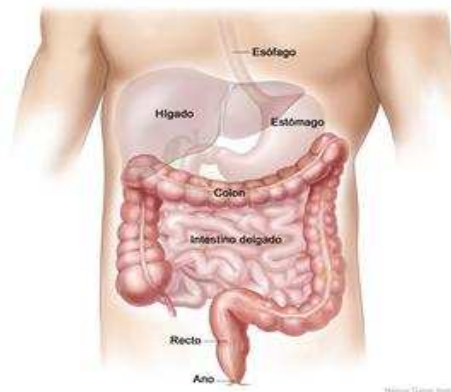
La incidencia del cáncer en nuestra sociedad va en aumento y, como resultado, un alto número de personas en todo el mundo recibirá algún tratamiento antineoplásico para combatirlo. La enfermedad en sí misma y su abordaje terapéutico implican un impacto físico, psicológico y social. Tal es así, que algunos efectos secundarios del tratamiento alteran la adaptación normal al entorno y la calidad de vida del paciente. Por ello es necesario conocer en profundidad y atender esos síntomas. Para conseguir tales objetivos, de un lado, se profundiza en el estudio de los mismos; de otro, se emplean fármacos que los contrarrestan y se elaboran tratamientos antineoplásicos que intentan superar la eficacia de aquellos que les precedieron (elevando la supervivencia y minimizando dichos efectos negativos indeseados).

Dentro del conjunto de tratamientos, la quimioterapia es de uso frecuente; en nuestro país la reciben miles de personas. Algunos de sus efectos adversos están ampliamente reconocidos (náuseas, vómitos, alopecia), mientras otros están bajo estudio para conocer su naturaleza y alcance (impacto cognitivo). Al respecto, existe un foco de investigación cuyo objetivo es: dilucidar si la administración de quimioterapia en enfermos oncológicos favorece el deterioro neuropsicológico. La literatura científica reciente apoya la existencia de un fenómeno, denominado coloquialmente “*chemofog*” o “*chemobrain*”, que alude a problemas en memoria, aprendizaje, concentración, razonamiento, función ejecutiva, atención y habilidad visoespacial, durante y después de la quimioterapia (Argyriou, Assomakopoulos, Iconomou y Giannakopoulou, 2010). No obstante, la mayoría de los trabajos se centran en mujeres con cáncer de mama, por ello, es todo un reto investigar el efecto neurocognitivo de la quimioterapia en pacientes con diferentes cánceres. Este trabajo se interesa por el estudio del *chemofog* producido por los regímenes que combinan fluoropirimidinas con oxaliplatino en cáncer de colon. Porque este tipo de cáncer tiene una alta prevalencia, una elevada mortalidad, y suele darse en personas mayores, más vulnerables a padecer deterioro cognitivo. La quimioterapia supondría un riesgo adicional de padecer este tipo de déficit. El Hospital La Paz de Madrid ha facilitado la muestra de participantes y ha sido uno de los motores de empuje del presente estudio. Los resultados de esta investigación pueden ser cruciales para esclarecer el alcance de este fenómeno tras la aplicación de quimioterapia en pacientes de cáncer de colon, y con ello plantear las medidas preventivas que fueran oportunas.

## 2. El cáncer de colon.

### 2.1. Fisiología, sintomatología, factores de riesgo, prevención y pronóstico.

El cáncer es un conjunto de enfermedades caracterizadas por una reproducción celular anómala causada por mutaciones genéticas. Estas mutaciones pueden tener origen multicausal, bien por influencia de agentes carcinógenos, por errores en la replicación del ADN y/o por componente hereditario. Los daños genéticos generados por estas causas, hacen que las células cancerosas se repliquen de forma descontrolada, evitando la apoptosis (muerte celular), nutriéndose mediante angiogénesis (proliferación de capilares y vasos sanguíneos mediante secreción de hormonas) y desarrollando la capacidad de metastatizar (emigrar a otra zona corporal a través del torrente sanguíneo). Según datos del *National Cancer Institute* [en adelante NCI] (2010): El cáncer de colon es una proliferación de células cancerosas en tejidos del colon, que forma parte del intestino grueso junto con el recto y el conducto anal (ver Figura 1). La enfermedad puede localizarse en cualquiera de las cuatro secciones del colon (ascendente, transversa, descendente y sigmoide). A pesar de que puede aparecer a cualquier edad, es claramente más frecuente en mayores de cincuenta años.



**Figura 1: Aparato digestivo inferior (tomada del NCI, 2010).**

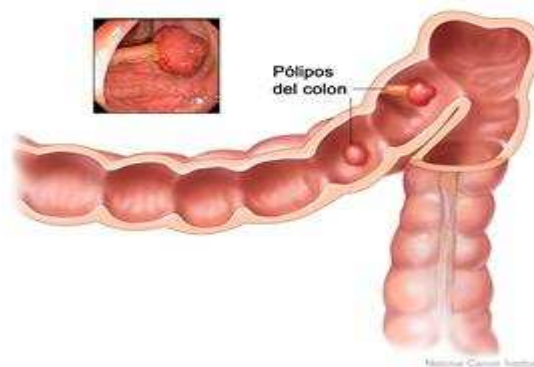
El paciente que acude a consulta puede referir los siguientes síntomas:

- Cambios en hábitos de deposición.
- Sangre en heces.
- Heces delgadas.
- Diarrea o estreñimiento.
- Vómitos.
- Dolor frecuente por gases o calambres.

- Reducción de peso aparentemente no justificada.
- Cansancio injustificado.

Los factores de riesgo más destacados que incrementan la probabilidad de aparición de esta enfermedad son:

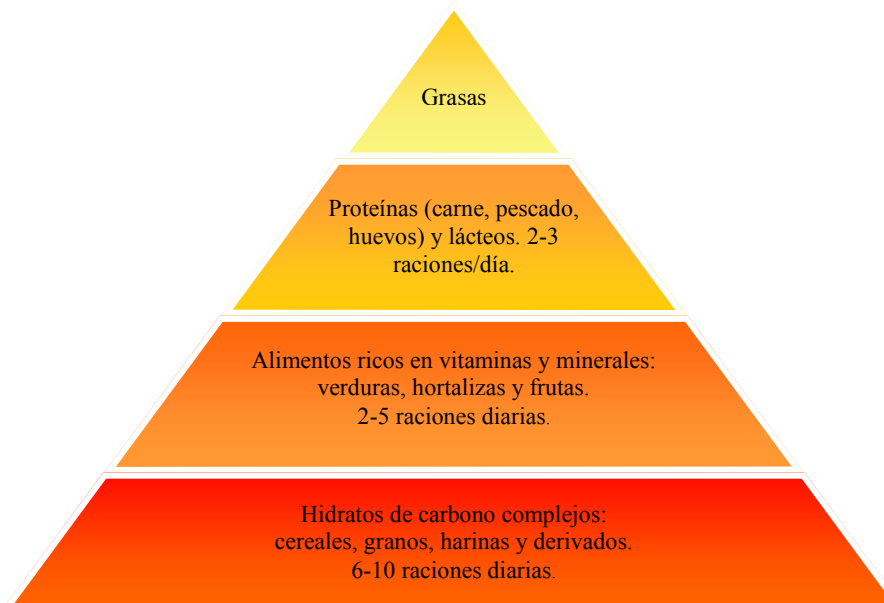
- Tener 50 años o más.
- Antecedentes de cáncer colorrectal o adenomas en familiares de primer grado.
- Antecedentes personales de cáncer de colon, recto, ovario, endometrio o mama.
- Presencia de pólipos en el colon (ver Figura 2).
- Antecedentes de colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn.
- Condiciones hereditarias: poliposis adenomatosa familiar y cáncer hereditario sin poliposis.



**Figura 2: Pólipos del colon (tomada del NCI, 2010).**

Sin embargo, la pertenencia al grupo de personas de alto riesgo sólo explica el 23% del total de personas que desarrollan la enfermedad; sólo un 10-15% tiene componente hereditario (poliposis familiar, HNPCC o variantes I y II del síndrome de Lynch) y un 8% presentan antecedentes de colitis ulcerosa o la colitis de Crohn.

El cáncer de colon es una patología asociada principalmente a factores genéticos y ambientales, por lo que los programas preventivos deben extenderse a la población general. Los elementos primordiales de prevención son los hábitos saludables, entre ellos la alimentación equilibrada rica en fibra (ver Figura 3), junto a la detección precoz y extirpación de pólipos precancerosos.



**Figura 3: Pirámide de la alimentación equilibrada**  
(Tomada de Guía nutricional. enfermos oncológicos. Oncomadrid. 2005).

Tanto las opciones terapéuticas, como el pronóstico de la enfermedad dependen del grado en que el tumor invada la pared intestinal, de la diseminación ganglionar, de la presencia de metástasis a distancia (indicadores de la progresión del cáncer), las recidivas y la salud general del paciente. Son indicadores de pronóstico adverso la obstrucción intestinal, la perforación intestinal y los niveles séricos elevados de antígeno carcinoembrionario antes del tratamiento. Las revisiones periódicas postratamiento permiten abordar las recidivas. La elección del tipo de intervención terapéutica depende de las prioridades e innovaciones médicas y las características del propio paciente.

## 2.2. Epidemiología.

El cáncer representó la segunda causa de muerte en España en el año 2008 por detrás de las enfermedades cardiovasculares, con un total de 100.439 defunciones (el 62% se dio en hombres). Así, el diagnóstico de esta enfermedad supone un evento vital estresante para el paciente, poniendo en peligro el equilibrio mantenido entre las esferas biopsicosociales. La enfermedad genera un impacto social importante, pues afecta a la persona que la padece y a los familiares y personas que componen el grupo primario de apoyo. No obstante, es un error equiparar el diagnóstico de cáncer a pronóstico letal, la realidad es bien distinta. La supervivencia ha aumentado en los últimos años por la aplicación y el progreso de los tratamientos antineoplásicos, y varía en función del tipo de cáncer y el estadio de la enfermedad: generalmente a menor agresividad del cáncer padecido y diagnóstico más temprano, mejor pronóstico bajo tratamiento.

Específicamente, Vázquez, Docobo y Charlo (2000) resaltan el interés suscitado por el cáncer colorrectal: “El aumento de la incidencia, su alta prevalencia en el anciano y el envejecimiento de la población han hecho despertar un considerable interés por el tratamiento de esta enfermedad” (p.150).

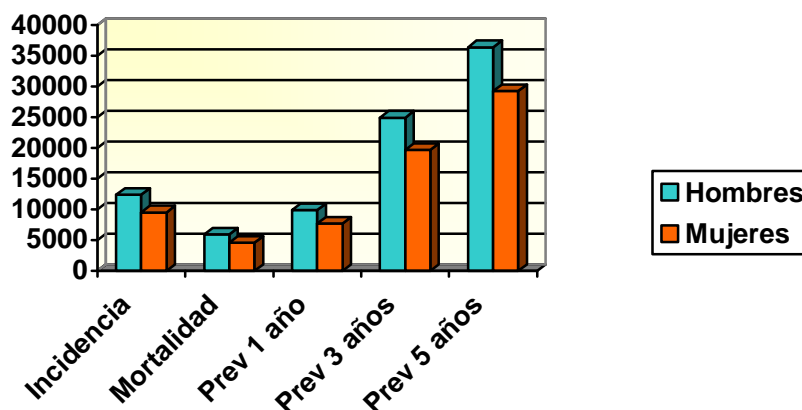
Según datos proporcionados por el Instituto de Salud Carlos III (La situación del cáncer en España, 1975-2006, 2009; Mortalidad por cáncer y otras causas en España, año 2008) (ver Tabla 1 y Figura 4):

- En España, en el año 2006, los hombres padecen esta enfermedad en mayor medida que las mujeres; la incidencia anual del cáncer colorrectal según tasa ajustada por cada 100.000 habitantes (población europea) fue de 54,4 en el caso de los hombres y de 25,4 en las mujeres. El número de casos nuevos anuales de cáncer colorrectal es de 22.000. La incidencia del cáncer de colon aumentó significativamente entre 1983 y 2002 en hombres, mientras que en mujeres aumentaron en algunos registros autonómicos y en otros permanecieron estables.
- El cáncer es la primera causa de muerte en hombres y la segunda en mujeres, por detrás de las enfermedades cardiovasculares. El cáncer de colon ocupa el segundo lugar en mortalidad por tumor maligno, en hombres y mujeres. De 1997 a 2006, las defunciones aumentaron progresivamente representando, en 2006, el 12% de las muertes por cáncer en hombres y el 15% en mujeres. En 2008 fallecieron 10.583 personas por cáncer de colon, de las que más de la mitad eran hombres (5.961, un 56,3%). La media de edad de defunción fue de 72,07 años, siendo más temprana en hombres (71,75 frente a 72,39 años en las mujeres). No obstante, los datos de incidencia y mortalidad están por debajo del promedio de Europa.
- La supervivencia es la posibilidad de curación de los casos diagnosticados y la eficacia que tienen los tratamientos sobre la enfermedad, la supervivencia del cáncer colorrectal ha aumentado significativamente en España. La prevalencia es el número de pacientes con cáncer en una población. El cáncer colorrectal es uno de los más prevalentes, tanto en hombres como en mujeres, con 65.000 casos en los últimos años (un 55% son hombres). La supervivencia relativa del cáncer de colon, en adultos españoles diagnosticados entre 1995-1999, a los 5 años del diagnóstico se estima en un 54,9% (si está confinado a la pared intestinal es del 90% y si llega a metastatizar es del 10%). La información de la supervivencia estimada es orientativa, ya que pueden intervenir variables individuales y no cuenta con los avances en los tratamientos durante ese tiempo estimado.

**Tabla 1: Epidemiología del cáncer colorrectal por sexos en España**  
(Elaborada a partir de datos del ISCIII, 2009).

	<b>Incidencia</b>	<b>Mortalidad</b>	<b>Prevalencia 1 año</b>	<b>Prevalencia 3 años</b>	<b>Prevalencia 5 años</b>
<b>Hombres</b>	12.418	5961	9.951	24.935	36.376
<b>Mujeres</b>	9.546	4622	7.693	19.715	29.292

**Figura 4: Epidemiología del cáncer colorrectal por sexos en España**  
(Elaborada a partir de datos del ISCIII, 2009).



## 2.3 Diagnóstico y estadificación del cáncer de colon.

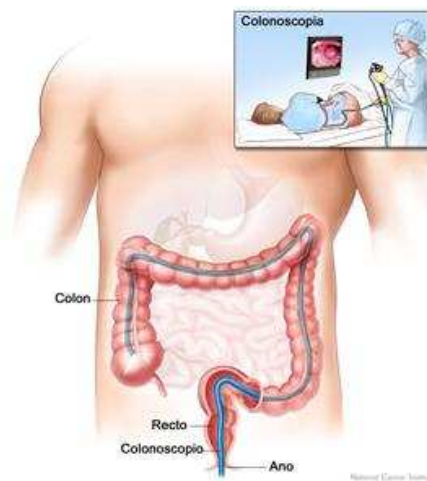
### 2.3.1. Pruebas diagnósticas del cáncer de colon.

La persona aquejada de alguno o varios de los síntomas característicos de esta enfermedad debería acudir a su médico de referencia para iniciar el procedimiento de diagnóstico y tratamiento lo antes posible.

Según datos del NCI del año 2010, para detectar la presencia de cáncer de colon existen diferentes pruebas diagnósticas, como son:

- Examen físico y antecedentes: se evalúa el estado de salud general, la presencia o ausencia de signos de enfermedad (como nódulos), hábitos de salud y antecedentes de enfermedad (personales y familiares).
- Examen digital del recto: personal sanitario capacitado y autorizado, tras ponerse guantes y lubricar su dedo, explora el recto mediante palpación digital directa. Su fin es evaluar la existencia de pólipos u otras anomalías.
- Examen de sangre oculta en deposiciones, tan sólo visible al microscopio.

- Enema de bario: tras introducir en el recto un líquido plateado que contiene bario, y que fluye hasta el colon, se toman radiografías de la vía gastrointestinal para la observación de anomalías.
- Sigmoidoscopia: se inserta un sigmoidoscopio (tubo delgado dotado con luz y lente para observar) en el recto y hasta el colon sigmoide. Pretende verificar la existencia de pólipos, anomalías o cáncer.
- Colonoscopia: mediante colonoscopio (tubo delgado dotado con luz y lente para observar) introducido por el recto, se observa tanto el recto como el colon para clarificar la existencia de pólipos, áreas anómalas o cáncer. Puede extirpar pólipos o extraer tejido para observarlos bajo el microscopio (ver Figura 5).
- Biopsia: extracción de tejido que analiza un patólogo microscópicamente para determinar la existencia de células cancerosas.
- Colonoscopia virtual: análisis de imágenes del colon mediante el uso de tomografía computarizada, también llamado colonografía o colonografía-CT.



**Figura 5: Colonoscopia (tomada del NCI, 2010).**

### **2.3.2. Estadificación.**

Como indica el NCI, una vez confirmado el diagnóstico de cáncer de colon, se estadifica la enfermedad, averiguando el grado de invasión de la misma. Esto permite al oncólogo tomar el estadio como uno de los factores pronósticos. El *American Joint Committee on Cancer (AJCC)* y un panel patrocinado por el *National Cancer Institute* recomendaron examinar al menos 12 ganglios linfáticos en los pacientes con cáncer de colon y cáncer rectal para comprobar la ausencia de afectación ganglionar por el tumor. Esta recomendación se basa en aquellos datos que manifiestan que el número de

ganglios linfáticos examinados durante una cirugía rectal o de colon podría relacionarse con la posibilidad de recaída. El AJCC utiliza la clasificación TNM, expuesta a continuación, para diagnosticar en función de la estadificación (ver Tabla 2 y Figura 6).

Tumor Primario (T):

- TX: no puede evaluarse el tumor primario.
- T0: no hay indicación de tumor primario.
- Tis (carcinoma in situ): intraepitelial o invasión de la lámina propia.
- T1: el tumor invade la submucosa.
- T2: el tumor invade la muscularis propia.
- T3: el tumor invade la subserosa o los tejidos pericólicos o perirrectales no peritonealizados a través de la muscularis propia.
- T4: el tumor invade directamente otros órganos o estructuras, o perfora el peritoneo visceral o ambos.

Ganglios linfáticos regionales (N):

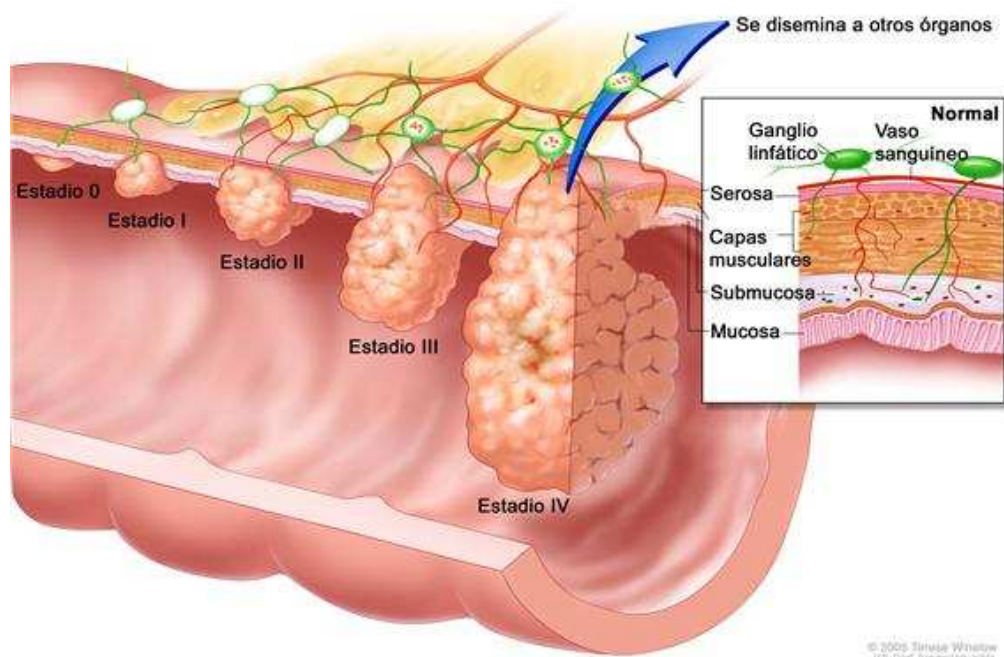
- NX: no pueden evaluarse los ganglios regionales.
- N0: no hay metástasis de los ganglios linfáticos regionales.
- N1: metástasis en uno a tres ganglios linfáticos regionales.
- N2: metástasis en cuatro o más ganglios linfáticos regionales.

Metástasis distante (M):

- MX: no puede evaluarse la metástasis distante.
- M0: no hay metástasis distante.
- M1: metástasis distante.

**Tabla 2: Agrupación por estadios del AJCC  
(Elaborada a partir de datos de NCI, 2010).**

ESTADIO	SUBESTADIO	TNM
Estadio 0		Tis, N0, M0
Estadio I		T1, N0, M0 T2, N0, M0
Estadio II	Estadio IIA	T3, N0, M0
	Estadio IIB	T4, N0, M0
Estadio III	Estadio IIIA	T1, N1, M0 T2, N1, M0
	Estadio IIIB	T3, N1, M0 T4, N1, M0
	Estadio IIIC	Cualquier T, N2, M0
Estadio IV		Cualquier T, cualquier N, M1



**Figura 6: Invasión del tumor de los tejidos del colon (tomada del NCI, 2010).**

### 3. El tratamiento del cáncer de colon.

Una vez verificado el diagnóstico de cáncer de colon y realizada la estadificación del mismo, se selecciona el tratamiento idóneo, personalizado según las características del paciente y basado en los protocolos actuales más eficaces. Existen diversas posibilidades terapéuticas, que incluyen tratamiento local (como lo son la cirugía y la radioterapia) y sistémico (como la quimioterapia); lo más frecuente es combinar varios tipos de tratamientos antineoplásicos consecutivamente.

Tras el diagnóstico, se extirpa la masa afecta mediante cirugía siempre que ésta sea factible. En los casos que presentan un alto riesgo de recidiva (ganglios afectos, invasión de órganos adyacentes, debut como obstrucción o perforación, invasión vascular o perineural o extirpación de menos de 12 ganglios linfáticos), se valora la administración de quimioterapia adyuvante. En ocasiones se recurre al empleo de colostomía, que consiste en abocar el extremo del colon seccionado hacia la pared del abdomen, de manera que la defecación se evacua en una bolsa adherida a éste, sin pasar por el recto y el ano. Según el caso, el empleo de esta técnica puede ser permanente o reversible.

### 3.1. Protocolos de quimioterapia en cáncer de colon y neurotoxicidad.

La quimioterapia es un pilar fundamental en el tratamiento del cáncer en general y del cáncer de colon en particular; emplea fármacos para eliminar las células cancerosas. Estos compuestos químicos, también llamados citostáticos o citotóxicos, presentan escasa especificidad, por lo que afectan a otras células del organismo y pueden producir toxicidades. Los citotóxicos logran la acción antitumoral según la dosis administrada y por vías de acción diversas (alterando la síntesis de ácido nucleico, la división celular, la síntesis de proteínas). La quimioterapia persigue la curación y/o una prolongación de la supervivencia para muchos de los pacientes de cáncer de colon.

Esta terapia se administra frecuentemente vía intravenosa, aunque también oral, y se puede aplicar de forma neoadyuvante (reducir la masa tumoral antes del tratamiento quirúrgico), adyuvante (después de la cirugía, para eliminar la parte de tumor no resecable y/o para reducir la probabilidad de sufrir recidivas), en segunda o tercera línea (por fracaso terapéutico de distintos protocolos de quimioterapia, para controlar posibles metástasis consecuentes a la progresión de la enfermedad, o con fines paliativos).

Los fármacos quimioterapéuticos se agrupan por familias en función de su mecanismo de acción (ver Tabla 3), y se combinan entre ellos para incrementar su eficacia. Algunos regímenes propuestos para cáncer de colon se aprecian en la tabla 4.

**Tabla 3: familias de fármacos quimioterapéuticos.**

Antimetabolitos Inhiben enzimas en la síntesis de ADN (fase S)	Antifólicos: inhibe la dihidrofolatoreductasa (metotrexato).
	Antipurínicos: inhibe la síntesis de purinas (6-mercaptopurina)
	Antipirimidínico: inhibe la timidilatosintetasa (5-fluoracilo).
	Antiadenosínicos: inhibe la adenosindesaminasa (fludarabina).
Agentes Alquilantes Forman vínculos moleculares con ác. nucleicos y proteínas.	Forman puentes inter o intracatenarios e inhiben la duplicación de ADN (ciclofosfamida; oxaliplatino; cisplatino; carmustina).
Alcaloides de las plantas	De la Vinca: bloquean la mitosis en la metafase impidiendo ensamblaje de los microtúbulos (vincristina, vinblastina).
	Epipodofilotoxina: inhiben mitosis en fase G <sub>2</sub> y M (etopósido).
	Del Tejo: inhiben la despolarización de los microtúbulos (paclitaxel, docetaxel). Texanos.
	Derivados de la camptotecina: inhiben la unión al complejo ADN topoisomerasa (irinotecan y topotecan).
Antibióticos	Antraciclinas: lesión de la membrana y se intercalan en el ADN (adriamicina).
	Otros: mitomicina (inhibe ADN y ARN); bleomicina...
Otros.	

**Tabla 4: Regímenes de quimioterapia administrados en cáncer de colon.  
(Elaborada a partir de datos del NCI, 2007).**

Alemán AIO (ácido fólico, fluorouracilo [5- FU], irinotecán)	Irinotecán (100 mg/m <sup>2</sup> ): infusión de 2 horas en el primer día. Leucovorina (500 mg/m <sup>2</sup> ): infusión de dos horas en el primer día. Seguidos por bolo intravenoso (IV) de 5-FU (2.000 mg/m <sup>2</sup> ) mediante bomba ambulatoria administrada durante 24 horas semanalmente, cuatro veces en un año.
Gramont o LV5FU2 (leucovorina y 5- FU)	Leucovorina (400 mg/m <sup>2</sup> ): infusión de 2 horas. Seguida de bolus 5-FU (400 mg/m <sup>2</sup> ) y 2 ó 3 g/m <sup>2</sup> de infusión continua por 46 horas.
<b>FOLFOX4</b> (oxaliplatino, leucovorina y 5-FU)	Oxaliplatino (85 mg/m <sup>2</sup> ): infusión de 2 horas en el primer día. Leucovorina (200 mg/m <sup>2</sup> ): infusión de 2 horas en el día 1 y el día 2. Seguidos por un bolo IV de cebamieto de 5-FU (400 mg/m <sup>2</sup> ). Después 5-FU (600 mg/m <sup>2</sup> ) mediante bomba ambulatoria administrada durante 22 horas en los días 1 y 2, cada 2 semanas.
FOLFOX6 (oxaliplatino, leucovorina y 5-FU)	Oxaliplatino (85-100 mg/m <sup>2</sup> ): infusión de 2 horas en el primer día. Leucovorina (400 mg/m <sup>2</sup> ): infusión de 2 horas en el primer día. Seguidos por un bolo IV de cebamieto de 5-FU (400 mg/m <sup>2</sup> ) administrada en el primer día. Después 5-FU (2,400-3,000 mg/m <sup>2</sup> ) mediante bomba ambulatoria administrada durante 46 horas, cada 2 semanas.
FOLFIRI (ácido fólico, 5-FU e irinotecán)	Irinotecán (180 mg/m <sup>2</sup> ): infusión de 2 horas en el primer día. Leucovorina (400 mg/m <sup>2</sup> ): infusión de 2 horas en el primer día. Seguidos por un bolo IV de cebamieto de 5-FU (400 mg/m <sup>2</sup> ) administrado en el primer día. Después 5-FU (2,400-3,000 mg/m <sup>2</sup> ) mediante bomba ambulatoria administrada durante 46 horas, cada 2 semanas.
IFL o de Saltz (irinotecán, 5-FU y leucovorina)	Irinotecán (125 mg/m <sup>2</sup> ). Bolo IV de 5-FU (500 mg/m <sup>2</sup> ). Bolo IV de leucovorina (20 mg/m <sup>2</sup> ). Administrados semanalmente durante cuatro semanas.
Levamisol (5-FU y levamisole)	Bolo IV de 5-FU (450 mg/m <sup>2</sup> por día) en los días 1 al 5. Después de 28 días una administración semanal. Levamisol oral (50 mg) administrado 3 veces al día por 3 días, cada 2 semanas.
Clínica Mayo (5-FU y dosis baja de leucovorina)	Bolo IV de 5-FU (450 mg/m <sup>2</sup> ) y leucovorina (20 mg/m <sup>2</sup> ) administrada diariamente 5 días consecutivos, cada 28 días.
Roswell Park (5-FU y dosis alta de leucovorina)	Bolo IV de 5-FU (500 mg/m <sup>2</sup> )-leucovorina (500 mg/m <sup>2</sup> ) administrada semanalmente durante 6 semanas consecutivas, cada 8 semanas.

En el Hospital Universitario La Paz de Madrid se aplican prioritariamente los siguientes esquemas de quimioterapia para el tratamiento adyuvante del cáncer de colon:

FOLFOX-4 o XELOX: combinan unos fármacos llamados fluoropirimidinas (5-fluorouracilo/5-FU en el FOLFOX-4 y capecitabina en el XELOX) con oxaliplatino. Con ambos esquemas se logra aumentar la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia media con respecto al régimen de 5-FU/LV. El 5-FU es un antimetabolito de uridina que interrumpe la síntesis de ADN y promueve la formación defectuosa de ARN, este desequilibrio metabólico provoca la muerte celular. Se considera neurotóxico (Sioka y Kyritsis, 2009); otras reacciones adversas comunes son anemia, leucopenia, trombocitopenia, cardiotoxicidad, estomatitis, esofagofaringitis, náuseas, vómitos,

diarrea, enteritis, anorexia. Los esquemas que incluyen asociaciones de fluoropirimidinas (5-fluorouracilo o pirimidinas) con oxaliplatino están demostrando una eficacia mayor respecto a otras combinaciones en el campo de la adyuvancia. El oxaliplatino es el único compuesto de la familia de los platinos con eficacia clínica en cáncer colorrectal y pertenece a la tercera generación de derivados del platino. Los derivados hidratados del oxaliplatino interactúan con el ADN y dan lugar a puentes intra e intercatenarios que interrumpen la síntesis de ADN; ejerciendo como citotóxicos y antitumorales. Además, posee la ventaja de que apenas tiene efectos adversos sobre el riñón y la audición (ver Tabla 5). En cuanto a su metabolización, tras cinco días de su administración, aproximadamente el 54% de la dosis total se recupera en la orina y menos del 3% en las heces (Vademécum, 2007). Estos regímenes se consideran hoy día el tratamiento adyuvante estándar del cáncer colorrectal; son equiparables en cuanto a eficacia y tienen cierta toxicidad en forma de diarrea, náuseas, vómitos, astenia, disminución de glóbulos rojos, blancos y plaquetas. Con estas combinaciones, el 73% de los pacientes tienen una supervivencia libre de enfermedad a los 3 años.

**Tabla 5: Efectos adversos del oxaliplatino (Vademécum, 2007).**

EFECTOS ADVERSOS DEL OXALIPLATINO		
Sistema Hematopoyético	Oxaliplatino en monoterapia.	Anemia 64% Neutropenia 15% Trombocitopenia 41%
Sistema Digestivo	Oxaliplatino en monoterapia.	Náuseas, vómitos 69% Diarreas 41% Mucositis 4% Anomalías hepáticas 46%
	Asociado a 5-fluorouracilo.	Náuseas/vómitos 71% Diarrea 58% Mucositis 42%
Sistema Nervioso	Neuropatía periférica (disestesias y/o parestesias con o sin temblores). Dolor. Deterioro funcional. Pérdida de reflejos. Síndrome agudo de disestesia faringolaríngea.	
Reacciones alérgicas	Del rash cutáneo al shock anafiláctico.	
Otros efectos menos frecuentes	Pérdida de audición y agudeza visual. A nivel renal. Fiebre cuando se asocia a 5-fluorouracilo. Enfermedad pulmonar intersticial aguda y fibrosis pulmonar. Alopecia moderada.	

CAPECITABINA: Es un análogo del 5-fluorouracilo que se administra por vía oral. El tratamiento adyuvante con capecitabina sola es menos tóxico y más fácil de

administrar que los esquemas FOLFOX o XELOX. A diferencia del Oxaliplatino, apenas produce toxicidad neurológica periférica (salvo un 3%). Sin embargo, es menos eficaz para evitar recaídas al compararlo con el FOLFOX (67% de supervivencia libre de enfermedad a los 3 años). Su principal toxicidad es la diarrea (10% de los casos). Se recomienda cuando, por edad avanzada o salud delicada, se espera una baja tolerancia a otros fármacos. Igualmente, para evitar una posible neurotoxicidad que empeore una neuropatía previa o pueda interferir con la calidad de vida o las actividades laborales.

Mateos-Beato y de las Heras (2002) recogen los efectos neurotóxicos de los principales fármacos usados en la quimioterapia. El mismo fármaco puede desencadenar distintos efectos según se aplique de forma aguda-subaguda o crónica (ver Tabla 6).

**Tabla 6: Neurotoxicidad de fármacos utilizados en el tratamiento antineoplásico (Mateos-Beato y de las Heras, 2002).**

<b>Fármaco</b>	<b>Aguda/Subaguda</b>	<b>Crónica</b>
<b>Metotrexato</b>	Encefalopatía Mielopatía	Leucoencefalopatía Cerebelopatía Atrofia cerebral
<b>Vincristina</b>	Neuropatía Encefalopatía	Neuropatía
<b>Citosina arabinósido</b>	Encefalopatía Mielopatía Cerebelopatía	Leucoencefalopatía Mielopatía
<b>L-asparaginasa</b>	Encefalopatía. Accidente cerebrovascular	
<b>Cisplatino</b>	Encefalopatía	Ototoxicidad
<b>Actinomicina D</b>	Mielopatía	Mielopatía
<b>Procarbina</b>	Encefalopatía. Cerebelopatía. Neuropatía	
<b>Ifosfamida</b>	Encefalopatía. Cerebelopatía. Pares craneales	
<b>Metronidazol</b>	Neuropatía	
<b>Ciclosporina A</b>	Leucoencefalopatía. Ceguera cortical. Cerebelopatía	

La resonancia magnética se usa y se considera como una herramienta útil para evaluar la neurotoxicidad en diferentes tipos de cánceres (Brown, Stemmer, Simon, Stears, Jones, Cagnoni et al., 1998; Fliessbach, Urbach, Helmstaedter, Pels, Glasmacher y Graus, 2003; Frytak, Earnest, O'Neill, Lee, Creagan y Trautmann, 1985).

Meyers (2008), apunta a una mayor toxicidad en la materia blanca frontal subcortical en el *chemobrain*, afectando al recuerdo y la función ejecutiva, más que a la consolidación de la memoria. Sugiere que el 5-FU deteriora la mielina y aumenta la latencia entre las señales auditivas y el cerebro. El metotrexato junto con 5-FU reduce la memoria espacial; la ciclofosfamida produce una disminución aguda de la memoria, la

adriamicina aumenta el estrés oxidativo produciendo disfunción celular o muerte y contribuyendo a la disfunción cognitiva; el ácido 13-cis-retinoico en la quimioterapia a largo plazo reduce la neurogénesis y la proliferación de células del hipocampo y zonas subventriculares, perjudicando el aprendizaje espacial y la memoria.

El trabajo de Dietrich, Han, Yang, Mayer-Pröschel y Noble (2006) investiga los riesgos neurotóxicos de ciertos citotóxicos. Analizan tres agentes (carmustina o BCNU, cisplatino y citarabina) en diferentes células neuronales y con distintas líneas de células tumorales (uterinas, mamarias, de colon, ovario, meningioma y gliomas). Descubrieron que la vulnerabilidad neurotóxica con BCNU y cisplatino no se restringió a células de rápida división, como ya se sabía, aparecieron daños en células no divisibles (la mayor toxicidad apareció en las células progenitoras y en los oligodendrocitos no divisibles). Su potencial destructor fue mayor que para las células tumorales, sólo los astrocitos resultaron igual de resistentes que las células cancerígenas. El cisplatino a dosis altas se asoció a leucoencefalopatología y destrucción de la materia blanca del sistema nervioso central (SNC), apreciando también daños celulares a dosis bajas. Los daños consistieron en muerte celular, supresión de la división de oligodendrocitos tipo 2-astrocitos (O-2A). La exposición transitoria disminuiría los niveles de reproducción clonal posteriores, pudiendo comprometer la habilidad de división en células progenitoras, sus procesos de reparación y provocando reacciones tóxicas a largo plazo. Los resultados *in vivo* e *in vitro* se correlacionaron entre sí, favoreciendo la investigación con el fin de proteger a las células neuronales normales mientras se aniquilan las células cancerígenas diana. De igual modo, Han, Yang, Dietrich, Luebke, Mayer-Pröschel y Noble (2008) investigaron la toxicidad del 5-FU *in vivo* e *in vitro*, empleando un modelo animal. Observaron que existían efectos negativos a corto plazo en el SNC y daños demorados en las vainas de mielina del SNC, alterando la transcripción de los oligodendrocitos y extendiendo daños en la mielina. El aumento de la latencia del impulso de conducción auditivo también demostró la toxicidad del 5-FU. Sobre la neurotoxicidad del oxaliplatino, Grolleau, Gamelin, Boisdrón-Celle, Lapied, Pelhate y Gamelin (2001) descubrieron que los daños neuronales producidos por éste alteran los canales de sodio y su aplicación puede producir neuropatía a largo plazo a partir de la toxicidad aguda. Se postula que tanto el compuesto como sus metabolitos (dicloro-diaminociclohexano-platino y oxalato) pueden alterar la comunicación neuronal afectando a la generación de potenciales evocados, mediante la alteración de los canales de sodio. Su neurotoxicidad podría mitigarse con la aplicación de calcio y magnesio antes y después de la aplicación de oxaliplatino.

#### 4. Propuesta de un modelo explicativo.

Condiciones cerebrales óptimas, tanto estructurales como funcionales, hacen posible el adecuado funcionamiento de diferentes dominios cognitivos. De alguna forma, la quimioterapia conseguiría esquivar las medidas de seguridad internas ofrecidas por la barrera hematoencefálica, en detrimento de la función cognitiva.

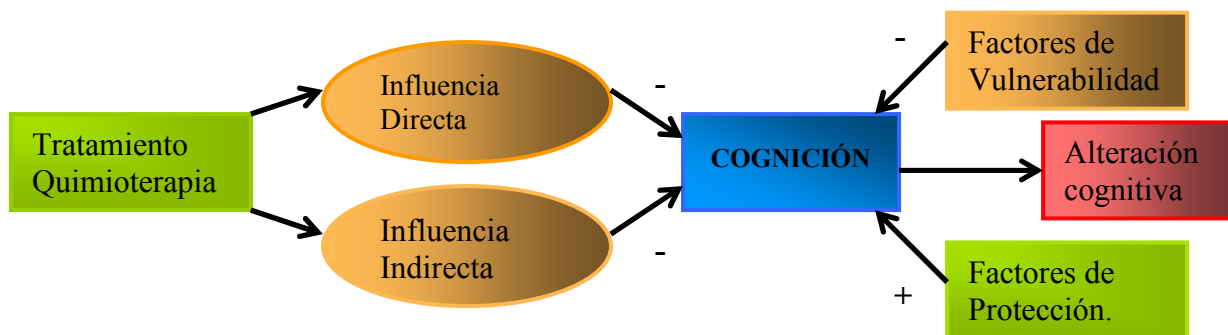
Algunos autores han aportado varias hipótesis sobre cómo el tratamiento puede conllevar deterioro cognitivo; a partir de los datos que respaldan el efecto perturbador de la quimioterapia en el sistema nervioso central. Las quejas de los pacientes sometidos a tales tratamientos y las conclusiones de diferentes estudios, muestran un menor rendimiento cognitivo en los pacientes tratados frente a los no tratados (Kohli, Griggs, Roscoe, Jean-Pierre, Bole, Mustian et al., 2007).

Heflin, Meyerowitz, Hall, Lichtenstein, Johansson, Pedersen et al. (2005), partiendo de la teoría de la reserva cognitiva, interpretan que el funcionamiento cognitivo se basa en dos dimensiones: diferencias en umbral cognitivo y procesamiento cognitivo personal (nivel de inteligencia). La quimioterapia reduce la reserva cognitiva e incrementa la vulnerabilidad a padecer enfermedades neuropsicológicas, que permanecerían latentes de no haber sido por la administración del fármaco.

McAllister, Ahles, Saykin, Ferguson, McDonald y Lewis (2004), además de subrayar que la quimioterapia afecta a largo plazo en mayor medida al aprendizaje verbal, la memoria, la atención y la velocidad de procesamiento de la información, valoran específicamente el polimorfismo genético humano en la vulnerabilidad a padecer *quemobrain*. Ahles y Saykin (2007) realizan un análisis pormenorizado, repasando algunos mecanismos candidatos para producir cambios cognitivos asociados al uso de quimioterapia, le dan un papel importante a la genética del individuo: en primer lugar, pequeñas cantidades de estos productos podrían atravesar la barrera hematoencefálica, aumentando la muerte celular y disminuyendo la división celular en zonas subventriculares (cantidades insuficientes para abordar eficazmente un tumor cerebral, podrían producir deterioro cognitivo); en este sentido, las personas con una genética que haga más permeable su barrera hematoencefálica serán más sensibles a problemas cerebrales estructurales y funcionales. Otro factor es el daño en el ADN, cuanto mayor sea éste y menor sea la eficiencia de los mecanismos para su reparación, más probable sería el deterioro neuropsicológico tanto antes como después de la quimioterapia; por su parte, la quimioterapia disminuye la capacidad antioxidante de las

células y con ello incrementa el daño del ADN. También señalan el papel de las citoquinas en el deterioro cognitivo (mecanismo descrito en la página 19 del presente texto). Igualmente, los pacientes con una genética más vulnerable a un mal funcionamiento de las citoquinas (uno o más alelos asociados a la disregulación de éstas) haría más probable sufrir problemas cognitivos, antes y después de la quimioterapia. También serían más vulnerables al deterioro cognitivo las personas cuyos genes posean alelos asociados a la disregulación de los telómeros, a la reparación neuronal (por ejemplo, el alelo APOE E4) o al decremento de la actividad de los neurotransmisores (por ejemplo la catecol-O-metiltransferasa). Además, la quimioterapia altera los niveles de testosterona y estrógenos, consideradas hormonas neuroprotectoras; en la menopausia, la reducción normal de estrógenos perjudica el rendimiento cognitivo, sobre todo la memoria verbal; así, la quimioterapia puede provocar una menopausia inducida e interferir en la secreción hormonal, facilitando los problemas cognitivos. Los autores sostienen la idea de que las diferencias individuales en cuanto a la vulnerabilidad previa de cada paciente, debida al polimorfismo genético humano, pueden incrementar el riesgo a padecer enfermedades como el cáncer y el deterioro cognitivo. La confluencia de estos factores eleva el riesgo de sufrir deterioro a largo plazo.

Son diversas las propuestas, pero aún no está claro el mecanismo subyacente por el que la quimioterapia propicia el deterioro. Hess e Insel (2007), Minisini, Atalay, Bottomley, Puglisi, Piccart y Biganzoli (2004) y Shilling, Jenkins, Morris, Deutsch y Bloomfield (2005) coinciden en proponer dos líneas generales de influencia de estos tratamientos sobre la cognición, directa e indirecta. Sin embargo, la quimioterapia no actúa como ente aislado sino que el tamaño del efecto está modulado por factores que aumentan o disminuyen la vulnerabilidad previa (ver Figura 7).



**Figura 7: Propuesta de un modelo explicativo.**

#### **4.1. Vías de acción de la quimioterapia sobre la cognición.**

##### **Influencia directa:**

La quimioterapia conllevaría un efecto tóxico sobre el sistema nervioso central suficiente para reducir el rendimiento cognitivo cerebral. Si los tratamientos sistémicos logran atravesar la barrera hematoencefálica, podrían alterar las áreas cerebrales. Inagaki, Yoshikawa, Matsuoka, Sugawara, Nakano, Akechi et al. (2007), valoran a mujeres de cáncer de mama tratadas con quimioterapia, operadas hacía uno (n = 51) o tres años (n = 73), frente a pacientes sin quimioterapia en esos mismos intervalos (n = 55 y 59 respectivamente). Aprecian un tamaño menor del giro parahipocampal y prefrontal derecho en las pacientes con quimioterapia operadas hacía un año; esto puede afectar a la atención, la concentración y/o la memoria visual de forma transitoria, pues no se detectan diferencias estructurales entre pacientes tratadas con quimioterapia sometidas a cirugía hacía tres años y las que no la recibieron. La quimioterapia, además de extender su acción antitumoral por el organismo, alcanzaría el cerebro y allí ejercería una acción neurotóxica. Rzeski, Pruskil, Macke, Felderhoff-Mueser, Reiher, Hoerster et al. (2004) señalan que diferentes fármacos pueden dañar el córtex, el tálamo, el giro dentado del hipocampo y el núcleo caudado según la dosis. Joshi, Sultana, Tangpong, Cole, St. Clair, Vore et al. (2005) encuentran aumentos de estrés oxidativo en el cerebro por adriamicina y Tangpong, Cole, Sultana, Estus, Vore, St. Clair et al. (2007), sostienen que este agente antitumoral aumenta los niveles de factor de necrosis tumoral-alfa. Chen, Jungsuwadee, Vore, Betterfield y St. Clair (2007), concluyen que la quimioterapia puede aumentar los niveles de factor de necrosis tumoral alfa circulante, este puede atravesar la barrera hematoencefálica y llevar a una situación de estrés oxidativo; en esta situación, los residuos nitrogenados superan la capacidad de reparación celular y dañan el cerebro. Según Fliessbach, Helmstaedter, Urbach, Althaus, Pels, Linnebank et al. (2005), la quimioterapia, en linfomas, parece inducir lesiones en la materia blanca detectables con resonancia magnética, de igual modo, estas lesiones se detectan en cáncer de mama (Abraham, Haut, Moran, Filburn, Lemiux y Kuwabara, 2008) y también daños asociados a la quimioterapia en la materia gris en cáncer de mama (McDonald, Conroy, Ahles, West y Saykin, 2010). Dietrich, Monje, Wefel y Meyers (2008) subrayan el papel del daño en células madre como importante factor etiológico del daño cerebral, dificultando el mantenimiento de la sustancia blanca y la neurogénesis del hipocampo adulto. Shilling et al. (2005) consideran que existen datos sobre una posible base

biológica y defienden la existencia de complicaciones en el sistema nervioso central con altas dosis de tratamiento, además de observaciones de problemas cognitivos con metotrexato a dosis bajas: “los estudios neuropsicológicos también sugieren que la quimioterapia afecta a la función cerebral reduciendo tanto la sustancia gris neocortical como la sustancia blanca cortical y subcortical siendo evidente muchos años después del tratamiento con quimioterapia (...). De forma similar, se conoce que el 5-fluorouracilo atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica hacia fluidos cerebro-espinales y cerebro y de este modo tendría potencial para causar daño cerebral” (p. 143).

Influencia indirecta:

En esta segunda línea, Maier y Watkins (2003) exponen el proceso de mutua influencia entre el cerebro y las citoquinas pro-inflamatorias periféricas y centrales (sistema inmune); Cleeland, Bennett, Dantzer, Dougherty, Dunn, Meyers et al. (2003) y Meyers, Pierce y Pazdernik (2008) apoyan el papel de estas citoquinas. Las citoquinas informan al cerebro de los daños y lesiones que sufre el organismo, comunicándose por diversos mecanismos. Al recibir esta información se desencadena una “Respuesta de Enfermedad” a nivel psíquico (variación en el patrón de sueño) y conductual (reducción de actividad), que facilita el ahorro energético y permite al sistema inmune luchar contra agentes infecciosos o dañinos para el sistema. Las citoquinas influyen en el humor, el sistema sensorial y la consolidación de la memoria, niveles elevados contribuyen a un estado de ánimo deprimido, la prolongación del dolor y la interrupción de la potenciación a largo plazo (aumentos de Interleukin-1 $\beta$  en el hipocampo podrían obstruir la consolidación de los recuerdos).

En lo referente al cáncer, el sistema inmune del paciente ya sea como respuesta a la presencia de un tumor o como respuesta a la propia quimioterapia vierte citoquinas al torrente sanguíneo. En este caso, las citoquinas desencadenan una respuesta similar a la ocurrida durante el afrontamiento de otro tipo de daños y lesiones. Las citoquinas modifican la respuesta biológica causando efectos tóxicos, de ligeros a severos en el sistema nervioso central y, dado que existen receptores cerebrales de estas sustancias, pueden afectar a la cognición (Minisini et al., 2004). Además, la quimioterapia puede dañar los vasos sanguíneos y esto puede conducir al incremento del nivel de IL-1. En los trabajos de Vardy, Rourke, Galica, Pond, Park, Zhand et al. (2006) y Vardy, Rourke, Pond, Galica, Dhillon, Clark et al. (2007), detectan que niveles más altos de citoquinas se relacionaban con mayor deterioro cognitivo y mayor fatiga en pacientes con cáncer

colorrectal. Según Miller, Cohen y Ritchey (2002), el estrés psicológico asociado a la enfermedad también reduce la sensibilidad del sistema inmune a las señales hormonales, produciendo una alteración en las citoquinas que afecta al eje hipotalámico-pituitario-adrenal. Vardy, Dhillon, Xu, Dodd, Park, Rourke et al. (2009), tras estudiar 10 tipos de citoquinas antes de administrar quimioterapia a 326 pacientes con cáncer de colon, encontraron que la cantidad era superior a la de las personas voluntarias sanas, pero sin relación significativa con la fatiga o la función cognitiva, los autores concluyen que la etiología del deterioro cognitivo antes del tratamiento es desconocida.

Ambas líneas de acción, directa e indirecta, pueden lograr efectos sinérgicos. En cualquier caso, la consecuencia de ambas es el detrimento de competencias cognitivas en algunos de los pacientes oncológicos bajo tratamiento con quimioterapia. Como los diferentes tipos de quimioterapia afectan en diferente momento del ciclo de división celular y a la célula en sí misma, se estima que el potencial agresivo de la quimioterapia es diferente según el fármaco o combinado de que se trate.

#### **4.2. Otras variables influyentes: vulnerabilidad previa y factores de protección.**

El conocimiento científico pone de manifiesto que no todos los pacientes bajo quimioterapia presentan deterioro cognitivo. De hecho, hay casos en los que el déficit es sutil y pasajero, y casos en los que las dificultades mentales pueden perdurar durante años. En la base de estas discrepancias podrían actuar factores personales y/o ambientales. Esta circunstancia da lugar a diversidad de signos y síntomas en el paciente. Jenkins, Shilling, Deustsch, Bloomfield, Morris, Allan et al. (2006) señalan que, bajo el mismo tratamiento, los pacientes pueden sentirse con estados anímicos y físicos diferentes; en un extremo habría casos con funcionamiento cotidiano totalmente preservado, en el otro, una alteración profunda de la adaptación en la vida diaria.

Algunos autores (Ahles, 2004; Brezden Phillips, Abdoell, Bunston y Tannock, 2000; Myers, 2009; Minisini et al., 2004; Shilling et al., 2005) destacan el papel que juegan diversas variables en el rendimiento cognitivo, como son: edad, enfermedad avanzada, comorbilidad, baja escolaridad, trastornos mentales (como la ansiedad y la depresión), trastornos del aprendizaje, cambios en la calidad de vida y medicación concomitante (esteroides, analgésicos y compuestos del combinado de quimioterapia) entre otras. De no ser tenidas en cuenta, estas variables sesgan los resultados confundiendo la relación entre variables dependientes e independientes y reduciendo la veracidad de las conclusiones. Algunas de ellas se explican a continuación:

- Edad: una edad avanzada suele asociarse a mayor padecimiento de enfermedades neurológicas con el consecuente empeoramiento brusco o progresivo en el rendimiento cognitivo. Eberhardt, Dilger, Musial, Wedding, Weiss y Miltner (2006a), encuentran una asociación a corto plazo entre edad y deterioro de la memoria. Eberhardt, Dilger, Musial, Wedding, Weiss y Miltner (2006b) no verifican la relación edad-deterioro cognitivo a medio plazo, y exponen estudios precedentes contradictorios: Taylor et al. (1998 citado en Eberhardt et al., 2006b) indican un decremento sustancial en el *Mini Mental State Examination* (MMSE) en mayores con glioma tras recibir radioterapia y quimioterapia; mientras Freilich et al. (1996 citado en Eberhardt et al., 2006b), concluyen que los pacientes mayores con linfoma que reciben sólo quimioterapia mejoran el rendimiento cognitivo. Según Sargent, Goldberg, Jacobson, Macdonald, Labianca, Haller et al. (2001), los pacientes mayores con cáncer de colon se benefician del tratamiento adyuvante con quimioterapia de manera similar a los jóvenes, de los efectos tóxicos evaluados (vómitos, náuseas, estomatitis, diarrea, leucopenia) únicamente la leucopenia fue más frecuente en los pacientes mayores. Heflin et al. (2005) matizan que tras la quimioterapia puede persistir un déficit sutil a largo plazo, puede empeorar un deterioro ya existente o ser más patente en personas mayores, momento de la vida en el que la cognición puede presentar mayor vulnerabilidad. Un estudio en cáncer cerebral (Kayl y Meyers, 2003) reveló que la edad ejercía influencia en los test neuropsicológicos mayor que la histología o el volumen del tumor mismos.

- Género: Vardy et al. (2009) observan que los varones con cáncer colorrectal tienen un deterioro superior en los test clásicos. Mientras que las mujeres informan de mayor fatiga, menor calidad de vida, alta depresión, alta ansiedad y más quejas subjetivas no relacionadas con la puntuación objetiva en test neuropsicológicos.

- Enfermedad avanzada, y el deterioro generalizado subsiguiente: metástasis subclínicas en el sistema nervioso central, síndrome paraneoplásico o anormalidades metabólicas. Sobre ésto, Mateos-Beato y de las Heras (2002) explican: “no debe olvidarse que las manifestaciones neurológicas pueden suponer los primeros signos de alarma de una neoplasia maligna”. Meyers y Hess (2003) afirman que el deterioro cognitivo en pacientes de cáncer cerebral se observa incluso antes de tener evidencia de progresión tumoral mediante resonancia magnética. Por ello, los estudios contemplan, en su mayoría, la metástasis cerebral o estado avanzado del cáncer como factor de exclusión. Es más, la evidencia empírica de deterioro cognitivo se extiende a estadios poco avanzados de la enfermedad en los que se constató ausencia de metástasis.

- Comorbilidad: otras enfermedades adicionales pueden perjudicar la cognición del paciente. Haan, Shemanski, Jagust, Manolio y Kuller (1999), concluyen que la presencia de enfermedades como arteriosclerosis, enfermedad vascular periférica o diabetes mellitus unidas a la existencia de algún alelo APOEε4 potencia la posibilidad de presentar deterioro cognitivo, y una arteriosclerosis elevada puede conducir a déficit cognitivo independientemente de la presencia o ausencia de alelos APOEε4.

- Inteligencia y escolaridad: se consideran factores de protección de posibles daños cognitivos, dado que niveles altos de habilidad y recursos cognitivos facilitarían el empleo de estrategias de compensación y solución de déficit asociado al tratamiento y viceversa (Ahles, 2004; Álvarez y Rodríguez, 2004; Stewart, Collins, Mackenzie, Tomiak, Verma y Bielajew, 2008). Wefel, Lenzi, Theriault, Davis y Meyers (2004) utilizan como criterio de exclusión tener menos de ocho años de estudios, sin embargo excluir a personas con menor escolaridad podría ser un error dado que precisamente éstas podrían formar parte del perfil de alto riesgo de deterioro quimio-inducido.

- Trastornos mentales: especialmente los estados emocionales alterados:
  - o Depresión: la atención focalizada a estímulos internos y negativos puede reducir el rendimiento en pruebas que exigen atención dirigida a la tarea. La depresión severa por sí misma altera la cognición (pseudodemencia depresiva), pudiendo precipitar procesos demenciales. Niveles leves o moderados de depresión pueden suponer cierto grado de inconformismo e insatisfacción respecto al resultado en los test, sin que ello altere significativamente la actuación real, aunque es posible que, a largo plazo, la percepción subjetiva genere malestar y empobrecimiento cognitivo objetivo. En los estudios realizados se encuentra una relación entre fatiga, ansiedad y depresión con las quejas de los pacientes y entre sí, no así con el rendimiento de las pruebas neuropsicológicas, por ello la quimioterapia es la variable asociada presumiblemente al deterioro (Ahles, Saykin, McDonald, Furstenberg, Cole, Hanscom et al., 2008; ASCO, 15 de enero de 2002 [en línea]; Booth, Vardy, Crawley, Rourke, Pond, Warner et al., 2006; Castellon, Ganz, Bower, Petersen, Abraham y Greendale, 2004; Eberhardt et al., 2006b; Hermelink, Untch, Lux, Kreirenbeg, Beck, Bauerfeind et al., 2007; Schagen, Boogerd, Muller, Huinink, Moonen, Meinhardt et al., 2002; Tchen, Juffs, Downie, Yi, Hu y Chemerynsky, 2003; Vardy, 2009). Vardy, Xu, Booth, Park, Dodd, Rourke et al. (2008), constatan esta relación en su muestra de 302 pacientes de cáncer de colon y mama. Hurria, Goldfarb, Rosen, Holland, Zuckerman, Lachs et al. (2006), verifican una relación entre las quejas cognitivas anteriores y posteriores a la quimioterapia, las

pacientes mayores con quejas previas perciben más deterioro en tareas de aprendizaje de información nueva seis meses después. Scheibel, Valentine, O'Brien y Meyers (2004), concluyen que el estado de ánimo deprimido inducido por la aplicación de interferón-alfa no explica por sí solo el deterioro en el procesamiento de la información y la función ejecutiva observado en los pacientes. Como las investigaciones suelen excluir patología severa, la insatisfacción asociada a un estado de ánimo ligeramente deprimido podría explicar las quejas cognitivas. Entre otras hipótesis, Bower (2008) propone que los pacientes aprecian unos déficits subjetivamente que no resultan objetivables mediante las pruebas psicométricas aplicadas.

- Ansiedad: la constante percepción de amenaza o la rumiación sobre estímulos ansiógenos pueden obstaculizar el buen funcionamiento en test neuropsicológicos.

- Trastorno de estrés postraumático inducido por la enfermedad oncológica (sobre todo los síntomas intrusos del mismo), su severidad y larga duración podría reducir el volumen del hipocampo y la amígdala (Hara, Matsuoka, Hakamata, Nagamine, Inagaki, Imoto et al., 2008).

- Calidad de vida: algunos síntomas físicos provocados por la enfermedad oncológica y sus tratamientos pueden alterar e influir en otros aspectos de la calidad de vida del paciente (como son los cognitivos) (Mehnert, Scherwath, Schirmer, Schleimer, Petersen, Schulz-Kindermann et al., 2007), de tal forma que repercuten negativamente sobre la calidad de vida global. No obstante, no todas las terapias influyen de la misma manera, un estudio sugiere que los pacientes tratados con quimioterapia tienen una mejor calidad de vida que aquellos tratados con radioterapia (Berglund, Bolund, Fornander, Rutqvist y Sjödn, 1991).

- La menopausia: el cerebro es un órgano diana de los estrógenos, que favorecen el funcionamiento cognitivo. La menopausia, los antiestrógenos y la quimioterapia reducen los estrógenos y progesterona, esto perjudicaría el rendimiento cognitivo (Bender, Paraska, Sereika, Ryan y Berga, 2001). Paganini-Hill y Clark (2000) sugieren que el anti-estrógeno tamoxifeno empleado en la terapia de cáncer de mama se asocia a una disminución de la capacidad de narrativa escrita ( $p = 0,03$ ). Schilder, Seynaeve, Beex, Boogerd, Linn, Gundy et al. (2010) asocian el tamoxifeno a peor memoria verbal y función ejecutiva. Jenkins et al. (2006) proponen la menopausia inducida como factor de riesgo asociado a déficit cognitivo. Tager, McKinley, Schnabel, E.-Tamer, Cheung, Fang et al. (2010), sostienen que las mujeres post-menopáusicas no presentan daño cognitivo asociado a la quimioterapia, salvo una reducción de su velocidad psicomotora.

- Presencia del ApoE4: el gen ApoE, en el cromosoma 19, tiene tres alelos principales, ApoE2, ApoE3 y ApoE4, que traducen tres isoformas de la apolipoproteína. Éstos se encuentran en la población general con una frecuencia del 5-10%, 60-70% y 15-20% respectivamente. Una proteína con isoforma ApoE4 es más susceptible a la proteólisis; sus fragmentos perjudican los procesos de reparación y mantenimiento celular, por lo que tiene consecuencias neurocognitivas profundas, mientras que la isoforma ApoE3 se asocia a efectos protectores antioxidantes y contra la neurodegeneración (Mahley, Weisgraber y Yadong, 2006). Los pacientes con Alzheimer suelen tener alguna copia del alelo 4, aunque hay otros factores involucrados, pues algunos afectados son ApoE4 negativos, mientras otros no desarrollan la enfermedad aún teniendo los dos alelos E4 en estado homocigoto. No obstante, el genotipo de mayor riesgo para desarrollar Alzheimer a edad temprana es homocigoto ApoE 4,4.

- Astenia: un estudio relaciona la fatiga (subescala de EORTC), la astenia general del Inventario Multidimensional de Fatiga (MFI-1) y la subescala mental (MFI-3), con un deterioro en la memoria de trabajo. MFI-3 se asocia con una reducción significativa del aprendizaje verbal en pacientes bajo dosis estándar de quimioterapia, concluyendo que la astenia afecta sobre todo a la memoria verbal (Mehnert et al., 2007). Otro estudio señala la fatiga como problema persistente en un subgrupo de pacientes de cáncer de mama, perseverando incluso diez años después del diagnóstico, los dos predictores más fuertes de la fatiga son los problemas cardiovasculares y los síntomas depresivos del paciente, en tercer lugar el tipo de tratamiento antineoplásico administrado (Bower, Ganz, Desmond, Bernaards, Rowland, Meyerowitz et al., 2006).

- Anemia: ya sea producida por la propia enfermedad o por la quimioterapia. La hemoglobina basal de los pacientes mayores con cáncer de pulmón se asocia a su calidad de vida, su capacidad funcional, el declinar mental y la presencia de comorbilidad y depresión (Mancuso, Migliorino, De Santis, Saponiero y De Marinis, 2006). La anemia se considera posible factor etiológico del deterioro cognitivo (O'Shaughnessy, 2003). Un declive fuerte en hemoglobina, aumenta la astenia y reduce el rendimiento cognitivo. Hay estudios que observan mejor rendimiento cognitivo en el *Mini Mental State Examination* cuando se trata la anemia (Massa, Madeddu, Lusso, Gramignano y Mantovani, 2006) mientras otros no (Iconomou, Koutras, Karaivazoglou, Kalliolias, Assimakopoulos, Argyriou et al., 2008). Por su parte, Vearncombe, Rolfe, Wright, Pachana, Andrew y Beadle (2009) observan que por debajo de 12 g/dl. de hemoglobina, ésta se relaciona con la memoria visual y la atención; tras la quimioterapia empeoran las

puntuaciones en una o más medidas, sobre todo en aprendizaje y memoria verbal. Una hemoglobina baja junto con una ansiedad elevada predicen el 16,9% del deterioro ( $p < 0,05$ ). La hemoglobina no correlacionó con medidas de auto-informe, pero niveles subclínicos predijeron el deterioro en algunos test neuropsicológicos. Jacobsen, Garland, Booth-Jones, Donovan, Thors, Winters et al. (2004) precisan que los pacientes con déficit cognitivo tenían una hemoglobina por debajo de 12g/dl. entre el inicio de la quimioterapia y el cuarto ciclo administrado; por encima de este valor no existió relación con los cambios en ejecución de las tareas.

- Medicación concomitante: como ansiolíticos, antidepresivos, hipnóticos, pueden implicar afectación de la habilidad mental, o producir molestias, como las cefaleas, que impiden su correcto funcionamiento (Pies, 2000). Meyers y Abbruzzese (1992) señalan los tratamientos antineoplásicos previos como factor de riesgo, como son radioterapia, la hormonoterapia o el trasplante de médula ósea estudiado en niños por Notteghem, Soler, Dellatolas, Kieffer-Renaux, Valteau-Couanet, Raimondo et al., 2003. En el estudio de Foley, Raffa y Wallker (2008) se aprecia que la combinación de agentes quimioterapéuticos (5-FU + metotrexato) produce mayor dificultad de recuperar comportamientos ya aprendidos que cuando se emplean en monoterapia. Sobre la radioterapia, Donovan, Small, Andrykowski, Schmitt, Munster y Jacobsen (2005) no hallan diferencias en el rendimiento cognitivo de 60 mujeres con cáncer de mama en estadio 0-II bajo quimioterapia y radioterapia respecto a 83 mujeres con radioterapia. Soussain, Ricard, Fike, Mazon, Psimaras y Delattre (2009) revisan las complicaciones que pueden asociarse con la radioterapia. Respecto a la hormonoterapia, Eberling, Wu, Tong-Turnbeaugh y Jagust (2004) evalúan el tamoxifeno, antagonista de estrógenos en el lóbulo frontal e hipocampo, y concluyen que puede bloquear la formación de sinapsis en el hipocampo y conllevar peor rendimiento en tareas de memoria; Collins, Mackenzie, Stewart, Bielajew y Verma (2009a) observaron más daños en memoria verbal y velocidad de procesamiento en mujeres tratadas de cáncer de mama con hormonoterapia un año después, más aun que las tratadas con quimioterapia; Cherrier, Aubin e Higano (2009) concluyen que la deprivación de andrógenos en pacientes con cáncer de próstata altera el humor y la cognición; Hermelink, Henschel, Untch, Bauerfeind, Patrick y Munzel (2008) no detectan deterioro cognitivo con antiestrógenos.

- Parámetros de los tratamientos sistémicos: según Mateos-Beato y de las Heras (2002): “El uso de dosis más altas, regímenes más intensivos, nuevos fármacos con mayor penetración en el sistema nervioso central y nuevas vías de acceso han

incrementado la neurotoxicidad de la quimioterapia” (p.288). Van Dam, Schagen, Muller, Boogerd, v.d. Wall, Droogleever et al. (1998) defienden que a dosis altas, la posibilidad de deterioro es 8,2 veces mayor, y con dosis estándar 3,5 más que el grupo control. Con dosis estándar, el deterioro remite hasta alcanzar valores pretratamiento. Schagen, Hamburger, Muller, Boogerd y van Dam (2001) concluyen que existe soporte neurofisiológico de deterioro cognitivo en pacientes de cáncer de mama asociado a dosis altas. Mehlsen, Pedersen, Jensen y Zacharieae (2009) no apreciaron ningún daño durante la quimioterapia a dosis estándar en 34 pacientes con cáncer de mama al compararlas con pacientes cardíacos y personas sanas, un estudio precedente con 12 mujeres postmenopáusicas tampoco encontró daños al finalizar las dosis estándar prescritas (Rodin, Wallace, Lacy, Kuball, Pykkonen y Fleming, 2006). Según Ahles, Saykin, Furstenberg, Cole, Mott, Skalla et al. (2002), los pacientes tratados con quimioterapia puntúan más bajo en los test neuropsicológicos, sobre todo en memoria verbal ( $p < 0,01$ ) y en la función psicomotora ( $p < 0,03$ ). A dosis altas, el deterioro permanece tras 5 años. Shilling et al. (2005) hallaron que los pacientes tratados con quimioterapia tenían puntuaciones en memoria verbal y de trabajo más bajas que las del grupo control (O.R.= 2,25), aunque no se halló deterioro en todos los pacientes. Schagen, Muller, Boogerd, Mellenbergh y van Dam (2006) en la línea base no hay diferencias entre las personas con cáncer de mama que recibieron dosis altas ( $n = 28$  mujeres), estándar ( $n = 39$ ), no tratados con quimioterapia ( $n = 57$ ) y controles sanos ( $n = 60$ ), pero sí tras el tratamiento entre las personas con altas dosis y los controles sanos. Hay datos que indican que las dosis bajas también pueden repercutir en la vida diaria. Las dosis estándar pueden tener mayor dificultad para atravesar la barrera hematoencefálica y, por tanto, emplearían otros mecanismos de acción (Jansen, Miaskowski, Dodd, Dowling y Kramer, 2005b). Ahles y Saykin (2001) consideran que hay soporte científico sobre el daño cognitivo en un subgrupo de pacientes que recibe dosis estándar de quimioterapia. Wieneke y Dienst (1995) relacionan la prolongación de la terapia y el rendimiento cognitivo. Scherwath, Mehnert, Scleimer, Schirmer, Fehlauer, Kreienberg et al. (2006) aprecian que los de dosis estándar están ligeramente peor que los de altas dosis (sin diferencia estadísticamente significativa). Seayampakula, Alkhoury, Haut y Abraham (2007) revela que las dosis estándar conllevan severos déficit a largo plazo en algunas personas. Correa y Ahles (2007) creen que casos así pueden deberse a una especial vulnerabilidad previa, esta terapia precipitaría enfermedades graves como la demencia, en ocasiones la severidad del daño cognitivo planteada por la literatura científica puede superarse,

incluso a dosis estándar; como ejemplo, Swayampakula, Alkhouri, Haut y Abraham (2007), detectan daños similares a los del Alzheimer en una mujer con cáncer de mama.

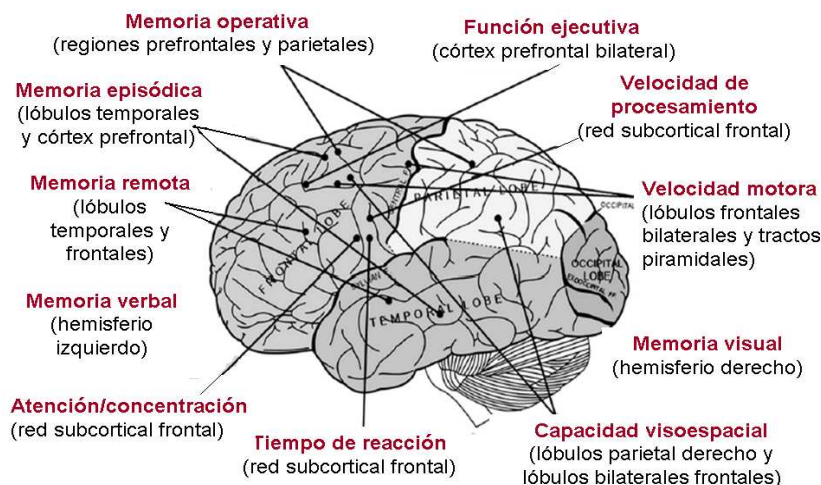
- Problemas de sueño: su restricción o interrupción produce somnolencia durante la vigilia, se alargan los tiempos de reacción y dificulta el mantenimiento de la atención.

### **4.3. Impacto neuropsicológico de la quimioterapia.**

La quimioterapia presenta efectos adversos colaterales importantes, entre ellos: alopecia, náuseas y vómitos, mucositis, fibrosis pulmonar, diarrea, anemia, neutropenia, menopausia inducida, mialgias, neuropatía periférica, pérdida de agudeza visual y de audición, fiebre, fracaso renal, mielosupresión, cambios en la imagen corporal, pérdida de apetito y fatiga (Falleti, Sanfilippo, Maruff, Weih y Phillips, 2005; Tabla 5, p. 13); este conjunto de efectos secundarios puede mermar la calidad de vida del paciente. Para mitigar los efectos adversos y el malestar asociado al tratamiento antineoplásico, éste se acompaña de otros apoyos, entre los que se encuentra el farmacológico, el psicológico e incluso el estético (uso de cosméticos, pelucas y complementos al vestuario).

La quimioterapia es un tratamiento de elección en muchos casos. No obstante, el aumento de publicaciones revela el interés del estudio de su impacto neuropsicológico, que ha sido ignorado hasta hace poco tiempo y que, de hecho, aún pasa desapercibido en la práctica clínica actual (véase como ejemplo, Ahles, 2004; Ahles et al. 2002; Anderson-Hanley, Sherman, Riggs, Agocha y Compas, 2003; Bender, 2006; Bender, Sereika, Berga, Vogel, Brufsky, Paraska et al., 2006; Brezden et al., 2000; van Dam et al., 1998; Jim, Donovan, Small, Andrykowski, Munster y Jacobsen, 2009; Rugo y Ahles, 2003; Schagen, van Dam, Muller, Boogerd, Lindeboom y Bruning, 1999).

El buen funcionamiento y la coordinación óptima entre diversas áreas cerebrales posibilitan desarrollar, potenciar y preservar los dominios cognitivos básicos para el ser humano (ver Figura 8). Los dominios cognitivos se refieren a un conjunto de destrezas que incluyen memoria verbal, memoria visual, atención y concentración, velocidad del procesamiento de información, razonamiento, aprendizaje, lenguaje, orientación, imaginación y habilidades visomotoras, visoespaciales y psicomotoras (véase, Anderson-Hanley et al., 2003; Argyriou et al., 2010; Jenkins et al., 2006; Minisini et al., 2004) (ver Tabla 7, elaborada a partir de información de las siguientes fuentes: Ahles y Saykin, 2007; León-Carrión, 1995; Sillamy, 1996). El funcionamiento inadecuado de estos dominios hace peligrar la adaptación al entorno, afectando a actividades tales como el desempeño laboral, la relación social, el autocuidado y el cuidado familiar.



**Figura 8: Dominios cognitivos**  
(Imagen modificada a partir de Argyrou et al. 2010).

**Tabla 7: Descripción de los principales dominios cognitivos.**

DOMINIO COGNITIVO	DESCRIPCIÓN DEL DOMINIO.
Atención	Facultad de prestar interés a algo; esto conlleva la limitación del campo de conciencia (se invierten los recursos perceptivos en el objeto de interés frente a otras percepciones que son ignoradas).
Concentración	Facultad de dirigir la atención a un elemento sin ser distraído por estímulos competidores.
Aprendizaje	Adquisición de un comportamiento o información nuevos, como consecuencia de un entrenamiento determinado; incluye la adquisición de capacidades diversas (aprendizaje verbal, motor, social, otras).
Lenguaje	Facultad de comunicarse mediante el empleo de signos que tienen el mismo valor para un grupo social referente.
Memoria	Facultad para recordar datos, lo que implica la fijación mental de información presentada a los sentidos. Tipos: - Según el momento en que se solicita la verificación de retención de información: Inmediata: recuerdo tras la presentación de la información. Demorada: recuerdo pasado un tiempo de la presentación. - Según órgano sensorial: auditiva, visual, táctil, gustativa, olfativa.
Orientación	Capacidad de ubicarse correctamente en parámetros espaciales (orientación espacial), temporales (orientación temporal) y personales (orientación autopsíquica y alopsíquica).
Imaginación	Facultad de representar imágenes de las cosas.
Razonamiento	Operación del pensamiento consistente en un encadenamiento lógico de relaciones o juicios que conducen a una conclusión.
Velocidad de procesamiento	La velocidad y eficiencia con la que se usa la información completando una tarea dada.
Habilidad visomotora	Capacidad de coordinar ojo-mano durante la realización de una tarea.
Habilidad visoespacial	Capacidad para generar, retener, recuperar y transformar imágenes visuales bien estructuradas. Permite distinguir la posición espacial de los objetos.
Habilidad psicomotora	Coordinación de procesamiento psíquico y actividad motora. Incluye la adecuación, velocidad y destreza en la realización de movimientos.

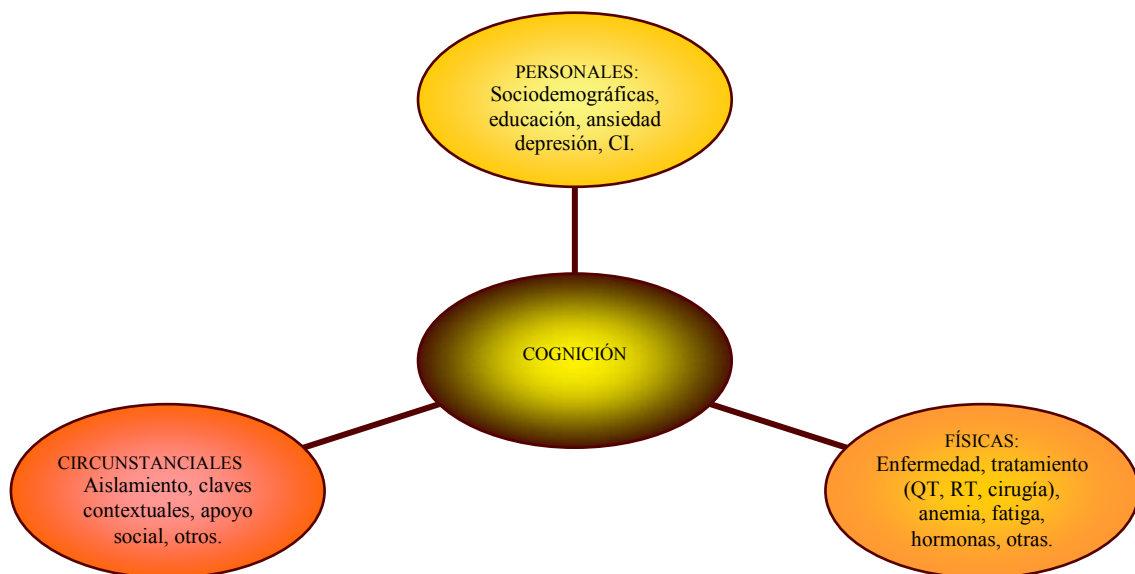
Los resultados obtenidos son reveladores. Efectivamente, los datos reflejan la reducción del rendimiento cognitivo en pruebas neuropsicológicas y, al parecer, algunos dominios cognitivos sufren más deterioro que otros con el uso de quimioterapia (datos reflejados en estudios y en meta-análisis que abordan esta temática, ver Tabla 8).

**Tabla 8: Dominios cognitivos afectados tras administrar quimioterapia.**

Estudio	Dominios cognitivos afectados
Ahles, Saykin, Fuertenberb, Cole, Mott, Skalla et al. (2002).	Memoria verbal y función psicomotora.
Anderson-Hanley, Sherman, Riggs, Agocha y Compas (2003).	Memoria verbal, función ejecutiva y habilidad motora.
Bender, Shereika, Berga, Vogel, Brufsky, Paraska et al. (2006).	Memoria verbal de trabajo y memoria visual.
Jansen, Miaskowski, Dodd, Dowling y Kramer (2005a).	Memoria verbal, función ejecutiva, velocidad de procesamiento y memoria visual.
Vardy (2009).	Memoria de trabajo, función ejecutiva, velocidad del procesamiento y problemas de recuerdo en la memoria.

Desde el modelo explicativo adoptado, para valorar el impacto neuropsicológico de la quimioterapia se deberán valorar importantes factores como:

- Las variables individuales personales, físicas y circunstanciales pueden alterar el funcionamiento de distintas áreas cerebrales y, por ende, los dominios cognitivos (Ahles, 2004; Shilling et al., 2005) (ver Figura 9). Estas particularidades hacen que algunas personas preserven sus capacidades cognitivas mientras otras no.



**Figura 9: Variables influyentes en la cognición.**

- El *grado* de deterioro y su *impacto* en las actividades de la vida del paciente. Tal es así, que algunos autores puntualizan la importancia de diferenciar el grado de deterioro cognitivo del impacto derivado de éste. No en vano, dicho matiz es importante, porque pequeñas alteraciones en las capacidades mentales pueden tener una alta implicación en el comportamiento cotidiano y una gran repercusión en el funcionamiento general. Bender et al. (2006) creen que afectaría fundamentalmente al recuerdo de información recién aprendida (sobre todo por el influjo de la distracción concurrente) y causaría un trabajo deficitario en condiciones cambiantes, y van Dam et al. (1998) consideran que un deterioro sutil puede tener profundas secuelas para el paciente en su funcionamiento diario.
- La percepción que posee el paciente respecto a su funcionamiento cognitivo, el ajuste entre esta valoración subjetiva y su rendimiento real, así como sus recursos para afrontar esta situación.
- Finalmente se analiza la persistencia o reversibilidad del daño producido.

Desde una perspectiva optimista, se pretende obtener agentes quimioterapéuticos con vías de acción más precisas. Y se potencian investigaciones que analizan la capacidad de algunos fármacos neuroprotectores para paliar el impacto cognitivo de la quimioterapia. La eritropoyetina (O'Shaughnessy, 2002) y el modafinilo (Kohli, Fisher, Tra, Adams, Mapstone, Wesnes et al., 2009) parecen ser eficaces para mejorar la cognición de los pacientes. El D-Metilfenidato se ha mostrado inefectivo (Mar Fan, Clemons, Chemerynsky, Breunis, Braganza y Tannock, 2008; Lower, Fleishman, Cooper, Zeldis, Faleck, Yu et al., 2009). El Ginkgo biloba es una propuesta bajo estudio.

## **5. Estudios que avalan el efecto de la quimioterapia en la cognición.**

Los equipos de investigación más importantes han desarrollado sus trabajos con el fin de obtener información que aclare e incremente la comprensión del deterioro neuropsicológico asociado a la aplicación de quimioterapia en pacientes oncológicos. De todos ellos, se han seleccionado los estudios más representativos para ilustrar el panorama actual respecto a la cuestión que nos atañe y sus principales corolarios:

La evidencia empírica de la existencia del fenómeno *chemobrain*:

- Cuál es el porcentaje de afectados.
- Cuál es la magnitud del efecto encontrado y su impacto en la vida diaria.
- Cuál es su persistencia en el tiempo.
- Cuál es la influencia de otros factores de interés.

Los porcentajes de personas afectadas por el tratamiento oscilan entre el 15 y el 50% (Vardy, Wefel, Ahles, Tannock y Schagen, 2008). Además, otros estudios, incluido el de Vardy (2008), reconocen que los estudios prospectivos hallan un porcentaje del 30% de pacientes de cáncer con deterioro cognitivo previo a la administración de quimioterapia, achacable a otros factores.

Durante los primeros años del estudio del *chemofog* predominó el uso del diseño transversal, comparando el rendimiento cognitivo de un grupo de pacientes tratados con quimioterapia (frecuentemente un grupo de mujeres con cáncer de mama) con los resultados obtenidos en las mismas pruebas por un grupo control (ya sean personas sanas o pacientes que no requieren quimioterapia). En algunos estudios se comparan los grupos de pacientes con grupos control compuestos por una muestra de conveniencia (familiares y allegados de los pacientes y de los integrantes del equipo investigador). A continuación se detallan algunos estudios de interés.

El estudio de Brezden et al. (2000) compara tres grupos de personas: uno compuesto por 31 pacientes de cáncer de mama bajo dosis estándar de quimioterapia, otro por 40 pacientes que completaron la quimioterapia una media de dos años atrás, y un tercer grupo de 36 personas sanas o grupo control (N total = 107). El rendimiento cognitivo en los grupos de tratamiento actual y pasado fue más bajo que el normativo (diferencia significativa en cuanto al número de pacientes con deterioro cognitivo moderado o severo,  $p \leq 0,002$ ). Hubo diferencias significativas a favor del deterioro en el grupo con quimioterapia actual al compararlo con el grupo control ( $p = 0,009$ ), mientras que la diferencia entre el rendimiento cognitivo del grupo de tratamiento pasado frente al grupo control no fue significativa. Los autores concluyen que el deterioro cognitivo en los pacientes afectados es pasajero (al recibir la quimioterapia hay diferencias con el grupo control, pero dos años después de la finalización del tratamiento los pacientes no difieren de los controles). El deterioro correlaciona positivamente con la duración del tratamiento, de lo cual se infiere una relación del deterioro asociado a la quimioterapia dosis-dependiente. Los tres grupos no diferían en estado de ánimo, de lo que se deduce que las diferencias se debían a la quimioterapia empleada.

En el estudio transversal de Ahles et al. (2002), se empleó como grupo control un conjunto de participantes con tratamiento local alternativo a la quimioterapia. Se evaluó la función cognitiva tras cinco años del diagnóstico en pacientes supervivientes de cáncer de mama ( $n = 35$ ) y linfoma ( $n = 36$ ), tratados con dosis estándar de quimioterapia, la mayoría de los combinados contenían ciclofosfamida, o tratados con

terapia local sin uso concurrente de tratamiento sistémico ( $n = 35$  y  $n = 22$  respectivamente), formando cuatro grupos y un  $N$  total de 128 participantes. Encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los tratados con quimioterapia frente a los que recibieron terapia local ( $p < 0,04$ ). Las puntuaciones más bajas se hallaron en los grupos tratados con quimioterapia, tanto en medidas objetivas como subjetivas. Las puntuaciones de los pacientes fueron especialmente bajas en memoria verbal ( $p < 0,01$ ) y función psicomotora ( $p < 0,03$ ). Concluyen que las diferencias a largo plazo permanecen sólo en un subgrupo de aquellas personas que estaban afectadas.

El estudio de Heflin et al. (2005), pretende controlar tanto la vulnerabilidad genética a padecer demencia y otras enfermedades neurológicas, como la influencia del ambiente compartido; por ello, incluyen 702 pares de gemelos de al menos 65 años de edad. De cada par, un gemelo está diagnosticado de cáncer (grupo de pacientes con diferentes cánceres, exceptuando el cáncer cerebral por la influencia directa que puede ejercer en la cognición), y tratado con la terapia correspondiente (los autores no tuvieron acceso a este dato), mientras que el otro gemelo está libre de enfermedad (grupo control). Los datos aportados por este equipo muestran cómo los pacientes de cáncer presentan mayor probabilidad de padecer deterioro cognitivo frente a los gemelos libres de enfermedad ( $p < 0,001$ ), y el doble de probabilidad de tener demencia, aunque esta odds ratio (O.R.) fue considerada sólo clínicamente significativa ( $p = 0,10$ ).

Sin embargo, Yoshikawa, Matsuoka, Inagaki, Nakano, Akechi, Kobayakawa et al. (2005), no hallaron diferencias significativas en el funcionamiento de la memoria ni el volumen del hipocampo en 44 mujeres japonesas con cáncer de mama tratadas con quimioterapia frente a 31 que no la recibieron.

Los estudios prospectivos longitudinales se hacen más frecuentes a partir de 2005. El conocimiento que proporcionan deja obsoleto el obtenido mediante diseños transversales. Sobre todo cuando incluyen la evaluación pretratamiento, que permite valorar la existencia de deterioro anterior a la administración de quimioterapia. Ejemplo de éstos son las publicaciones realizadas por Collins et al. (2009a); Eberhardt et al (2006b); Shilling et al. (2005); y más recientemente, Ahles, Saykin, McDonald, Li, Furstenberg, Hanscom et al. (2010).

El estudio de Eberhardt et al. (2006b), valoró el rendimiento de pacientes de cáncer hematológico y del tracto gastrointestinal, y comparó las puntuaciones de los pacientes con edad igual o superior a 60 años (34 participantes) con las de los menores

de 60 ( $n = 43$ ). Se tomó una medida cognitiva en la línea base (medida tomada con anterioridad a la quimioterapia o unos días después de su administración) y otra medida seis meses después de empezar el tratamiento. No hubo diferencias en cuanto a edad, ni se encontró ningún efecto adverso en la medida postratamiento de las capacidades mentales evaluadas (aprendizaje verbal, fluidez verbal y capacidad de memoria). Es más, todos los pacientes mejoraron en las mismas respecto a la medida pretratamiento. El estudio concluye que los pacientes mayores con funcionamiento cognitivo previo normal no empeoran tras seis meses de quimioterapia. Así, la edad, por sí sola, no es una condición imprescindible para limitar el empleo de quimioterapia a las personas mayores. Los autores tampoco pueden descartar que la baja duración del tratamiento de quimioterapia (medio año), el empleo de dosis moderadas en los mayores y los efectos de la práctica pudieran influir en estos resultados.

En su estudio, Shilling et al. (2005), evaluaron diferentes dominios cognitivos de mujeres con cáncer de mama: memoria verbal, memoria visual, función ejecutiva, memoria de trabajo y velocidad de procesamiento, así como otras medidas de autoinforme (calidad de vida, problemas psicológicos concurrentes) siguiendo este esquema de valoración de la cognición: primero evalúan la función cognitiva en la línea base, con datos preliminares de 50 pacientes que recibieron diferentes modalidades y cantidades de ciclos de quimioterapia, con predominio de aplicación de FEC (5-FU, epirubicina y ciclofosfamida), y 43 participantes sanos. Después se aplica el tratamiento al grupo de pacientes. Se valoran los dominios cognitivos a los 6 y a los 18 meses (en los dos grupos). La principal conclusión de este estudio es que el grupo control tenía un funcionamiento cognitivo más alto que el grupo de las pacientes tratadas con quimioterapia (O.R. = 2,25;  $p = 0,047$ ), hallando un 18,6% de deterioro en los participantes sanos frente a un 34% en los pacientes, entendiendo el deterioro como una disminución en al menos dos áreas de las evaluadas.

El estudio longitudinal de Bender et al. (2006) compara el rendimiento cognitivo de 46 mujeres con cáncer de mama distribuidas en tres grupos (grupo 1: tratado con quimioterapia; grupo 2: con quimioterapia más tamoxifeno; grupo 3: control de mujeres con cáncer de mama in situ sin tratamiento de quimioterapia ni tamoxifeno) a lo largo de tres momentos temporales (T1: tras la cirugía en los tres grupos, antes de la quimioterapia en los grupos 1 y 2; T2: post-quimioterapia en los grupos 1 y 2 y tiempo similar para el grupo 3; T3: un año después de T2). Además de identificar que el tratamiento adyuvante de quimioterapia dificulta el rendimiento memorístico ( $p =$

0,026), señalan que el uso adicional de tamoxifeno perjudica aún más dicho rendimiento. Las mujeres del grupo 2 puntúan peor en memoria visual y memoria verbal de trabajo, mientras que en el grupo 1 sólo se ve perjudicada esta última variable. Estos autores reconocen que, aunque el déficit es sutil y se limita a problemas de memoria, este hecho empeora el aprendizaje reciente, lo que puede influir negativamente en condiciones cambiantes, y además puede ser persistente.

Collins et al. (2009a), emplean el diseño longitudinal en una muestra de mujeres de cáncer de mama ( $n = 53$ ) con grupo control de mujeres con terapia hormonal ( $n = 40$ ). Las evaluaron antes de la terapia, un mes y un año después. El estudio concluyó que las mujeres con quimioterapia sufrían un deterioro cognitivo tras el tratamiento, pero desaparecía pasado un año.

Muy recientemente, el estudio de Ahles et al. (2010) emplea un grupo de 60 mujeres con cáncer de mama tratadas con diferentes esquemas de quimioterapia, otras 72 pacientes sin quimioterapia y 45 personas sanas en el grupo control. El primer grupo fue evaluado antes de administrar la quimioterapia, y 1, 6 y 18 meses después de ésta, los otros dos grupos fueron evaluados en tiempos similares. Observaron que una mayor edad y una menor reserva cognitiva se asociaban fuertemente con una menor velocidad de procesamiento, frente a las pacientes sin quimioterapia ( $p = 0,003$ ) y el grupo control ( $p = 0,001$ ), junto con un impacto a corto plazo de la quimioterapia en habilidad verbal que mejoró con el paso del tiempo (a partir de la evaluación a los 6 meses). Hubo un impacto menor en estos dos dominios en las pacientes tratadas con tamoxifeno pero sin quimioterapia.

Además de los estudios transversales y longitudinales (inter e intragrupo), el meta-análisis resulta un valioso modo de análisis de datos, más aún cuando aglutina estudios que cumplen unos criterios mínimos de rigor metodológico. En cuanto al estudio del *chemofog*, se destacan los siguientes:

Anderson-Hanley et al. (2003) analizan datos de un total de 838 participantes (pacientes de diferentes cánceres y grupo control). Se recaba la información de 29 muestras pertenecientes a tres tipos de diseños:

- Longitudinales comparando la línea base con el rendimiento postratamiento.
- Transversales haciendo comparaciones con valores normativos.
- Transversal haciendo comparaciones con un grupo control.

Emplean control de variables como la fatiga y el estrés y recomiendan el uso del diseño longitudinal con control de variables extrañas, pero alertan del efecto de la práctica y el aprendizaje que pueden oscurecer un pequeño deterioro. El grupo control mide este efecto, aunque el diferir en status de salud puede suponer un problema en la comparación grupal. Las conclusiones varían en función del diseño empleado. Hubo un efecto significativo del tratamiento al comparar los resultados con datos normativos y con grupo control, no siendo así en la comparación intrasujeto. El mayor efecto se observó en memoria verbal (-0,91) y en función ejecutiva (-0,93). Plantean posibles factores presentes en la línea base que hacen que haya cierto deterioro previo frente a los datos normativos y los controles, e impiden establecer una diferencia significativa entre las evaluaciones pre y postratamiento.

El meta-análisis de Falleti et al. (2005) incluye cinco estudios transversales y uno prospectivo. Pretende averiguar la severidad y naturaleza del deterioro asociado a la quimioterapia adyuvante en 208 pacientes con cáncer de mama en comparación con los 122 participantes del grupo control. Se analizaron los siguientes dominios cognitivos: atención, función motora, memoria, función ejecutiva, lenguaje y orientación. En los estudios transversales incluidos se encuentran tamaños de efecto de deterioro de pequeños a moderados (de -0,03 a -0,51 para cada dominio cognitivo y de -0,07 a -0,49 para cada estudio incluido). Esto es, no se encontró deterioro cognitivo importante en los dominios evaluados. El único estudio prospectivo incluido indicó que el deterioro cognitivo se mitiga significativamente con el tiempo, hallando una mejoría incluso desde la tercera semana y al año de finalizar el tratamiento (relación logarítmica negativa entre el tamaño de efecto y el tiempo desde que finalizó la última dosis de quimioterapia sistémica ( $R^2 = 0,63$ )). La mejoría post-quimioterapia tuvo un tamaño de efecto de pequeño a grande, destacado sobre todo en atención, función ejecutiva y memoria.

Otro meta-análisis (Stewart, Brelajew, Collins, Parkinson y Tomiak, 2006) analiza los estudios centrados en el impacto de la quimioterapia en pacientes de cáncer de mama. Incluye siete estudios y el total de participantes supera los 300. Se comparó el rendimiento de las mujeres con cáncer de mama frente al grupo control. Al igual que Falleti et al. (2005), se observó un tamaño de efecto de pequeño a moderado en los dominios cognitivos explorados.

En concordancia con los tamaños de efecto encontrados en estos meta-análisis Jenkins et al. (2006) creen que el *chemobrain* se ha sobrestimado. Los tamaños de efecto encontrados en este estudio también cubren ese rango de pequeño a moderado en

rendimiento neuropsicológico de las pacientes con cáncer de mama, estando más afectadas las mujeres que sufrían menopausia inducida ( $p = 0,086$ ). Los autores señalan esta variable como factor de riesgo de deterioro cognitivo. De las 85 mujeres con cáncer de mama en estadio temprano, el 20% presenta deterioro cognitivo, frente al 18% de las 49 participantes sanas. Además el deterioro mermó con el paso del tiempo (18% de las pacientes frente al 11% del grupo control a los 18 meses).

En general, los estudios consideran que la ansiedad, la depresión, la astenia y la calidad de vida son variables de gran interés, que deberán contemplarse para confirmar el grado en que modulan la relación entre quimioterapia y cognición. Hay datos que confirman una mayor probabilidad de morbilidad psicológica en el grupo de pacientes (Shilling et al., 2005), no obstante, no se aprecian datos que confirmen rotundamente la relación de estas variables con el deterioro cognitivo.

Como resultado de las investigaciones que evidencian cambios cognitivos por el uso de quimioterapia, se han puesto en marcha diferentes *workshop* internacionales sobre cognición en supervivientes de cáncer. Los expertos allí reunidos presentan los últimos estudios y tratan temas de interés relacionados (colaboración, orientaciones para el futuro, divulgación de información), y se ha constituido el *International Cognition and Cancer Task Force* (ICCTF). El primer *workshop* se realizó en Canadá en 2003, de él Tannock, Ahles, Ganz y van Dam (2004) subrayan cuatro grandes bloques (alcance del problema, problemas de la evaluación cognitiva, posibles mecanismos y prevención, tratamiento y rehabilitación), donde se resalta la necesidad de estudios longitudinales prospectivos con comparaciones grupales y control estadístico del efecto de la práctica. En el segundo, en Venecia en 2006, se puso de manifiesto que, mientras unos estudios defienden la naturaleza difusa de este deterioro, la evaluación neuropsicológica sugiere un deterioro frontal, que afectaría a la velocidad de procesamiento de la información, la atención, la evocación de recuerdos y la función ejecutiva.

Estas novedades impulsan la incorporación de equipos multidisciplinares que aúnan esfuerzos metodológicos y combinan estudios clínicos y con animales para profundizar en mecanismos e intervenciones para el deterioro cognitivo inducido por la quimioterapia (Ahles, 2008; Correa y Ahles, 2008; Reiriz, Reolon, Preissles, Rosado, Henriques, Roesler et al., 2006). Una consecuencia interesante es el incentivo de estudios en otros tipos de cáncer diferentes al de mama (Vardy, Xu et al., 2008).

En particular, los modelos de investigación con animales se están impulsando a la luz de la evidencia del deterioro cognitivo en humanos tras recibir quimioterapia. Lee, Longo, Wang, Rifkind, Abdul-Raman, Mamczarz et al. (2006) desarrollaron un estudio para valorar la función cognitiva y plasticidad sináptica en ratas que habían recibido quimioterapia. Utilizaron ratas jóvenes a las que se les administró ciclofosfamida, 5-fluorouracilo o solución salina, y ratas adultas a las que se les administró ciclofosfamida en menor cantidad y menor número de dosis. A pesar de encontrar un claro efecto tóxico más evidente con la ciclofosfamida, en este estudio se observó una mejoría transitoria en el rendimiento en dos tareas de laberinto sensibles a daño neuronal crítico para habilidades de aprendizaje espacial y memoria. Una posible hipótesis es que la susceptibilidad a la neurotoxicidad está influida por el estadio del tumor, proponiendo realizar estudios en animales enfermos. También se propone un efecto neuroprotector del tratamiento en el peso de los roedores, una restricción en la dieta de estos animales podría generar protección ante neurotóxicos. O bien que las tareas de evaluación empleadas no sean sensibles a los dominios cognitivos alterados en pacientes tratados con quimioterapia. Por su parte, en el estudio de Reiriz et al. (2006) aparece un deterioro transitorio en la memoria de los ratones tras el empleo de un modelo de condicionamiento aversivo que requiere el correcto funcionamiento del hipocampo. Los ratones mostraron un deterioro en el recuerdo de una tarea previamente entrenada cuando se administraba ciclofosfamida 24 horas después del entrenamiento, pero no afectaba al recuerdo de la tarea si el fármaco se administraba una semana después. Este hallazgo podría explicarse por la toxicidad inicial producida en el organismo de los roedores o por sus efectos adversos, por ejemplo, una mayor fatiga. Gandul, Ehrlichman, Rudnick y Siegel (2008) también encontraron deterioro en la percepción de imput auditivos, estos podrían estar a la base del deterioro cognitivo.

Estos prolíferos estudios con animales han proporcionado la oportunidad de comprobar la correspondencia con los humanos de los daños cerebrales y cognitivos asociados a la quimioterapia (Winocur, Vardy, Binns, Kerr y Tannock, 2006) y de sobrepasar el obstáculo de evaluar la neurotoxicidad de estos fármacos sin el influjo de la enfermedad de cáncer, surgiendo constantemente aportaciones nuevas. El estudio de Konat, Kraszpulski, James, Zhang y Abraham (2008) realizado con ratas de laboratorio sin enfermedad, ha observado una alteración de la memoria tras administrar adriamicina o citoxan frente a las inyecciones placebo. Además, el empleo de animales permite analizar la efectividad de algunos fármacos, como el antioxidante N-acetilcisteína, en la

prevención de dichas alteraciones comprobando si restan o no eficacia al tratamiento antineoplásico. Fardell, Vardy, Logge y Johnston (2010) consideran que una desventaja de estos estudios es la valoración aguda o a muy corto plazo del efecto de la quimioterapia en la cognición de los roedores, ellos evalúan el efecto a 8 meses vista desde el final del tratamiento, encontrando daños sutiles pero prolongados en la realización de las tareas propuestas, por ejemplo, perjuicios en memoria espacial e inhibición del comportamiento. Este tipo de estudios son alentados por los investigadores por sus ventajas. Se realizan experimentos que, de otra forma no serían éticos en humanos, y que son capaces de aportar nueva información sobre la influencia de la quimioterapia a nivel cognitivo.

Junto a los estudios con animales, se está avanzando mediante el empleo de técnicas de neuroimagen estructural y funcional. Contamos con varios ejemplos. Ferguson, McDonald, Saykin y Ahles (2007) someten a estudio a una pareja de gemelas, una de ellas padece cáncer de mama; utilizan técnicas de autoevaluación, test neuropsicológicos y técnicas de neuroimagen estructural y funcional. Los resultados más destacados incluyen la apreciación de mayor número de quejas cognitivas en la gemela que padeció cáncer de mama, así como mayor volumen de materia blanca lesionada en ambos hemisferios, mientras que se observó un rendimiento en los test neuropsicológicos dentro del rango de la normalidad en ambas, apreciando que la gemela que había sufrido cáncer presentaba mayores niveles de activación cortical durante la realización de una tarea. De esta forma, se concluye que tras la administración de la quimioterapia podría producirse una lesión cerebral y una tendencia a la compensación de la misma a través de una mayor implicación de áreas corticales. Esto explicaría cómo en la mayoría de los casos el deterioro neuropsicológico parece ser transitorio, y sólo en un pequeño porcentaje de los casos perseveran las dificultades cognitivas. Silverman, Dy, Castellon, Lai, Pio, Abraham et al. (2007), exploran el metabolismo y fluido sanguíneo cerebral en pacientes de cáncer de mama que fueron tratadas con quimioterapia hacía 5-10 años, las variables se estudiaron mediante PET durante la realización de tareas de memoria, observaron que las mujeres tratadas con quimioterapia tenían alterada la actividad del córtex frontal, el cerebelo y los ganglios basales.

Kreukels, Schagen, Ridderinkhof, Boogerd, Hamburger, Muller et al. (2006), miden variables electrofisiológicas (tiempos de reacción) en una muestra de 29 mujeres de cáncer de mama bajo dosis estándar o altas de quimioterapia, comparadas con otras

23 en estadio I sin quimioterapia, cuatro años después del tratamiento. Midieron tiempos de reacción, amplitud y latencia de P3 (índice electrofisiológico del procesamiento de la información). No hubo diferencias significativas entre los grupos tratados con diferentes dosis, pero si se halló una alteración electrofisiológica consistente en la reducción significativa de la amplitud de P3 en el grupo de altas dosis vs. grupo control, que podría indicar una activación cortical inferior a lo esperado y relacionarse con problemas de reparto en los recursos de procesamiento de la información. Kreukels, Hamburger, Ruiters, van Dam, Ridderinkhof, Boogerd et al. (2008) siguen la investigación en esta línea con resultados similares, con efectos negativos en la latencia y amplitud de P3.

Boykoff, Moieni y Karen (2009) aportan una perspectiva cualitativa desde su estudio piloto. En él participaron 74 mujeres (38 eran blancas y 36 afro-americanas) supervivientes de cáncer de mama. Apoyan la pérdida de la calidad de vida como uno de los efectos negativos más devastadores de la quimioterapia, sobre todo en personas con una posición profesional y social activa. Consideran que son pocos los médicos que informan sobre el *chemobrain*, detallando los efectos que puede acarrear. En su estudio recogieron la información grupalmente y mediante el uso de una entrevista, las pacientes hablaban de sus experiencias subjetivas post-tratamiento; un 70% atribuyó al tratamiento la pérdida de rendimiento cognitivo. Este artículo exhibe testimonios reales, algunos de ellos dramáticos, en los que relacionan las dificultades cognitivas a una afectación de la vida psicosocial, laboral, de sus redes sociales, de la familia y los amigos, e incluso del manejo económico. Dando lugar, por ejemplo, a un rendimiento profesional bajo, o la incapacidad de completar sus estudios, o mantener su empleo. Informan del uso de estrategias de afrontamiento compensatorias como el uso de post-it, agendas, hábitos rígidos para recordar la ubicación de objetos, responsabilizar a otros para que les recuerden sus asuntos pendientes, aceptar abiertamente que no pueden recordar cosas y pedir ayuda. Esto refleja la necesidad de facilitar estrategias de afrontamiento eficaces que puedan compartir con personas en situación similar, y prestar especial atención a personas solas, desprovistas de apoyo familiar y/o social.

Dado que la mayoría de los datos aportados por estos trabajos apoyan en su mayoría la existencia del *chemofog*, surgen investigaciones para estudiar su tratamiento. Poppelreuter, Weis y Bartsch (2009), no constatan efectos de dos tipos de intervenciones neuropsicológicas en pacientes de cáncer de mama, poniendo de relieve la necesidad de alentar este tipo de investigaciones. Frente a este resultado, Ferguson, Ahles, Saykin, McDonald, Furstenberg, Cole et al. (2007), proponen el “Entrenamiento en adaptación

de memoria y atención” (MAAT por sus siglas en inglés) breve y fácil de aplicar, cuyos efectos se constatan hasta seis meses después de finalizar el entrenamiento, y capaz de mejorar no sólo las quejas sino también el rendimiento en los test y la satisfacción del paciente por el control de sus síntomas cognitivos. Aunque este resultado es muy alentador, además del abordaje de los perjuicios ya producidos, los programas deberían dirigirse también a la prevención de los daños cognitivos pasajeros y duraderos en determinados dominios cognitivos y mitigar los efectos de un deterioro pre-existente, reduciendo la probabilidad de agravamiento con el tratamiento. Si esta rehabilitación muestra ser eficaz, se deberían poner programas comunitarios al servicio de los enfermos de cáncer de colon más vulnerables. La prevención de las secuelas cognitivas derivadas de los tratamientos sistémicos también pasa por ajustar la dosis y el propio combinado de quimioterapia a cada caso particular, contando con apoyo farmacológico específico para la cognición; valgan como ejemplos los estudios en roedores de Joshi, Hardas, Sultana, St Clair, Vore y Butterfield (2007) que emplea  $\gamma$ -glutamyl-cisteina-etil-ester como protector del estrés oxidativo producido por inyecciones de adriamicina; anteriormente, Joshi et al. (2005) encontraron aumentos de estrés oxidativo en el cerebro por adriamicina, que también aumenta los niveles de factor de necrosis tumoral-alfa (Tangpong et al., 2007); Mustafa, Umka, Lyons, Salman, Chur-yoe, Bhalla et al. (2010) exponen como la inhibición selectiva de la recaptación de serotonina mediante fluoxetina mejora la proliferación celular del hipocampo y la memoria de trabajo que fueron alteradas previamente por el 5-fluorouracilo; O’Shaughnessy, Vukelja, Colmes, Savin, Jones, Royall et al. (2005) sugieren que el tratamiento con epoetina alfa mitiga la fatiga y mejora el rendimiento cognitivo que sigue al tratamiento en cáncer de mama. Combinar estas medidas psicológicas y farmacológicas podría maximizar el rendimiento cognitivo y minimizar el impacto negativo en la vida diaria; teniendo presente que algunos casos podrán beneficiarse de la intervención farmacológica sola, o neuropsicológica sola. Además, sería necesario atender a los pacientes con estados ansioso-depresivos que provoquen quejas cognitivas, de tal forma que se mejore el estado anímico y, a su vez, se adecue la percepción de rendimiento cognitivo al objetivo. Una opción es la propuesta por Biegler, Chapul y Cohen (2009), que abogan por la meditación como herramienta útil tanto para las quejas de los pacientes como para el déficit cognitivo objetivo, favoreciendo la atención y el control mental, teniendo además otras ventajas para la salud al facilitar estados de relajación y bienestar. Se necesita más

investigación para aclarar las intervenciones más eficaces para el *chemofog*, incidiendo en adelante en la prevención.

### 5.1. Principales problemas metodológicos de los estudios revisados.

- Escaso tamaño de la muestra explorada: con las dificultades de representatividad y generalización que ello supone, junto a una baja potencia estadística.
- Selección de la muestra: la mayoría de estudios se centran en mujeres con cáncer de mama. Esto impide la comprensión del alcance del fenómeno en otras muestras con otros tipos de cánceres. Es imprescindible estudiar el rendimiento cognitivo en nuevas muestras que ofrezcan datos del efecto de protocolos de quimioterapia específicos en diferentes modalidades de la enfermedad. Pocos estudios reúnen una muestra de pacientes que padece diversos tipos de cánceres como la de Minisini et al. (2004).
- Falta de grupo control: lo cual impide lograr mayor validez interna.
- Diseño retrospectivo: oscurece la relación entre variables porque propicia la falta de medición de variables moduladoras y de control de variables extrañas.
- Carencia de evaluación de línea base: la evaluación pretratamiento posibilita valorar el deterioro previo, que de otro modo sería erróneamente atribuido a la aplicación de quimioterapia.
- Excesiva longitud de las baterías neuropsicológicas de evaluación propuestas, que requieren un tiempo estimado de aplicación de 2-3 horas. Esta duración puede provocar el cansancio del evaluado o la retirada de su consentimiento informado cuando debe someterse a sucesivas evaluaciones en investigaciones de diseño longitudinal. Estos participantes se encuentran inmersos en un proceso de enfermedad y, por lo tanto, su condición física puede suponer un esfuerzo extra ante tales evaluaciones. Junto a esto hay que recordar que algunas pruebas, sobre todo aquellas que proponen tareas con escasa validez ecológica, son inadecuadas para el estudio del *chemobrain*. Según Jansen, Miaskowski, Dodd y Dowling (2007), las pruebas de evaluación han de ser sensibles al rendimiento cognitivo y específicas para detectar pequeños cambios en el mismo.
- Pérdida de participantes (abandonos, muerte de pacientes, retirada del consentimiento informado por falta de motivación para continuar su participación en la investigación o por otros motivos personales).

- Medicación concomitante que puede tener un influjo sobre la cognición (ansiolíticos, hipnóticos, entre otros).
- Efecto del aprendizaje en medidas repetidas.
- Meta-análisis que incluyen estudios dispares en muestra (tamaño, edad, tipo de cáncer), en pruebas de evaluación aplicadas y/o en tratamiento de quimioterapia administrado, que conlleva una dificultad para compararlos.
- Falta de control de potenciales efectos de variables relevantes como el estado de ánimo, astenia, estadio de la enfermedad o menopausia (natural o inducida) que pueden modular la relación entre quimioterapia y cognición.

Por estas limitaciones, Bender et al. (2006) consideran que aún es pronto para sostener los resultados de forma concluyente y definitiva. Aunque son amplios los logros obtenidos hasta el momento, no se puede obviar la disparidad de resultados en la literatura científica, inclusive los que no detectan deterioro cognitivo tras el tratamiento (Buckwalter, Crooks y Petitti, 2005). Por ello, se hace una llamada a la búsqueda de consenso para estandarizar los procedimientos de acercamiento al *chemofog* (Shilling, Jenkins y Trapala, 2006). Taillibert, Voillery y Bernard-Marty (2007) y Tannock et al. (2004) perfilan algunas recomendaciones a tener en cuenta en próximas investigaciones sobre aspectos de la evaluación, como el uso de tests sensibles a sutiles cambios cognitivos, libres de los efectos de la práctica, rápidamente administrables, validados para la población diana, que combinen la evaluación del impacto en la vida real junto con el empleo de test neuropsicológicos convencionales. Puesto que no todos los pacientes sufren deterioro cognitivo, es importante profundizar en el reconocimiento de las características que aumentan la vulnerabilidad de los pacientes (Hurria, Rosen, Hudis, Zuckerman, Panaceas, Lachs et al. 2006). En este sentido, confluyen factores internos y externos que favorecen la influencia directa y/o indirecta de la quimioterapia en el cerebro. Sin olvidar que otras terapias antineoplásicas, así como la combinación de éstas con la quimioterapia pueden ejercer efectos simultáneos en la cognición. Anderson-Hanley et al. (2003) también subrayan la necesidad de realizar más investigación que conduzca a conclusiones decisivas sobre esta cuestión, además de ser especialmente cuidadosos en la valoración de variables que pueden mediar, modular o confundir los hallazgos encontrados hasta el momento.

## 5.2. Resumen de las conclusiones de los estudios revisados.

Los datos aportados por diferentes artículos de investigación científica apuntan en la dirección de un efecto neuropsicológico adverso producido por los tratamientos de quimioterapia. Los meta-análisis centrados en esta materia han seleccionado algunos de estos estudios (Anderson-Hanley et al., 2003; Falletti et al., 2005; Stewart et al., 2006). Algunos autores se han esforzado en corregir el efecto de la práctica típica de los estudios longitudinales (Schagen y van Dam, 2006) para desvelar el grado de deterioro real. Otros (Heflin et al., 2005) se han esforzado en controlar variables genéticas y del ambiente compartido para incrementar la seguridad de que el cáncer y el tratamiento, y no otras variables, son las que precipitan cierto deterioro cognitivo en algunos pacientes.

Aunque, se requiere cautela al interpretar las conclusiones por las limitaciones metodológicas de los estudios realizados. La suma de todos ellos hace pensar que existe un deterioro objetivo real, avalado por los resultados de los test, mientras que los motivos de dicho daño aún son inciertos. Se barajan dos posibilidades: bien una neurotoxicidad directa de la quimioterapia o bien a través de una mediación indirecta de los efectos del tratamiento. Estas dos explicaciones son compatibles, sobre todo en los casos en los que la quimioterapia se aplica a dosis considerablemente altas y/o durante un tiempo prolongado.

Se ha encontrado una correlación dosis-dependiente (Ahles et al., 2002; van Dam et al., 1998; Shilling et al., 2005). Junto a la dosis, el tiempo transcurrido desde la última infusión de quimioterapia juega un papel importante en la remisión del déficit ocasionado por el tratamiento quimioterapéutico; estas variables correlacionan negativamente (a mayor lapso de tiempo desde el último ciclo de quimioterapia administrado, mejor rendimiento en las pruebas neuropsicológicas). Los resultados más optimistas aseguran que pasados seis meses el deterioro desaparece por completo o que su evolución tiende a la recuperación progresiva (Eberhardt et al., 2006b).

Esto hace pensar que el deterioro cognitivo del paciente afectado tendría más probabilidad de ser transitorio en el caso de pacientes que fueron tratados con quimioterapia hace un período de tiempo medio o largo con menor número de ciclos a dosis más bajas; mientras que el deterioro estará más presente en aquellos pacientes que han finalizado recientemente su tratamiento, con un mayor número de ciclos y dosis altas del fármaco en cada uno de los ciclos.

También se hace necesario contar con un examen pormenorizado de cada familia de fármacos que se aplican en los combinados quimioterapéuticos, lo cual se traduce en un diseño que compare el efecto específico de cada protocolo quimioterapéutico sobre la cognición de los pacientes que lo reciben, frente al rendimiento de un grupo control de pacientes que reciben otro tratamiento de menor toxicidad probada, o bien en comparación con otras posibilidades de grupo control (personas sanas, pacientes sin necesidad de tratamiento quimioterapéutico, tratamiento local sin quimioterapia u otros). La finalidad sería conocer el grado en que cada familia farmacológica aplicada en los esquemas de quimioterapia supone un riesgo para el buen funcionamiento neuropsicológico de los pacientes oncológicos.

Existe evidencia del fenómeno *chemobrain*, sin olvidar que no todos los dominios cognitivos están afectados por la quimioterapia (los dominios deteriorados más referidos son: memoria verbal, función ejecutiva o memoria de trabajo, función psicomotora). El deterioro tampoco se manifiesta en la totalidad de los pacientes tratados con quimioterapia, los porcentajes varían de forma importante (entre el 15-50% según Tannock et al., 2004 y Vardy, Wefel et al., 2008).

Las razones de estas variaciones en el porcentaje de afectados hay que buscarlas en un conjunto de factores que confluyen en cada paciente oncológico en el momento del tratamiento. Entre ellos se encuentran los presentados anteriormente (fármaco utilizado, dosis, número de ciclos administrados, tiempo desde la finalización del tratamiento), que se unen a otro tipo de factores como la vulnerabilidad previa a padecer deterioro cognitivo, el estrés relacionado a la enfermedad, el funcionamiento endocrino e inmune, la ansiedad y depresión, la fatiga, condiciones propias de la enfermedad (estadio, pronóstico), escolaridad, edad avanzada (mayor vulnerabilidad de enfermedad neuropsicológica) y la influencia de variables extrañas desconocidas. El compendio de factores hace que la manifestación de este fenómeno sea compleja e ideográfica. Si bien es cierto que los tamaños de efecto encontrados son de pequeños a moderados, estas sutiles alteraciones cognitivas pueden suponer complicaciones considerables para el paciente en su vida diaria, debido al impacto que las capacidades mentales tienen en el funcionamiento cotidiano.

Por todo ello, se deberá tener en cuenta, además del nivel de deterioro real, la percepción del paciente respecto al deterioro y sus repercusiones en el funcionamiento cotidiano, los recursos personales de los que dispone para afrontarlo, otros factores de vulnerabilidad y las posibilidades terapéuticas de afrontamiento del *chemobrain*.

## **6. Efectos derivados del deterioro cognitivo asociado a la quimioterapia.**

Gracias a la información recabada en diferentes estudios y teniendo en cuenta la aportación realizada por Ahles et al. (2002), cabe sostener la siguiente afirmación: el deterioro cognitivo no ocurre en el vacío sino que afecta a la totalidad del individuo, incluida su actividad cotidiana y adaptación a su entorno circundante. El análisis del posible impacto del tratamiento de quimioterapia a nivel cognitivo nos conduce a plantear las siguientes repercusiones.

### **6.1. Para los pacientes.**

- En casos extremos, el tratamiento con quimioterapia podría precipitar alguna enfermedad neurológica como la demencia. Los oncólogos deberán poner especial cuidado en personas de alto riesgo de padecer demencia, como son los ancianos o personas con antecedentes familiares de trastornos de tipo psiconeurológico.
- Alteración de actividades de la vida cotidiana: el cuidado personal y familiar puede verse afectado, así como el rendimiento laboral y la toma de decisiones, tareas que requieren una correcta actividad cognitiva. De esta forma, los efectos del tratamiento sobre la cognición ponen en peligro el bienestar general y la calidad de vida.
- Participación del paciente en la toma de decisiones: gracias a esta información, la persona afectada estimará los riesgos que está dispuesto a asumir para lograr un determinado efecto antineoplásico, en un momento de su vida y estadio de la enfermedad. Los profesionales por su parte le ayudarán a realizar la estimación del coste-beneficio del tratamiento y en la toma de decisiones siempre que el paciente lo necesite. Un paciente bien informado será consciente de su necesaria implicación en el proceso de curación o cuidado, y dará su consentimiento sobre la terapia, participando activamente en la toma de decisiones con plena responsabilidad, apoyado por psicólogos, oncólogos y otros especialistas si fuera necesario.

## 6.2. Para los profesionales sanitarios.

- Balance médico riesgos-beneficios, eligiendo el tratamiento más eficaz y la dosis más adecuada que comporte el menor perjuicio cognitivo para cada paciente, ofreciendo un adecuado consejo médico.
- Impacto educativo: estos resultados implican la necesidad de formación.
  - o A nivel teórico, mediante planes de formación en disciplinas oncológicas, y divulgación del conocimiento sobre el *chemofog* a la población científica y general a través de congresos y otros medios de comunicación.
  - o A nivel práctico, incidiendo en la importancia de que los profesionales desarrollen habilidades de detección del riesgo de deterioro cognitivo asociado al tratamiento, así como en el entrenamiento en la búsqueda y elaboración de alternativas terapéuticas aplicables en caso necesario.
- Desafío para la industria farmacéutica: desarrollar tratamientos más selectivos, que conserven o incrementen su actividad antineoplásica, y a la vez estudiar fármacos que protejan el rendimiento cognitivo de los pacientes que están siendo o van a ser sometidos a quimioterapia.
- El deterioro cognitivo relacionado con la exposición a la quimioterapia, acarrea una demanda de atención importante y, por consiguiente, una inversión considerable de recursos sanitarios. Para rentabilizar estas intervenciones sería útil ajustar los recursos a la población de riesgo; para ello sería interesante contar con evaluaciones sencillas y breves de las características de mayor vulnerabilidad, como pueden ser la edad, la escolaridad del paciente y los marcadores genéticos (Ahles, Saykin, Noll, Furstenberg, Guerin, Cole et al., 2003). Además, optimizar el uso de los recursos comporta un compromiso con las tareas preventivas y/o rehabilitadoras de los daños causados. Esta tarea parte del análisis de estrategias eficaces (Barton y Loprinzi, 2003), ya sean psicológicas y/o farmacológicas y depende de la posterior implementación de programas de estimulación y rehabilitación neuropsicológica, desarrollados específicamente para la población oncológica diana o de alto riesgo, o bien a través del uso de recursos comunitarios disponibles.
- Incremento de trabajos de investigación en éste área y aumento del rigor metodológico que permitan sostener estas conclusiones con mayor firmeza y precisar la naturaleza y parámetros característicos de este déficit.

## 7. Justificación del trabajo de investigación.

Consecuentemente con la información ofrecida a lo largo de esta introducción teórica, se concluye que existen razones de peso para investigar el fenómeno *chemofog* con regímenes de quimioterapia específicos en diferentes cánceres. El envejecimiento general de la población española, el aumento de la incidencia del cáncer de colon en el anciano y los datos sobre el impacto del tratamiento quimioterapéutico en la cognición, hacen pensar que este grupo poblacional podría estar en alto riesgo de padecer deterioro cognitivo, provocado o precipitado, al menos en parte, por estos tratamientos.

Para analizar esta materia, se recomienda el diseño de estudios longitudinales, pues ofrecen una serie de ventajas importantes, como son:

- Contar con una medida pretratamiento posibilita constatar si el deterioro cognitivo es anterior a la aplicación de quimioterapia o consecuencia de ésta.
- El participante como control de sí mismo.
- Mayor posibilidad de establecer relaciones causales entre variables.

No obstante, estos diseños también tienen que asumir riesgos, como el elevado coste debido al alto número de horas de trabajo requeridas, dificultad de controlar variables contaminadoras (paso del tiempo, pérdida de participantes, efectos de la práctica y el aprendizaje) que no encontramos en el diseño transversal.

La combinación de factores de riesgo de deterioro cognitivo, junto a la escasez de trabajos en esta línea que existe en España, nos mueve a realizar una investigación que pretende conocer si los pacientes de cáncer de colon presentan deterioro cognitivo previo a la aplicación de la quimioterapia, sobre todo porque suelen ser pacientes de edad avanzada (por encima de los 50 años) que pueden ser cognitivamente más vulnerables y, en caso de existir, valorar qué dominios cognitivos están afectados, así como la descripción y valoración de las variables de interés que pueden modular la cognición: sociodemográficas, clínicas, psicopatológicas, ansiedad, depresión, astenia y calidad de vida (objeto del primer análisis del trabajo experimental). Posteriormente, una submuestra de pacientes pasa a formar parte de un estudio longitudinal, éste permite comprobar si el rendimiento cognitivo varía tras la aplicación del tratamiento sistémico, así como analizar la influencia que pueda ejercer este régimen en la astenia, la hemoglobina, la ansiedad, la depresión y la calidad de vida de los pacientes. Así mismo, una tercera evaluación a los seis meses de finalizar la quimioterapia permite valorar la persistencia o transitoriedad de los daños cognitivos.



## **II. TRABAJO DE INVESTIGACIÓN.**

## 1. Aspectos generales.

El presente trabajo evalúa la influencia de esquemas quimioterapéuticos, aplicados frecuentemente en cáncer de colon, en los dominios cognitivos de memoria verbal, función ejecutiva y habilidad psicomotora.

Este trabajo viene precedido por un estudio piloto preparatorio, que valora la idoneidad del procedimiento de evaluación a aplicar, así como la preparación y entrenamiento de las evaluadoras para la correcta administración de los instrumentos y la recogida de datos. Posteriormente, se lleva a cabo un estudio longitudinal que consta de tres medidas. Dada la importante disparidad de participantes entre los tres momentos de evaluación, cada medición abarca objetivos distintos. El análisis de los mismos se expondrá como módulos o estudios con diferentes submuestras y resultados independientes pero interrelacionados. En primer lugar, se desarrollan los resultados de la medida *pretratamiento*, además de describir la situación de partida de los participantes, pretende responder a la siguiente pregunta, ¿los pacientes de cáncer de colon, presentan algún deterioro antes de que se les aplique el tratamiento con quimioterapia?; así, se plantea realizar un análisis descriptivo de las principales características de la muestra seleccionada, y evaluar el rendimiento cognitivo previo a la administración de quimioterapia, comparando valores normativos con el rendimiento en los dominios que previsiblemente se verán más afectados según los datos disponibles (memoria verbal, función ejecutiva y habilidad psicomotora; ver Tabla 8, p.29). Además, se realizan comparaciones y correlaciones para valorar la asociación significativa de importantes variables moduladoras con la cognición (como la edad, escolaridad, género, estado de ánimo, astenia y calidad de vida, entre otras). En segundo lugar, la medida *postratamiento* pretende responder a la pregunta ¿estos participantes con cáncer de colon sufren algún deterioro en sus habilidades cognitivas tras recibir quimioterapia?, de este modo se comprueba si el fármaco provoca cambios en las dimensiones cognitivas ya mencionadas y en las variables moduladoras más importantes. Y, en tercer lugar, la comparación de los resultados anteriores respecto a la medida de *seguimiento* responde a la pregunta ¿en caso de hallar un déficit tras el tratamiento, persiste éste durante el tiempo?, transcurridos seis meses de la finalización de dicha terapia se explora si persisten o no los déficit durante el tiempo. Junto a estos análisis, en cada una de las medidas se compara el rendimiento cognitivo con valores normativos, para comprobar si las puntuaciones obtenidas distan o no de la normalidad.

Para realizar la investigación ha sido necesario diseñar y elaborar un procedimiento de evaluación neuropsicológico adecuado que abarcara los dominios cognitivos posiblemente dañados tras aplicar quimioterapia, así como la evaluación de las principales variables moduladoras de la cognición. Los test seleccionados configuran un plan de evaluación breve, dinámico y fácil de aplicar en pacientes oncológicos, y mitigan el efecto adverso del cansancio característico de baterías neuropsicológicas excesivamente largas. Algunas pruebas se han aplicado en estudios anteriores, esto facilitará su comparación y la replicación en investigaciones venideras. Este conjunto de test cumple condiciones psicométricas óptimas (fiabilidad y validez) y casi en su totalidad son pruebas validadas en España, lo cual garantiza la adecuada interpretación de los datos y la generalización a la población española.

### **1.1. Variables del estudio.**

A continuación se definen las variables características del estudio realizado.

#### **1.1.1. Variables cognitivas evaluadas.**

##### *Memoria verbal:*

Sistema funcional que retiene mentalmente información verbal durante un intervalo temporal variable, se constata mediante el recuerdo de material verbal presentado al evaluado, ya sea de forma inmediata (reproducción de los ítems verbales justamente tras su presentación) como diferida (reproducción de ítems verbales un tiempo después de su presentación, frecuentemente al menos cinco minutos después), así como la capacidad de aprender información verbal. Se evalúa operativamente:

- Número de ítems verbales (palabras o frases) que el evaluado es capaz de reproducir verbalmente de forma inmediata y diferida, con claves y/o sin ellas.
- Nivel de aprendizaje verbal de un listado de palabras presentadas en ensayos sucesivos (sumatorio total del número de palabras recordadas en cada ensayo).

##### *Función Ejecutiva:*

Capacidad de planificar, organizar, ejecutar y supervisar las respuestas. Luria (1966 citado en Parkin, 1999) propone que la función ejecutiva es responsable de programar y regular el comportamiento y verificar si una actividad es apropiada, y Norman y Shallice (citados en Parkin, 1999) consideran que el ejecutivo central consta de un componente automático y un sistema de activación supervisor (SAS) que explica las acciones voluntarias. El SAS se activa ante el peligro, la novedad, la atracción y la

toma de decisiones, facilitando el mantenimiento de objetivos nuevos. Su alteración produce con frecuencia perseveración y distracción. En la función ejecutiva están implicados los lóbulos frontales, que además influyen en la memoria, concebida como forma de solución de problemas, tanto en la codificación como en la recuperación de información. El paso de los años produce de forma natural un deterioro de los lóbulos frontales en los humanos (Parkin, 1999). Además, según Mitchell y Phillips (2007), la función ejecutiva está vinculada con el humor de la persona, de tal manera que estar de humor positivo facilita la flexibilidad cognitiva y mejora el rendimiento del funcionamiento ejecutivo en tareas novedosas o interesantes. Se operativiza así:

- Manejar información de diversas categorías y reaccionar selectivamente a dicha información, esto es, la capacidad de realizar una tarea controlada librándose de la interferencia que produce un proceso automático.
- Secuenciar varias categorías combinándolas en una sola serie.

*Habilidad psicomotora:*

Consiste en la capacidad de ejecutar con velocidad y destreza (firmeza, precisión y adecuación) una instrucción que implica movimiento motor. Se puede operativizar del siguiente modo:

- Copiado de símbolos.
- Velocidad y adecuación de trazado de líneas durante la realización de una tarea determinada.

### **1.1.2. Variables moduladoras evaluadas**

*Variables sociodemográficas:*

- Edad.
- Género.
- Estado civil (soltería, divorcio/separación, matrimonio, pareja de hecho, viudedad).
- Red de apoyo sociofamiliar (hijos/as, personas con las que convive: en soledad, en pareja, con hijos/as, con amistades, en institución).
- Profesión (tareas del hogar, trabajo por cuenta propia, trabajo por cuenta ajena, funcionariado, estudiante, otros) y situación laboral actual (en activo, en paro, incapacidad laboral transitoria o permanente, jubilación, otros).
- Años de estudios/grado de escolaridad (bajo: menos de cinco años de estudios; medio: entre cinco y doce; alto: más de doce años de estudios).

- Dominancia manual: diestra (mano derecha predominante), ambidextra (predominio del uso de ambas manos), zurda (mano izquierda predominante). Desde el punto de vista epidemiológico, algunos autores consideran la dominancia manual zurda correlato de menor organización y especialización hemisférica y se asocia, en poblaciones clínicas, a mayor frecuencia de retraso mental, trastornos del lenguaje, trastornos de aprendizaje y enfermedades autoinmunes (Estévez-González, García y Junqué, 1996).

*Variables clínicas:*

- Estadio de la enfermedad oncológica actual: cáncer de colon estadios II y III (se excluye el estadio I porque normalmente no requiere tratamiento con quimioterapia, y el estadio IV porque supone progresión de la enfermedad por la presencia de metástasis).
- Tratamiento: Cirugía (sigmoidectomía, hemicolectomía derecha o izquierda).  
Quimioterapia adyuvante (FOLFOX-4 o Capecitabina).
- Antecedentes neuropsicológicos:
  - o Historia familiar y, en su caso, grado de parentesco.
- Astenia: debilidad, falta o decaimiento de fuerzas, físicas o psíquicas, caracterizada por apatía, fatiga física o ausencia de iniciativa. Cansancio sin esfuerzo que lo sustente.
- Hemoglobina en sangre: se considera anemia en mujeres cuando la hemoglobina es inferior a 12 g/dl. y por debajo de 13g/dl. en hombres.

*Variables psicológicas.*

- Trastornos psicopatológicos: diagnóstico de trastorno de salud mental (tiempo transcurrido desde el diagnóstico, duración, tratamiento psicológico y/o psiquiátrico, resultado del tratamiento).
- Estados emocionales alterados: ansiedad y depresión.
- Calidad de vida: según la Organización Mundial de la Salud, 1997, la calidad de vida es "la percepción que un individuo tiene de su lugar en la existencia, en el contexto de la cultura y del sistema de valores en los que vive y en relación con sus expectativas, sus normas, sus inquietudes. Se trata de un concepto muy amplio que está influido de modo complejo por la salud física de la persona, su estado psicológico, su nivel de independencia, sus relaciones sociales, así como su relación con los elementos esenciales de su entorno".

### 1.1.3. Variable independiente: Momento de medida.

El momento de medida conlleva la presencia o ausencia de los regímenes de quimioterapia en el organismo, FOLFOX-4 o Capecitabina. El más frecuente de ellos es el FOLFOX-4 que se administra vía intravenosa y combina fluoropirimidinas (5-fluorouracilo) con leucovorina y oxaliplatino. Este último es un fármaco presente en el tratamiento estándar del cáncer de colon, perteneciente a la tercera generación de derivados del platino que, a su vez, pertenecen al grupo de los alquilantes que atacan directamente el ADN de la célula en cualquier momento del ciclo celular. Este compuesto mejora la eficacia de los esquemas precedentes (Vademécum, 2007). La Capecitabina sola se aplica en los casos de intolerancia a otros fármacos, edad avanzada o problemas de salud.

## 1.2. Instrumentos de medida de las variables.

### 1.2.1. Instrumentos de medición de variables cognitivas.

La tabla 9 presenta los test seleccionados para la medición de las variables neuropsicológicas. Tras ella, se describe cada prueba y a modo de fichas técnicas se detallan objetivos, tareas, duración de administración y propiedades psicométricas de cada una; en sucesivas tablas se recogen los valores normativos correspondientes.

**Tabla 9: Variables neuropsicológicas e instrumentos de medida.**

<b>Variables cognitivas</b>	<b>Pruebas de evaluación</b>
Memoria verbal	Memoria de textos (Test Barcelona. Peña-Casanova, 1990). Aprendizaje seriado de palabras (Test Barcelona. Peña-Casanova, 1990).
Función ejecutiva	Stroop, test de colores y palabras (Golden, 1975). <i>Trail Making Test</i> - B (Partington, 1949).
Función psicomotora	Clave de números (Test Barcelona. Peña-Casanova, 1990). <i>Trail Making Test</i> - A (Partington, 1949)

### **Memoria de textos del Test Barcelona (Test Barcelona. Peña-Casanova, 1990).**

Es considerado por su autor como un subtest fundamental en la exploración neuropsicológica a través de la suma de puntuaciones del rendimiento en dos textos que el evaluado ha de memorizar lo mejor posible (nueve y catorce ítems respectivamente). Evalúa la repetición inmediata y la diferida; además, estos dos tipos de evocación cuentan con puntuaciones por indicios (ayuda al recuerdo mediante realización de

preguntas sobre el contenido de cada ítem). El primer texto se tomó de Luria (1975), mientras que el segundo es una adaptación realizada por Peña-Casanova y Pérez-Pamies de un texto de Strub y Black (1977). El test Barcelona propone datos normativos por edad y años de escolaridad (ver Tabla 10). Esta prueba tiene 4 puntuaciones globales (de hasta 23 puntos cada una) resultado de sumar las puntuaciones de los ítems correctos en memoria inmediata y memoria diferida, con o sin indicios respectivamente. Si el participante no recuerda nada en la evocación diferida, el evaluador le penalizará la puntuación final con -1 punto por cada ítem que le recuerde.

**Ficha 1: Memoria de textos.**

Objetivo: evaluar la evocación oral de material verbal presentado con anterioridad.

Tarea: la repetición inmediata de dos historias de diferente complejidad (9 y 14 ítems respectivamente). Implica distintos componentes neuropsicológicos: comprensión verbal, repetición verbal, memorización y evocación. La repetición diferida consiste en evocar las historias cinco minutos después de su presentación, refleja el decaimiento de trazos mnésicos. Ambos tipos de recuerdo, inmediato y diferido, se puntúan sin indicios y con ellos (cuatro puntuaciones totales).

Duración: 10 minutos.

Propiedades psicométricas (Peña-Casanova, 1991):

- FIABILIDAD: conversión por dificultad en la producción de respuesta (0 alta dificultad, 1 baja dificultad). Personas normales: memoria inmediata = 0,769; inmediata con preguntas = 0,797; memoria diferida = 0,813; diferida con preguntas = 0,742.
- VALIDEZ: usado para la exploración neuropsicológica de la memoria verbal.

**Tabla 10: Datos normativos españoles de Memoria de textos (Peña-Casanova, 1991)**

	MEMORIA INMEDIATA							
	EVOCACIÓN				PREGUNTAS			
	< 50 años	50-70 5-12 años educación	50-70 < 5 años educación	> 70 años	< 50 años	50-70 5-12 años educación	50-70 < 5 años educación	> 70 años
Media	16,88	15,07	12,57	12,40	19,18	16,97	15,14	13,50
Desv. típica	3,33	3,74	2,71	5,46	2,63	3,28	3,37	3,00
Asimetría	-0,71	0,25	-1,39	-0,35	-0,19	0,16	-1,17	-2,00
DE asimetría	0,55	0,43	0,60	0,91	0,55	0,43	0,60	1,01
Mínimo	10	9	6	5	14	12	8	0,90
Máximo	22	22	16	19	23	23	19	15
n	17	29	14	5	17	29	14	14

	MEMORIA DIFERIDA							
	EVOCACIÓN				PREGUNTAS			
	< 50 años	50-70 5-12 años educación	50-70 < 5 años educación	> 70 años	< 50 años	50-70 5-12 años educación	50-70 < 5 años educación	> 70 años
Media	17,65	14,36	12,00	12,60	19,63	16,71	15,00	13,50
Desv. típica	3,26	3,80	3,53	6,77	2,39	3,49	4,13	3,79
Asimetría	-1,08	0,18	-1,77	-1,17	-0,83	0,07	-1,07	-1,66
DE asimetría	0,55	0,44	0,60	0,91	0,56	0,44	0,60	1,01
Mínimo	10	5	2	2	14	9	5	8
Máximo	22	22	16	19	23	23	21	16
<i>n</i>	17	28	14	5	16	28	14	4

### Aprendizaje seriado de palabras (Test Barcelona. Peña-Casanova, 1990).

Esta prueba también fue utilizada por Luria en varios trabajos. Permite evaluar la estrategia de aprendizaje empleada, objetivada mediante una curva de aprendizaje, la de memorización y la reacción ante errores. Es una prueba de memorización de material verbal, que consta de 10 palabras presentadas oralmente. La lista se presenta sucesivamente y se solicita su repetición completa en cada ocasión, aunque no necesariamente en el mismo orden. La puntuación es la suma de todas las palabras recordadas.

### Ficha 2: Aprendizaje seriado de palabras.

Objetivo: valorar la capacidad de aprendizaje de un listado de palabras; incluye memoria de trabajo audio-verbal.

Tarea: en cada ensayo se presenta oralmente una lista de 10 palabras (ítems verbales auditivos); el evaluado repite los ítems que recuerda y se le vuelve a presentar la misma lista sucesivamente, solicitando la evocación de los ítems que logra memorizar cada vez. La prueba finaliza cuando recuerda todas las palabras presentadas dos veces seguidas o hasta completar 10 ensayos de aprendizaje.

Duración: 10 minutos.

Propiedades psicométricas (Peña-Casanova, 1991):

- FIABILIDAD: conversión por dificultad en la producción de respuesta (0 alta dificultad, 1 baja dificultad). Personas normales: 0,713.
- VALIDEZ: evalúa procesos y estrategias de memorización verbal.

**Tabla 11: Datos normativos españoles de Aprendizaje seriado de palabras (Peña-Casanova, 1991).**

	APRENDIZAJE SERIADO DE PALABRAS				
	< 50 años	50-70 > 12 años educación	50-70 5-12 años educación	50-70 < 5 años educación	> 70 años
Media	84,89	83,45	82,14	75,77	68,11
Desv. típica	8,70	16,93	9,50	7,08	15,78
Asimetría	-0,28	-2,01	-0,26	0,08	0,03
DE asimetría	0,54	0,66	0,37	0,49	0,54
Mínimo	69	40	59	59	43
Máximo	96	95	99	93	94
<i>n</i>	18	11	42	22	18

**Stroop, test de colores y palabras (Golden, 1975, adaptación española de TEA ediciones, 2005).**

A partir de las investigaciones de Cattell (1886), se observó que la denominación de colores era más lenta que la lectura de nombres de colores, siempre que el adulto supiera leer fluidamente. Basado en ello, Stroop, en 1935, formuló la tarea de interferencia, también conocida como efecto Stroop. Según datos aportados por Bausela y Santos (2006), existen más de 700 artículos publicados en relación a este instrumento. Estos autores explican este efecto, que está basado en dos tipos de procesos: por una parte, los procesos automáticos que llegan a ser estereotipados mediante su aprendizaje sucesivo, así reducen los recursos atencionales necesarios para llevar a cabo la tarea, no son conscientes, y su eficacia y precisión es alta, por otra parte, los procesos controlados, que requieren una gran cantidad de atención por parte de la persona, mejoran con la práctica y permiten una buena adaptación en situaciones novedosas ya que son conscientes. En el efecto Stroop, un proceso automático (lectura) interfiere con otro controlado (nombramiento de colores) ya que la persona ha de inhibir su impulso a leer la palabra de manera estereotipada para nombrar el color con el que está escrita. A la incongruencia entre estos procesos también se le conoce como *imprinting negativo*. Es por ello, que se considera una tarea ideal para detectar disfunciones cerebrales que afectan a la atención selectiva, a la dividida y a la distracción general. Existen dos procedimientos para realizar la tarea, hay personas capaces de vencer la interferencia suprimiendo de manera voluntaria la lectura de las palabras, mientras otras necesitan procesar primero la palabra para denominar el color posteriormente. Finalmente, hay quien tiene ambos procesos confundidos, generando elevados niveles de interferencia.

Estos dos autores (Bausela y Santos) también explican el sustrato biológico de la tarea: el cíngulo anterior está activo en tareas que requieren concentración o pensamiento y su actividad se reduce en tareas más rutinarias. Además, éste se relaciona con en el hemisferio izquierdo, que en caso de ser dañado está relacionado con la asociación de palabras, puede producir alteraciones de la lectura y de la capacidad de nombrar un color, se asocia también con zonas superiores relacionadas con el procesamiento visoespacial. Los daños en el hemisferio derecho podrían provocar problemas en reconocer y clasificar los colores. En dicho artículo, según Posner, las conexiones de este circuito constituyen las funciones del ejecutivo central en la memoria de trabajo. El test se ha aplicado a distintas poblaciones (personas con esquizofrenia, depresión, cáncer). Se han desarrollado y adaptado diferentes versiones como por ejemplo para conocer la inhibición de estímulos aversivos (stroop emocional).

El estudio de Becerra, Restrepo y Herrero (2006), ofrece un dato revelador: las personas con trastorno craneoencefálico leve (TCEL) solían tener problemas cognitivos y alteraciones emocionales frente a las personas sanas, evaluados con el test Stroop y el BDI-II respectivamente; pero no encontraron una relación significativa entre ambos déficit (excepto en la condición color-palabra en los pacientes de TCEL, donde podría existir algún tipo de relación).

Según Zysset, Schroeter, Neumann y von Cramon (2007), la tarea que sustenta esta prueba resulta una buena medida del lóbulo frontal y de los procesos inhibitorios, por lo que puede usarse como herramienta útil para verificar la función ejecutiva típica y anómala. Siendo relevante el córtex frontal medial y lateral en la interferencia. Una mayor edad propicia la lentitud en la tarea pero no existen efectos de interferencia desproporcionados. En personas mayores se observan incrementos en la actividad en el cruce frontal inferior y en el área motora, y adicionalmente en el giro frontal inferior y lingual, indicando estrategias compensatorias mediante respuestas hemodinámicas incrementadas.

Por todo ello, el Stroop, test de colores y palabras, es utilizado para la detección de problemas neurológicos y cerebrales y como medida de la interferencia, siendo de gran utilidad para identificar el grado de flexibilidad cognitiva, adaptación al estrés cognitivo y creatividad. Aunque la capacidad de resistirse a la interferencia es finita, las personas con una capacidad alta pueden ser más estables bajo condiciones de estrés.

En esta investigación se aplica la versión de Golden (1975) que consta de tres páginas en una matriz de 5 por 20 ítems; la puntuación es el número de elementos

realizados correctamente en 45 segundos; la primera implica la lectura de palabras, considerada como proceso automático; la segunda exige la denominación de colores, tarea que requiere mayor control voluntario; 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.

En este trabajo se incorpora, además, la nueva estrategia propuesta por Chafetz y Matthews (2004), que pretende realizar un análisis estadístico de la interferencia basado en el concepto de supresión (inhibir la tarea de lectura frente al nombramiento del color con el que está impresa la palabra), frente al análisis aditivo tradicional (tiempo en leer la palabra sumado al tiempo correspondiente a nombrar el color con el que está escrita). Es por ello que se presentarán diferentes resultados pertenecientes a las diferentes puntuaciones halladas con el método tradicional y el nuevo.

Exponen como los daños en el hemisferio izquierdo y daños difusos perjudicarían todas las puntuaciones (C: color, P: palabra, CP: color-palabra). Los daños frontales perjudicarían el rendimiento en CP. Mientras que las lesiones en el hemisferio derecho se relacionarían sobre todo por una baja puntuación en C y CP.

Estos autores destacan las puntuaciones ipsativas, desestimadas en otras investigaciones, les otorgan gran importancia puesto que un evaluado puede empeorar significativamente su rendimiento y sin embargo permanecer dentro de valores normales en las puntuaciones estándar. Sería un error que este tipo de puntuación no se utilice para el diagnóstico.

Mediante el principio de adición, la predicción de CP sería  $CP' = (P \times C) / (P+C)$ .

Mediante el principio de inhibición o supresión, se tiene en cuenta el número máximo de palabras que un individuo podría leer (para ello sumaron T80, el máximo, más T20, el mínimo = 216), o lo que es lo mismo 5 desviaciones estándar por encima de la media (180 palabras). La predicción de CP sería  $CP' = (((216-P) \times C) / ((216-P) + C))$  en 45 segundos. La supresión sería el máximo valor calculado con el baremo americano (216) menos las palabras actuales. Una persona con alta puntuación en P tendría una baja supresión.

Si  $CP' - CP = 0$  entonces  $T = 50$ , la puntuación predicha en la habilidad de suprimir la lectura de las palabras a favor de nombrar los colores es igual a la ejecutada.

Si  $CP' - CP > 0$  puntuación mejor a la predicha.

Si  $CP' - CP < 0$  puntuación peor a la predicha.

Con este nuevo sistema, la persona con alto automatismo en la lectura tendría más dificultad en reprimir esta tarea. Cuando P se corresponde con  $T = 50$ , tanto el nuevo modelo de corrección como el clásico parecen un espejo, pero la relación no es tan simple. Se ha hallado una correlación entre P y C en diferentes muestras y según la edad, quizá por un aspecto común como podría ser el factor g de inteligencia. Cuando se tiene en cuenta esta correlación, aparece una relación más compleja entre el viejo y el nuevo modelo con importantes implicaciones neuropsicológicas y cognitivas:

- En el modelo tradicional, la menor puntuación en P y C, se corresponde con una reducción lineal de CP.
- En el nuevo modelo aparecen curvas parabólicas que crecen al final, cuando la P se acerca a 216:
  - o Cuando P es elevada, la relación con C importa poco, lo importante es la capacidad para inhibir la lectura de las palabras.
  - o Cuando P es baja, la relación con C importa mucho más. a menor puntuación en C, se predice menor puntuación CP, mayor interferencia.

La fórmula propuesta por Chafetz y Matthews para predecir la interferencia, en reiteradas muestras, y en relación a la predicción del desarrollo y lateralización de daños cerebrales se corresponde con los resultados obtenidos, mientras que el modelo de corrección clásico ofrece más bien una relación azarosa. En los pacientes neuropsicológicos el nuevo modelo muestra una puntuación más baja, el viejo modelo una puntuación alrededor de la media sin mostrar el verdadero déficit.

Una alta puntuación en C tiene un alto valor predictivo de CP en ambos modelos, pero recordemos que el nuevo se basa en el concepto de supresión y no en el de adición. La puntuación ipsativa se convierte en una buena herramienta para analizar cada caso. No obstante los propios autores alertan de que su investigación tampoco está exenta de limitaciones (como muestra psicopatológica pequeña).

### **Ficha 3: Stroop, test de colores y palabras.**

Objetivo: evaluar la habilidad de atención dividida y de resistencia a la interferencia.

Tarea: tiene tres láminas que se presentan siempre en el mismo orden y consisten en:

Palabra (P) = lectura de nombres de colores escritos en tinta negra (ej. **ROJO**).

Color (C) = denominación del color de impresión de equis agrupadas (ej. **XXXX**).

Color-Palabra (CP) = denominación del color de impresión de los nombres de los colores obviando el contenido verbal, cuando nunca es congruente el contenido verbal

con el color de la impresión (ej. **ROJO**).

La puntuación del factor Interferencia resultará de aplicar la fórmula pertinente.

Duración: 5 minutos.

Propiedades psicométricas: Golden (1975 citado en TEA Ediciones, 2005):

- **FIABILIDAD**: test-retest muy consistente. P: 0,86; C: 0,82; CP: 0,73 en aplicación individual. Fiabilidad del factor interferencia: 0,70.
- **VALIDEZ**: un análisis factorial muestra cómo las puntuaciones en factor interferencia,  $CP - CP'$  ( $CP'$  es el resultado de multiplicar  $C \times P$  y dividirlo por  $C + P$ ) y  $CP - C$ , son medidas de interferencia “pura”, no explicado por ningún otro factor.

**Tabla 12. Datos normativos españoles.**

**Stroop, test de palabras y colores (TEA Ediciones, 2005).**

	n	P		C		CP		Interferencia	
		Med.	D.t.	Med.	D.t.	Med.	D.t.	Med.	D.t.
Población general	254	118	18	77	14	49	10	2,70	8,53
16-44 años	160	119	20	79	14	50	11	2,71	9,05
45-64 años	49	113	14	71	13	43	9	1,73	7,25
≥ 65 años	12	96	20	54	13	34	9	8,67	7,04

Las medias corregidas por la edad en las puntuaciones (P, C, CP) de adultos entre 45 y 64 años se acercan mucho a las de la población general, no siendo así para el grupo de adultos mayores. Las puntuaciones directas deben transformarse con las siguientes fórmulas para obtener la puntuación corregida por edad:

Para adultos entre 45 y 64 años.

P corregida por la edad =  $P + 8$ .

C corregida por la edad =  $C + 4$ .

CP corregida por la edad =  $CP + 5$ .

Para adultos entre 65 y 80 años.

P corregida por la edad =  $P + 14$ .

C corregida por la edad =  $C + 11$ .

CP corregida por la edad =  $CP + 15$ .

La puntuación del factor interferencia no se corrige por la edad, sino que se calcula siempre a partir de las puntuaciones en P, C y CP corregidas por la edad. Una vez realizadas estas transformaciones, se puede usar la tabla 13 para determinar la puntuación T, según baremo americano. Esta tabla refleja las puntuaciones directas para adultos jóvenes (de 16 a 44 años).

**Tabla 13: Puntuaciones T para los datos del test Stroop (TEA Ediciones, 2005).**

Puntuación T	Palabra	Color	Color-Palabra	Interferencia
80	168	125	75	30
78	164	122	73	28
76	160	119	71	26
74	156	116	69	24
72	152	113	67	22
70	148	110	65	20
68	144	107	63	18
66	140	104	61	16
64	136	101	59	14
62	132	98	57	12
60	128	95	55	10
58	124	92	53	8
56	120	89	51	6
54	116	86	49	4
52	112	83	47	2
50	108	80	45	0
48	104	77	43	-2
46	100	74	41	-4
44	96	71	39	-6
42	92	68	37	-8
40	88	65	35	-10
38	84	62	33	-12
36	80	59	31	-14
34	76	56	29	-16
32	72	53	27	-18
30	68	50	25	-20
28	64	47	23	-22
26	60	44	21	-24
24	56	41	19	-26
22	52	38	17	-28
20	48	35	15	-30

**Prueba de símbolo-dígito (Test Barcelona. Peña-Casanova, 1990).**

Clave de números o Símbolo-dígito es una prueba que sigue el modelo del WAIS. Es de alto interés porque el rendimiento está muy deteriorado en caso de lesión cerebral. La presentación de la tarea consiste en mostrar al evaluado una fila de casillas, en cuya parte superior tienen un número, del uno al nueve, y en la parte inferior una figura diferente para cada número. A continuación, se hace notar que bajo varias filas de números desordenados no aparece figura alguna y por tanto el evaluado debe copiar en la casilla la figura que corresponde a cada número.

**Ficha 4: Prueba símbolo-dígito.**

Objetivo: se considera una prueba eminentemente de atención, rastreo visual, concentración y velocidad psicomotora.

Tarea: conversión de ítems numéricos en respuestas gráficas de diseños geométricos sin significado. Se presenta al evaluado una hoja de respuesta dividida en casillas. El estímulo es una secuencia de números del 1 al 9; a cada número le corresponde una figura geométrica sin significado; siguiendo este modelo, dibujará en las casillas la figura que le corresponde a cada número presentado al azar lo más rápidamente posible durante 60 segundos. Cuenta con 8 ítems de prueba.

Duración: 3 minutos.

Propiedades psicométricas: Smith (1995 citado en Peña-Casanova, Gramunt, y Gich, 2004):

- FIABILIDAD: test-retest: 0,8.
- VALIDEZ: concurrente respecto al WAIS:  $r = 0,90$ ;  $r^2 = 82,1$ .

**Tabla 14: Datos normativos españoles de Prueba símbolo-dígito (Peña-Casanova, 1991).**

	SÍMBOLO-DÍGITO				
	< 50 años	50-70 > 12 años educación	50-70 5-12 años educación	50-70 < 5 años educación	> 70 años
Media	38,53	39,62	24,26	13,23	22,93
Desv. típica	11,20	17,71	9,75	6,96	12,59
Asimetría	-1,68	0,38	1,10	1,66	0,38
DE asimetría	0,55	0,62	0,40	0,49	0,58
Mínimo	11	10	14	6	7
Máximo	50	77	47	32	46
n	17	13	35	22	15

***Trail Making Test (Partington, 1949, tomado de Poon, 2004).***

Las series de números de Taylor son la forma original de este test, que consiste en conectar series de números mediante líneas. Tras su revisión, Partington lo llamó Test de Atención Distribuida. En 1994 este test pasó a formar parte del Test Individual de Habilidades Generales del Ejército, adoptando en ese momento su nombre actual: *Trail Making Test* (TMT). Actualmente forma parte de la batería de test Halstead-Reitan. En castellano puede encontrarse con los nombres de Trazos o Test del Trazo.

Puede ser un buen referente de la capacidad de concentración. Evalúa atención, velocidad perceptivo-motora y facilidad para el cambio en los rastros conceptuales (León-Carrión, 1995). Consta de dos subpruebas: la forma A (TMT-A) y la forma B (TMT-B). Esta segunda parte, más compleja, es un buen indicador de deterioro cerebral (sobre todo de la afectación del lóbulo frontal, implicado en modificar y ejecutar un plan de acción). 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.

**Ficha 5: *Trail Making Test*.**

Objetivo: evalúa atención visual sostenida (concentración en la tarea), secuenciación, flexibilidad mental, rastreo visual y habilidad grafomotora. Es un buen predictor de la habilidad mental general.

Tareas: Se realizan tareas de ensayo previas a ambas partes.

TMT-A: conectar 25 números en orden, empezando en el uno y terminando en el 25, insertos en círculos y distribuidos al azar en una hoja de papel. La conexión se realiza mediante el dibujo de líneas, uniendo los círculos en el menor tiempo posible.

TMT-B: conexión de números y letras de forma alternante mediante líneas, ambas series en orden. Esta tarea requiere más procesamiento de información y atención, y es más prolongada. Puede provocar frustración, que podría influir en otros test posteriores incluidos en la evaluación, si los hubiere.

Duración: 5-10 minutos.

Propiedades psicométricas (Peña-Casanova et al., 2004):

- FIABILIDAD: según datos de Snow et al. (1988 citado en Peña-Casanova et al., 2004), test-retest al año de 0,64 para la parte A; y 0,72 para la parte B

- VALIDEZ: según datos de Reitan (1958 citado en Peña-Casanova, 2004) la forma B está estrechamente asociada a inteligencia visual no verbal y diferencia entre pacientes con daño cerebral y personas sin daño. La forma A mide rastreo visual, secuenciación numérica y velocidad visomotora.

Diferentes trabajos han ofrecido una serie de valores normativos ajustados a determinadas características poblacionales para una mejor interpretación del TMT, a continuación se mencionan algunos de estos trabajos:

El trabajo de Tombaugh de 2004, expone un análisis de una muestra amplia de 911 voluntarios procedentes de tres estudios independientes que evalúa la relación entre la edad y la retención visual y verbal; la muestra está estratificada por once grupos de edad y dos grupos según los años de estudios que presenta el paciente. Ofrece 18 grupos normativos, entre el rango de edad comprendido entre los 18 y 54 años realiza agrupaciones cada 10 años y no establece diferencias en rendimiento según los años de escolarización; si bien, a partir de los 55 años los normativos se agrupan de cinco en cinco años y diferenciando si poseen más o menos de 12 años de estudios.

Ashendorf, Jefferson, O'Connor, Chaisson, Green y Stern (2008), se centran en estudiar a 526 mayores de 55 años según rendimiento cognitivo (269 normales, 200 con deterioro medio y 57 con Alzheimer) y los años de escolarización (más o menos de 16), así como en establecer datos normativos para el número de errores cometidos en la prueba. Este estudio se orienta a facilitar la tarea de los neuropsicólogos que han de diagnosticar y diferenciar el rendimiento óptimo, el deterioro medio o enfermedad de Alzheimer. Desde nuestro punto de vista, estos datos normativos son muy interesantes. En el caso de la actual investigación, se desestimó su empleo por no abarcar todos los grupos de edad presentes en la muestra de pacientes evaluados.

Wahlin, Bäckman, Wahlin y Winblad (1996), se centran en una población de 94 personas mayores sanas, de entre 76 y 93 años. Lo interesante de su estudio es que revela que la precisión no queda mermada con el paso de los años. No obstante, el mayor tiempo empleado para cumplimentar la prueba sí está relacionado con la edad, pudiendo reflejar el influjo de factores tanto cognitivos como perceptuales, sobre todo atencionales, de velocidad perceptiva y habilidad visoespacial.

A continuación presentamos diferentes tablas que contienen datos normativos del TMT, siendo empleados en el presente estudio los expuestos en las tablas 16 y 17.

**Tabla 15. Datos normativos españoles del *Trail Making Test*.  
(Peña-Casanova et al., 2004; adaptado de Henao, 2000).**

TMT	Media	Desv. típica	Límites
A	59	24,1	25-138
B	135	70,4	49-354

**Tabla 16. *Trail Making Test*: segundos empleados para completar las subpruebas según grupos de edad (Poon, 2004).**

	EDAD									
	20-39		40-49		50-59		60-69		70-79	
	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B
90	21	45	22	49	25	55	29	64	38	79
75	26	55	28	57	29	75	35	89	54	132
50	32	69	34	78	38	98	48	119	80	196
25	42	94	45	100	49	135	67	172	105	292
10	50	129	59	151	67	177	104	282	168	450

**Tabla 17: Normativos *Trail Making Test* (Tombaugh, 2004).**

Grupo de edad y años de ecuación.	TMT-A (media en segundos)	TMT-B (media en segundos)
18-24	22,9	48,9
25-34	24,4	50,6
35-44	28,5	58,4
45-54	31,7	63,7
55-59 y 0-12 años de estudios	35,1	78,8
55-59 y más 12 años de estudios	31,7	68,7
60-64 y 0-12 años de estudios	33,2	74,5
60-64 y más 12 años de estudios	31,3	64,5
65-69 y 0-12 años de estudios	39,1	91,3
65-69 y más 12 años de estudios	33,8	67,1
70-74 y 0-12 años de estudios	42,4	109,9
70-74 y más 12 años de estudios	40,1	86,2
75-79 y 0-12 años de estudios	50,8	130,6
75-79 y más 12 años de estudios	41,7	100,6

### 1.2.2. Instrumentos de medición de variables moduladoras.

La siguiente tabla presenta los test seleccionados para la medición de las variables moduladoras del funcionamiento cognitivo (ver Tabla 18). A continuación, como en el apartado anterior, se describirá cada instrumento de medida, sus objetivos, el procedimiento de administración, la duración estimada de aplicación y las propiedades psicométricas que lo caracterizan.

**Tabla 18: Variables moduladoras de la función cognitiva e instrumentos de medida.**

V. MODULADORA	INSTRUMENTO DE MEDIDA
VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS	Entrevista estructurada de elaboración propia.
Datos médicos	Entrevista estructurada de elaboración propia e Historia clínica.
Trastornos de salud mental	Entrevista estructurada de elaboración propia e Historia clínica.
Calidad de vida: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Status de salud global</li> <li>- Función física</li> <li>- Función rol</li> <li>- Función emocional</li> <li>- Función cognitiva</li> <li>- Función social</li> <li>- Escalas sintomáticas:               <ul style="list-style-type: none"> <li>Astenia</li> <li>Náuseas</li> <li>Dolor</li> </ul> </li> <li>- Síntomas específicos:               <ul style="list-style-type: none"> <li>Disnea</li> <li>Insomnio</li> <li>Apetito</li> <li>Estreñimiento</li> <li>Diarrea</li> <li>Economía</li> </ul> </li> </ul>	Escala QLQ-C30 de EORTC (1993). Versión española, de Arraras, Illarramendi y Valerdi (1996).
Ansiedad	Escala de Ansiedad-Depresión Hospitalaria (HAD). (Zigmond y Snaith, 1983). Versión española, adaptación de Caro e Ibáñez (1992).
Depresión	Escala de Ansiedad-Depresión Hospitalaria (HAD). (Zigmond y Snaith, 1983). Versión española, adaptación de Caro e Ibáñez (1992).
Astenia	Breve Inventario de Fatiga. Universidad de Texas MD. Anderson Cancer Center. (Mendoza, Wang, Cleeland, Morrissey, Johnson, Wendt et al. 1999). Versión española en Ordóñez, Feijoo, González Barón, (2006).

### **Entrevista estructurada e Historia Clínica.**

La técnica de evaluación de entrevista es apropiada para la recogida de datos descriptivos. Al ser de respuesta estructurada facilita su registro y el análisis de las características de la muestra. Por su sistematización es un procedimiento adecuado para recoger datos sociodemográficos, médicos y psicológicos en un contexto de investigación. En el screening de problemas físicos y problemas psicosociales se permite al evaluado expresar la intensidad del problema con una escala de uno a diez. Los datos solicitados son obtenidos de dos fuentes de información, el propio paciente y su historia clínica. La entrevista utilizada es de elaboración propia para adecuarla a las variables de interés y a los objetivos de la investigación.

### **Ficha 6: Entrevista estructurada e Historia Clínica.**

#### Objetivos:

- Recogida de los aspectos sociodemográficos del paciente:  
Edad. Género. Estado civil. Dominancia manual. Red de apoyo sociofamiliar (personas con las que convive, hijos). Profesión y situación laboral actual. Nivel de estudios/años de escolaridad.
- Recogida de datos clínicos:  
Estadio del cáncer de colon. Tratamiento: tipo de cirugía realizada, quimioterapia prescrita. Nivel de hemoglobina en sangre. Problemas relacionados con la enfermedad y/o los tratamientos y valoración cuantitativa de los mismos. Otra información de interés: otros diagnósticos y tratamientos de cáncer; enfermedades crónicas. Antecedentes neuropsicológicos: historia familiar.
- Recogida de datos del historial psiquiátrico y psicológico:  
Diagnóstico de salud mental, tiempo desde el diagnóstico, tratamientos, duración de los mismos, motivo de finalización de la intervención. Listado y valoración cuantitativa de problemas psicosociales actuales.

Tarea: el evaluador hace las preguntas, plantea las opciones de respuesta existentes y registra en el formulario la respuesta dada por el paciente. En el listado de problemas médicos y psicosociales se solicita una valoración de la intensidad en caso afirmativo (de 1, mínimo, a 10, máximo).

Duración: 15 minutos.

**EORTC QLQ-C30. (Fayers et al., 1993; adaptación española de Arrarás, Illarramendi y Valerdi, 1995).**

En los últimos años ha aumentado el interés por medir la calidad de vida de los pacientes oncológicos. En 1993, la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer (EORTC) incluyó una Unidad de Calidad de Vida en su oficina central, por la necesidad de valorar y mejorar este aspecto fundamental del ser humano. La EORTC cuenta con el QLQ-C30, cuestionario específicamente desarrollado para la medición de la calidad de vida en pacientes de cáncer. Consta de 30 ítems y evalúa la calidad de vida mediante una escala de calidad de vida global, cinco áreas funcionales con las escalas siguientes: funcionamiento físico, rol, emocional, social y cognitivo. Esta última escala valora la percepción subjetiva que el paciente tiene de su rendimiento cognitivo (una puntuación baja indica quejas sobre memoria y concentración). Cuenta con tres escalas sintomáticas (astenia, dolor y náusea/vómitos) y valora síntomas que incluyen disnea, pérdida de apetito, insomnio, estreñimiento y diarrea, junto al impacto económico del cáncer y los tratamientos. Las puntuaciones obtenidas por los pacientes se interpretan de manera que a una mayor puntuación en las escalas funcionales y en la global, le corresponde una mejor calidad de vida, y cuanto mayor sea la puntuación en la escala de síntomas y en los síntomas específicos, peor será la calidad de vida. Además, se toma como referencia el baremo europeo de pacientes de cáncer de colon local.

**Ficha 7: EORTC QLQ-C30.**

Objetivo: recoge los aspectos valorativos de diferentes áreas de la calidad de vida informados por el paciente. Las áreas medidas por el EORTC QLQ-C30 son:

- Status de salud global.
- Escalas funcionales: física, rol, emocional, cognitiva y social.
- Escalas sintomáticas: astenia, náusea, dolor.
- Síntomas específicos: disnea, insomnio, apetito, estreñimiento, diarrea e impacto económico.

Tarea: el entrevistado lee cada ítem del cuestionario y elige la respuesta, que sigue un formato tipo Likert. El paciente señala el número del uno al cuatro que mejor se aplica a su caso durante la semana pasada (1: En absoluto; 2: Un poco; 3: Bastante; 4: Mucho), los dos últimos ítems utilizan una escala graduada del uno al siete (donde 1: Pésima; y 7: Excelente). Las puntuaciones tienen un rango de 0 a 100.

Duración: 10 minutos.

Propiedades psicométricas (Agra, Badía y Gil, 1998):

**FIABILIDAD:** coeficiente de fiabilidad alfa de Cronbach de 0,52 a 0,89; test-retest 0,70 a 0,85.

**VALIDEZ:** mide calidad de vida global, 5 escalas funcionales y síntomas físicos. (de constructo). Relaciona la puntuación con el estadio tumoral y encuentra una relación entre un peor estadio y una peor calidad de vida (de criterio).

### **Escala de Ansiedad-Depresión Hospitalaria (Zigmond y Snaith, 1983, adaptación española de Caro e Ibáñez, 1992).**

Esta escala fue construida por Zigmond y Snaith en 1983 para aplicarla en el ámbito hospitalario, ya que ciertas conductas (falta de apetito, apatía, problemas de sueño) son propias de algunas enfermedades (cáncer, artritis, otras) y no deben atribuirse al estado del ánimo. Fue validada por Tejero, Gumerá, Farré y Peri en 1986. Es muy útil para evaluar el efecto de la enfermedad en el estado emocional. Se aplica preferentemente en contexto hospitalario (no psiquiátrico), aunque su uso se está extendiendo a otros ámbitos. Consta de dos subescalas, una de ansiedad (ítems impares) y otra de depresión (ítems pares), cuyas puntuaciones se obtienen sumando los ítems correspondientes (rango 0-3). El estado de ánimo se considera normal si se puntúa de 0 a 7, dudoso de 8 a 10 y problema clínico si puntúa 11 o más.

### **Ficha 8: Escala de Ansiedad-Depresión Hospitalaria (HAD).**

Objetivo: medición del nivel de ansiedad y depresión del paciente.

Tarea: cuestionario autoaplicado de 14 ítems con cuatro opciones de respuesta, dividido en dos subescalas de 7 ítems (ansiedad y depresión). Los ítems de ansiedad están seleccionados a partir del análisis y revisión de la escala de ansiedad de Hamilton, evitando la inclusión de síntomas físicos que puedan ser confundidos por parte del paciente con la sintomatología propia de su enfermedad física. Los ítems de depresión se centran en la anhedonia (pérdida de placer).

Duración: 3-5 minutos.

Propiedades psicométricas: según Tejero et al. (1986 citado en Comeche, Díaz y Vallejo, 1995):

**FIABILIDAD:** coeficiente alfa de 0,81 para ansiedad y 0,82 para depresión.

**VALIDEZ:** la subescala de ansiedad correlaciona con el STAI estado (0,71), mientras que la subescala de depresión correlaciona con el BDI (0,74).

**Breve Inventario de Fatiga (Mendoza, Wang, Cleeland, Morrissey, Johnson, Wendt et al., 1999).**

Para elaborar este cuestionario, sus autores se basaron en el *Brief Pain Inventory* (BPI), que se usa frecuentemente para medir la severidad y el impacto del dolor en pacientes oncológicos. El BPI es de sencilla administración y de comprensión fácil para pacientes con menor escolaridad. De modo similar, el Breve Inventario de Fatiga mide la severidad de la astenia y el impacto de ésta en el funcionamiento diario en las últimas 24 horas. Se suele aplicar en pacientes con astenia debida a enfermedad oncológica y/o a su tratamiento, y aunque estos autores indican que los puntos de corte aún deberán ser revisados, su puntuación se puede interpretar como sigue:

- Baja: puntuaciones entre 1-4.
- Media: puntuaciones entre 5-6.
- Severa: puntuaciones entre 7-10.

**Ficha 9: Breve Inventario de Fatiga (BIF).**

Objetivo: evalúa la astenia en pacientes oncológicos.

Tarea: empleado como entrevista o autoinforme, se solicita respuesta a 10 cuestiones: los 4 primeros ítems se refieren a astenia general y los restantes a la interferencia que ésta produce en diferentes áreas de la vida cotidiana (actividad general, estado de ánimo, capacidad para caminar, trabajo normal, relaciones sociales y capacidad de disfrutar de la vida). Las puntuaciones oscilan entre 0, mínima, y 10, máxima astenia o interferencia con aspectos de la vida diaria.

Duración: 3-5 minutos.

Propiedades psicométricas (Mendoza et al., 1999):

FIABILIDAD: coeficiente alfa de Cronbach entre 0,95 y 0,96.

VALIDEZ: un único factor correlacionó con los 9 ítems (rango 0,81 a 0,92) (de constructo). El BIF correlaciona con subescalas de astenia del *Functional Assessment of Cancer Therapy* (FACT-F) ( $r = -0,88$ ;  $p < 0,001$ ) y del *Profile of Mood Status* (POMS-Fatigue y POMS-Vigor) ( $r = 0,84$ ;  $p < 0,001$ ) (concurrente).

### 1.2.3. Protocolo de evaluación.

Los test y pruebas seleccionadas se aplicarán en la medida pretratamiento en el orden que se detalla a continuación; aunque la medida postratamiento y la de seguimiento conservan el orden de las pruebas, en esta segunda y tercera evaluación la entrevista estructurada no se vuelve a administrar (ver Tabla 19):

Procedimiento de evaluación, pruebas definitivas:

- Entrevista estructurada.
- QLQ-C30.
- HAD.
- Breve Inventario de Fatiga.
- Memoria de textos: recuerdo inmediato libre y con indicios.
- Stroop, test de colores y palabras.
- Memoria de textos: recuerdo diferido libre y con indicios.
- Clave de números.
- Aprendizaje seriado de palabras.
- Trazos A y B.

**Tabla 19: Protocolo de instrumentos en diferentes momentos de medida.**

	1º: Análisis sanguíneo.	2º: Entrevista estructurada.	3º: Test neuropsicológicos y de autoinforme.	Duración media estimada.
Evaluación Pretratamiento	Sí	Sí	Sí	60 minutos
Evaluación Postratamiento	Sí	No	Sí	45 minutos
Evaluación Seguimiento	Sí	No	Sí	45 minutos

La elección por criterios psicométricos relevantes, la alta frecuencia de uso en estudios similares, junto a su aplicación breve y dinámica, hacen que este conjunto de pruebas sea adecuado para su aplicación en este tipo de investigación, concretamente en personas que padecen enfermedad oncológica.

## **2. Estudio piloto preparatorio del procedimiento de valoración neuropsicológica.**

### **Introducción**

---

Adaptar las características del procedimiento de evaluación a la muestra en la que será aplicado y contar con un evaluador debidamente cualificado y entrenado para la aplicación son requisitos imprescindibles para lograr que posibles variables extrañas no interfieran con los objetivos que persigue esta investigación. En este estudio piloto se valoró la idoneidad del conjunto de pruebas de evaluación seleccionadas en una muestra de 12 personas ajenas a la investigación y se realizó el entrenamiento del evaluador.

El desarrollo de este estudio preparatorio permite realizar con posterioridad los tres estudios principales de la investigación (estudio descriptivo comparativo de las variables cognitivas y moduladoras en la medida pretratamiento respecto a valores normativos; estudio longitudinal de medida pretratamiento y postratamiento sobre el efecto neuropsicológico de la terapia sistémica en pacientes de cáncer de colon; estudio longitudinal de tres medidas, línea base, postratamiento y seguimiento a los seis meses de la finalización de la quimioterapia, para valorar la estabilidad en el tiempo de los posibles cambios en el funcionamiento cognitivo).

### **Objetivos**

---

Objetivo general:

Aplicar el conjunto de test neuropsicológicos y cuestionarios que evalúan las variables moduladoras a un grupo de personas para determinar la idoneidad del procedimiento de evaluación, así como permitir el adecuado entrenamiento del entrevistador.

Objetivos específicos:

- Determinar la idoneidad y viabilidad del procedimiento de evaluación de variables cognitivas y moduladoras (sociodemográficas, físicas y psicológicas) mediante su administración a una muestra de personas ajenas a la investigación.
- Entrenamiento del evaluador en la administración del protocolo de evaluación, homogeneizando las instrucciones de uso y la recogida de información.

## Método

---

### Participantes.

Para poner en marcha el estudio preparatorio de la investigación se contó con la participación desinteresada de un grupo de personas que accedieron a ser evaluadas con el conjunto de test seleccionados, con el fin de conseguir dos objetivos principales: obtener su impresión sobre dicha evaluación y permitir el entrenamiento del evaluador en las tareas de administración de pruebas y recogida de respuestas. Se pidió colaboración a un total de 13 personas, una de las cuales rechazó colaborar por incompatibilidad horaria, contando definitivamente con 12 personas (para conocer en detalle las características que describen la muestra de evaluados de este estudio piloto ver Tabla 20).

**Tabla 20: Descripción de la muestra para el entrenamiento del evaluador.**

N= 12	Media (Dt; mín-máx)	Porcentaje
<b>Edad</b>	<b>49,75 (19,27; 25-81)</b>	
Genero (hombres - mujeres)		50 - 50
Estado civil:		
Casado		42
<b>Soltero</b>		<b>58</b>
Convive con:		
<b>Pareja</b>		<b>50</b>
Padres/Hijos		33,33
Otros		16,66
Profesión:		
Tareas del hogar		25
Trabajo por cuenta propia		16,66
<b>Estudiante</b>		<b>41,65</b>
Otros		16,66
Situación laboral actual:		
<b>Paro</b>		<b>41,65</b>
Activo		33,33
Baja laboral		8,33
Jubilación		16,66
Nivel de estudios:		
Medio		33,33
<b>Alto</b>		<b>66,66</b>
Dominancia manual: <b>Diestro</b>		<b>100</b>
<b>Sin antecedentes neuropsicológicos familiares</b>		<b>91,77</b>
Enfermo oncológico		25
Diagnóstico de trastorno de salud mental		0
Contexto de evaluación:		
Hospitalario		25
<b>Universitario</b>		<b>75</b>

**Diseño:**

Estudio piloto descriptivo.

**VARIABLES E INSTRUMENTOS DE MEDIDA.**

Variable 1. Idoneidad del protocolo de evaluación: consiste en la adecuación del sistema de evaluación para los objetivos previstos (incluye criterios propuestos por Hurria, Gupta, Zauderer, Zuckerman, Cohen, Muss et al., 2005).

Operativamente:

- Porcentaje de participantes que pueden completar la evaluación por ellos mismos.
- Interés frente a sentimientos de cansancio provocados por el orden de las pruebas y/o la administración del procedimiento de evaluación en sí mismo.
- Tiempo medio que los entrevistados emplean en cumplimentar la batería propuesta (se pretende mitigar el efecto adverso de baterías excesivamente largas, con duración de horas, que impiden el adecuado mantenimiento de la atención). Se considera como criterio de idoneidad un tiempo entre 40-60 minutos.
- Parámetros contextuales apropiados (luminosidad, privacidad en el momento de la evaluación, ausencia de ruidos excesivos o molestos, mobiliario adecuado).
- Aceptación subjetiva del protocolo por los entrevistados (impresión general, observaciones y objeciones).

Variable 2. Entrenamiento del evaluador: es el proceso de aprendizaje de habilidades y adquisición de destrezas para realizar las evaluaciones neuropsicológicas.

Operativamente:

- Aplicación del protocolo de evaluación en ensayos sucesivos, consistentes en administrar la batería de test a personas ajenas a la investigación.
- Modular los parámetros del habla para conseguir la sistematización de las instrucciones previas a cada tarea durante el proceso de evaluación.
- Prever y resolver dudas; simulación de situaciones conflictivas mediante role-playing.

Para la medición de ambas variables se utilizó la observación no sistematizada y la entrevista. El entrenamiento del entrevistador se evaluó mediante la percepción subjetiva de éste sobre los sucesivos avances en las capacidades entrenadas.

**Procedimiento.**

Para realizar el estudio preparatorio la primera evaluadora pidió la colaboración de un grupo de 13 personas de diferente edad, sexo, escolaridad y situación laboral. A aquellas personas que aceptaron participar (N = 12, cuyas características muestra la tabla 20) se les explicaron las pretensiones de dicha participación. Se les garantizó la condición de confidencialidad de los datos recogidos y se ofreció la posibilidad de solicitar los resultados obtenidos. En el momento en que daban su consentimiento oral para ser evaluados se les asignaba una cita. En gran parte, las evaluaciones se realizaron principalmente en contexto universitario (cabinas de la Facultad de Psicología de la UCM), a excepción de tres evaluaciones que fueron llevadas a cabo en el Hospital Universitario La Paz. Se hizo prevención de interrupciones sonoras inesperadas mediante la desconexión de teléfonos móviles y sus alarmas. Las evaluaciones en contexto hospitalario permitieron aplicar el protocolo en la situación real de investigación y concretar los parámetros contextuales definitivos para los siguientes estudios. El entrenamiento de la segunda evaluadora de la investigación se llevó a cabo mediante múltiples observaciones directas de las exploraciones realizadas por la primera evaluadora con posteriores aplicaciones de la segunda supervisadas por la primera, hasta garantizar la adecuada recogida de datos.

Tras la administración del protocolo de evaluación se solicitaba la impresión subjetiva de los participantes respecto al interés o sensación tediosa producida por dichos instrumentos, el tiempo de duración, observaciones, objeciones y sugerencias, tomando nota de todas las críticas constructivas recibidas.

El orden inicial de administración de las pruebas fue el siguiente:

- Entrevista estructurada.
- Memoria de textos: recuerdo inmediato libre y con indicios.
- Stroop, test de colores y palabras.
- Memoria de textos: recuerdo diferido libre y con indicios.
- Clave de números.
- Aprendizaje seriado de palabras.
- Trazos A y B.
- QLQ-C30.
- HAD.
- Breve Inventario de Fatiga.

## **Resultados**

---

El 100% de los participantes de la muestra del estudio preparatorio completaron por sí mismos las pruebas propuestas y consideraron que la administración del procedimiento de evaluación era una experiencia positiva. No hubo objeciones importantes hacia el mismo. Surgieron algunas dudas tras la explicación de las instrucciones del *Trail Making Test - B*, con tendencia a emparejar números y letras y no a combinar ambas secuencias en una sola mediante líneas. Hubo una sugerencia reiterada sobre el orden de las pruebas: la aplicación de los cuestionarios QLQ-C30, HAD y BIF en último lugar les resultaba menos amena y más cansada su realización que las pruebas neuropsicológicas que causaron mayor interés por ser tareas rápidas y variadas. Así pues, se decidió cambiar el orden de las mismas, ubicando estas tres pruebas de autoinforme detrás de la entrevista estructurada inicial (ver orden definitivo en la página 72).

La media de tiempo empleado por los entrevistados para completar los test propuestos fue de 59 minutos. Las evaluaciones realizadas en contexto hospitalario permitieron establecer las características del contexto definitivo, que incluyen: despacho único para todas las evaluaciones, privacidad, insonorización, luminosidad y mobiliario adecuado.

El dominio del entrevistador inicial, en cuanto a administración de pruebas y registro de puntuaciones, se vio incrementado mediante el proceso de aprendizaje progresivo en los sucesivos ensayos de evaluación de la muestra del estudio piloto. El evaluador adquirió la destreza necesaria para la utilización correcta de los instrumentos de evaluación (cronómetro, grabadora, test en sí mismos) y homogeneizó las explicaciones de cada prueba, así como los parámetros de voz en cada una. Se logró una buena preparación para la resolución de dudas que pudieran aparecer durante las evaluaciones en situación real, mediante la simulación de situaciones problemáticas utilizando la técnica de role-playing (como por ejemplo, insistir en la incompreensión de las instrucciones o divagar en la respuesta dada al evaluador). En el caso del evaluador posterior, las habilidades se alcanzaron mediante observación.

## **Discusión**

---

De este estudio piloto preparatorio se deriva lo siguiente:

La valoración subjetiva de los participantes corrobora la idoneidad de la administración del conjunto de instrumentos de evaluación seleccionados, sobre todo por la buena aceptación referida por los pacientes oncológicos incluidos en la muestra, los cuales mostraron adecuada comprensión de las instrucciones y lograron completar en su totalidad las pruebas propuestas.

Las sugerencias aportadas permiten determinar el orden definitivo de administración del conjunto de pruebas.

La oportunidad de comprobar los buenos resultados de su aplicación en pacientes oncológicos en contexto hospitalario permitió preparar la ubicación definitiva en la que, posteriormente, se pusieron en marcha los estudios que contiene la presente investigación.

De igual modo, gracias a los ensayos de esta fase preparatoria del trabajo de investigación, se hizo patente la mejoría de las habilidades de recogida de información.

Por ello, se hace recomendable que, quienes quieran llevar a cabo estudios similares a éste, establezcan un período de entrenamiento para que el/los entrevistador/es comunique/n las instrucciones empleadas de manera homogénea, y adquiera/n dominio en el uso de las pruebas y medios técnicos empleados, así como pericia en la recogida de datos.

El éxito del estudio preparatorio permite pasar a la siguiente fase: *Estudio del rendimiento cognitivo y su relación con variables moduladoras previo a la administración de quimioterapia en pacientes con cáncer de colon.*

### **3. Estudio descriptivo del rendimiento cognitivo y variables moduladoras previos al tratamiento con quimioterapia en pacientes con cáncer de colon.**

#### **Introducción**

Este estudio se centra en valorar las funciones cognitivas de una muestra de pacientes de cáncer de colon antes de recibir quimioterapia, para compararlas con los valores normativos. De este modo, se analiza si estas funciones presentan un rendimiento similar al de la población de referencia, o bien, si existe alguna variación respecto al baremo atribuible a otros factores. Dos ejemplos en los que se detecta deterioro cognitivo previo son: el trabajo de Vardy et al. (2009) que, en una muestra de 273 pacientes de estadio I-III de cáncer de colon, encontraron un 36% de deterioro en test neuropsicológicos antes de la quimioterapia, y el de Wefel, Lenzi, Theriault, Buzdar, Cruickshank y Meyers (2004), concluyendo que un 35% de 84 mujeres con cáncer de mama exhibieron deterioro cognitivo antes de recibir el tratamiento sistémico.

En el presente estudio se describirán las características socio-demográficas de la muestra, se identificará la existencia de problemas físicos y psicosociales, se valorarán las relaciones de la función cognitiva de los pacientes oncológicos con diferentes variables moduladoras (ansiedad, depresión, calidad de vida, astenia, problemas físicos, problemas psicosociales, estadio de la enfermedad, comorbilidad con otras enfermedades, pronóstico médico y cantidad de hemoglobina en sangre). También se pretende confirmar la relación de la edad y de los años de estudios del paciente con su rendimiento neuropsicológico en los test, y comprobar si existen diferencias por género en el mismo.

#### **Objetivos**

**Objetivo general:** describir las principales características sociodemográficas de la muestra, así como recoger datos descriptivos de la función cognitiva de los pacientes de cáncer de colon, antes de que les sea administrado el tratamiento quimioterapéutico, para compararlos con los valores normativos de referencia, e indagar la relación del rendimiento cognitivo con otras variables moduladoras de interés (sociodemográficas, ansiedad, depresión, astenia, calidad de vida, problemas físicos y psicosociales, estadio de la enfermedad, tipo de tratamiento quirúrgico, pronóstico, comorbilidad y nivel basal de hemoglobina).

**Objetivos específicos e hipótesis.**

(En cursiva la hipótesis esperada).

1. Análisis descriptivo de variables sociodemográficas, moduladoras y cognitivas.
2. Comparación del rendimiento de los pacientes oncológicos en función ejecutiva, memoria verbal y habilidad psicomotora respecto a los valores normativos, antes de aplicar la quimioterapia. Junto a la valoración de casos clínicos.

*H<sub>0</sub>: Ausencia de diferencias significativas entre las medias.*

H<sub>1</sub>: Presencia de diferencias entre las medias.

3. Valoración de la relación entre las variables moduladoras y el rendimiento cognitivo del paciente. A saber:

- Edad: se espera confirmar una relación estadísticamente significativa entre la edad y el funcionamiento cognitivo.

H<sub>0</sub>: Inexistencia de relación estadísticamente significativa.

*H<sub>1</sub>: Existencia de relación estadísticamente significativa (correlación negativa).*

- Escolaridad: se espera confirmar una relación significativa entre los años de formación escolar y el funcionamiento cognitivo.

H<sub>0</sub>: Ausencia de diferencias estadísticamente significativas.

*H<sub>1</sub>: Presencia de diferencias estadísticas significativas entre los grupos por años de escolaridad (grupos de mayor nivel de instrucción académica tendrán mejor rendimiento).*

- Género: indagar posibles diferencias cognitivas según el género.

H<sub>0</sub>: Inexistencia de diferencias significativas entre las puntuaciones por género.

*H<sub>1</sub>: Existen diferencias estadísticamente significativas según género.*

- Ansiedad: analizar la relación entre la ansiedad y el rendimiento cognitivo.

H<sub>0</sub>: Inexistencia de correlación estadísticamente significativa.

*H<sub>1</sub>: Existencia de relación estadísticamente significativa (correlación negativa).*

- Depresión: valorar la relación entre la depresión y el rendimiento cognitivo.

H<sub>0</sub>: Ausencia de correlación estadísticamente significativa.

*H<sub>1</sub>: Presencia de relación estadísticamente significativa (correlación negativa).*

- Astenia: indagar la relación entre la astenia y el funcionamiento cognitivo.  
 $H_0$ : Ausencia de correlación estadísticamente significativa.  
 $H_1$ : *Presencia de una relación estadísticamente significativa (correlación negativa entre ambas variables).*
  
- Hemoglobina: examinar la relación entre el nivel de hemoglobina en sangre y el rendimiento en las pruebas neuropsicológicas.  
 $H_0$ : Ausencia de correlación estadísticamente significativa.  
 $H_1$ : *Presencia de relación estadísticamente significativa (correlación positiva entre ambas variables).*
  
- Pronóstico médico: analizar la relación entre el pronóstico de la enfermedad y el rendimiento en las pruebas neuropsicológicas.  
 $H_0$ : Ausencia de diferencias estadísticamente significativas según pronóstico.  
 $H_1$ : *Presencia de diferencias estadísticamente significativa (el grupo de pronóstico desfavorable mostrará menor rendimiento que el resto).*
  
- Comorbilidad: analizar la relación la cantidad de enfermedades crónicas adicionales al cáncer y el rendimiento en las pruebas neuropsicológicas.  
 $H_0$ : Ausencia de diferencias estadísticamente significativas según comorbilidad.  
 $H_1$ : *Presencia de diferencias estadísticamente significativa (el grupo más enfermedades crónicas adicionales mostrará menor rendimiento que aquellos que sólo presentan cáncer u otra enfermedad adicional).*
  
- Estadio de la enfermedad: valorar la relación entre el avance de la enfermedad y el rendimiento en las pruebas neuropsicológicas.  
 $H_0$ : Inexistencia de correlación estadísticamente significativa.  
 $H_1$ : *Existencia de relación estadísticamente significativa (correlación negativa estadísticamente significativa entre ambas variables).*
  
- Tipo de tratamiento quirúrgico: valorar la relación entre los diferentes tipos de tratamiento de cirugía y el rendimiento en las pruebas cognitivas.  
 $H_0$ : Ausencia de diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.  
 $H_1$ : Presencia de relación estadísticamente significativa entre ambas variables.

- Calidad de vida:
  - o Analizar la relación entre calidad de vida y cognición.  
 $H_0$ : Ausencia de correlación estadísticamente significativa.  
 $H_1$ : *Presencia de relación estadísticamente significativa (correlación positiva entre ambas variables).*
  - o Examinar la relación entre la percepción subjetiva del rendimiento cognitivo (función cognitiva percibida que forma parte de la calidad de vida) y el rendimiento objetivo en los diferentes test administrados.  
 $H_0$ : Ausencia de correlación estadísticamente significativa.  
 $H_1$ : *Presencia de relación estadísticamente significativa (correlación positiva entre la función cognitiva percibida y las puntuaciones en los test neuropsicológicos).*
  - o Investigar la relación entre la percepción subjetiva de la ejecución cognitiva y el estado de ánimo deprimido o ansioso.  
 $H_0$ : Ausencia de correlación estadísticamente significativa.  
 $H_1$ : *Existencia de relación estadísticamente significativa (correlación negativa entre ambas variables).*
  
- Problemas físicos en el paciente: explorar la relación entre los problemas físicos y la actuación en los test cognitivos propuestos.  
 $H_0$ : Ausencia de correlación estadísticamente significativa.  
 $H_1$ : *Presencia de relación estadísticamente significativa (correlación negativa entre ambas variables).*
  
- Problemas psicosociales actuales: analizar la relación entre estos problemas del paciente y su funcionamiento neuropsicológico.  
 $H_0$ : Inexistencia de correlación estadísticamente significativa.  
 $H_1$ : *Existencia de relación estadísticamente significativa (correlación negativa entre ambas variables).*

## **Método**

---

### **Participantes.**

Los participantes eran pacientes de cáncer de colon, que acudían al Hospital de Día de Oncología de La Paz para ser atendidos por el servicio médico correspondiente. Tras verificar los criterios de inclusión (en ausencia de criterios de exclusión), el equipo

médico del servicio, invitaba a colaborar en el estudio a todos aquellos pacientes que reunían las características necesarias. Se solicitó su contribución a un total de 83 pacientes, que en un primer momento accedieron a colaborar. De los participantes que aceptaron, cuatro se ausentaron por problemas de salud y otros dos retractaron el consentimiento informado por baja motivación, estos seis pacientes constituyen un 7,3% de pérdida de participantes en la investigación, quedando definitivamente una muestra compuesta por 77 pacientes oncológicos en el estudio.

Los criterios de inclusión y exclusión son:

Criterios de inclusión:

- Ser mayor de 18 años.
- Estar diagnosticado de cáncer de colon (estadio II o III), con prescripción de quimioterapia adyuvante (FOLFOX-4 o Capecitabina).
- Prestar libre y voluntariamente su consentimiento informado para ser partícipe de la investigación.
- Tener comprensión y expresión adecuada del castellano.

Criterios de exclusión:

- Ser mayor de 85 años.
- Estadio de la enfermedad: se excluyen los pacientes con estadio I, pues no requieren quimioterapia, y los de estadio IV de la enfermedad, por la presencia de metástasis a distancia y la dificultad de controlar los efectos secundarios que pudieran interferir en el rendimiento cognitivo.
- Enfermedad neurológica o trastorno psiquiátrico grave que impida la realización de las pruebas neuropsicológicas.
- Adicción a alcohol u otras drogas (exceptuando el tabaquismo activo).
- Medicación psicoactiva.
- Tratamiento local o sistémico concomitante (radioterapia, hormonoterapia).

Los 77 participantes definitivamente incluidos en la investigación son personas que acuden al Hospital Universitario “La Paz” por un problema de salud, concretamente han sido diagnosticados y tratados quirúrgicamente de cáncer de colon y van a ser incluidos en un programa concreto de tratamiento con quimioterapia. La quimioterapia comprende principalmente dos regímenes, Capecitabina sola y FOLFOX-4 (compuesto que incluye los fármacos 5-fluorouracilo, leucovorina y oxaliplatino). Principalmente la muestra la componen varones mayores de cincuenta años y de escasa formación académica.

A estos pacientes se les propuso participar en dos evaluaciones más posteriormente, para ser incluidos en un estudio longitudinal con tres momentos temporales (línea base, postratamiento y seguimiento), si bien, como se verá en los apartados posteriores correspondientes, cada estudio, momento de medición y submuestra tienen objetivos diferentes bien definidos que serán explicados debidamente.

### **Diseño.**

Este estudio es de tipo descriptivo y correlacional exploratorio.

### **Variables e instrumentos de medida.**

En las siguientes tablas, 21 y 22, se presenta la información más relevante sobre las variables del estudio y su medición (para más información, pp. 51-71).

**Tabla 21: Variables dependientes.**

<b>Variable dependiente:</b>	<b>Operativamente</b>	<b>Pruebas de Evaluación.</b>
Memoria verbal	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Número de ítems verbales en recuerdo inmediato, con y sin indicios.</li> <li>- Número de ítems verbales en recuerdo diferido, con y sin indicios.</li> <li>- Máximo número de palabras aprendidas de un listado.</li> </ul>	<p>Memoria de textos del Test Barcelona. (Test Barcelona. Peña-Casanova, 1990).</p> <p>Memoria de textos del Test Barcelona (Test Barcelona. Peña-Casanova, 1990).</p> <p>Aprendizaje seriado de palabras. (Test Barcelona. Peña-Casanova, 1990).</p>
Función ejecutiva	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Proceso de liberación de la interferencia cognitiva.</li> <li>- Coordinación de categorías para realizar una tarea.</li> </ul>	<p>Stroop, test de colores y palabras (Golden, 1975).</p> <p>Trail Making Test B (Partington, 1949).</p>
Función psicomotora	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Copiar símbolos rápidamente.</li> <li>- Velocidad y adecuación del trazado.</li> </ul>	<p>Clave de números (Test Barcelona. Peña-Casanova, 1990).</p> <p>Trail Making Test A (Partington, 1949)</p>

**Tabla 22: Variables moduladoras.**

<b>VARIABLES MODULADORAS.</b>	<b>OPERATIVAMENTE</b>	<b>INSTRUMENTO DE EVALUACIÓN</b>
Sociodemográficas	Edad, género, estado civil, hijos, profesión y situación laboral, años de escolaridad, dominancia manual	Entrevista estructurada
Clínicas	Estadio, pronóstico, tratamiento quirúrgico, otras enfermedades, problemas psicosociales y físicos relacionados con la enfermedad y/o los tratamientos. Antecedentes de enfermedad psiconeurológica	Entrevista estructurada e Historial Clínico
Calidad de vida: - Status de salud global - Áreas funcionales: Física Social Rol Emocional Cognitiva - Escalas sintomáticas: Astenia. Náuseas. Dolor. - Síntomas específicos: Disnea Insomnio Apetito Estreñimiento Diarrea Economía	Puntuación dada a diferentes ítems que evalúan síntomas, áreas funcionales de calidad de vida y puntuación global	Escala QLQ-C30 de EORTC (1993). Versión española, Arrarás, Illarramendi y Valerdi (1996)
Ansiedad Depresión	Puntuación dada a ítems de ansiedad y depresión.	HAD (Zigmond y Snaith, 1983). Versión española, adaptación de Caro e Ibáñez (1992)
Astenia	Puntuación en ítems de astenia general y de su interferencia en la vida.	Inventario de Fatiga Breve. Universidad de Texas MD. Anderson Cancer Center. (Cleeland, 1998)
Déficit de hemoglobina en sangre.	Hombre: menor a 13 g/dl. Mujer: menor a 12 g/dl.	Hemograma

### **Análisis de datos.**

El análisis de los datos, de interpretación cuantitativa y cualitativa, se realizó mediante el programa estadístico SPSS, versión 17.0, utilizando las siguientes pruebas:

- Estadísticos descriptivos: media, mediana, moda, desviación típica, máximo-mínimo y percentiles para variables cuantitativas; frecuencias absolutas y porcentajes.
- Pruebas estadísticas:
  - o Kolmogorov-Smirnov para una muestra: esta prueba trata de determinar la distribución normal de diferentes variables.
  - o Levene: prueba para determinar la homogeneidad de varianzas grupales dados determinados valores de una variable.
  - o ANOVA: para constatar la existencia de diferencias significativas por años de estudios, pronóstico médico, comorbilidad y tratamiento quirúrgico, en los dominios cognitivos puestos a prueba en aquellas variables que cumplen los supuestos de homogeneidad y normalidad.
  - o HSD de Tukey: para determinar, mediante comparaciones múltiples, para qué subgrupos (según los años de escolaridad, pronóstico médico, comorbilidad, tratamiento quirúrgico en el paciente) existen diferencias significativas.
  - o Kruskal-Wallis: prueba de rangos no paramétrica para verificar si hay diferencias significativas por grupos (de años de escolaridad, pronóstico médico, comorbilidad, tratamiento quirúrgico del paciente) en aquellas variables que no cumplan los requisitos para emplear la prueba paramétrica.
  - o U de Mann-Whitney: prueba de rangos no paramétrica para diferencias en rendimiento cognitivo según género y estadio del cáncer en variables que no cumplen los criterios paramétricos. Y t de Student para las que los cumplen.
  - o t de Student para una muestra en variables continuas: se aplicó para determinar las diferencias significativas entre la muestra evaluada y los datos normativos referenciales, comparando con el baremo tanto la media del grupo total como las medias para cada grupo de edad en los casos pertinentes.
  - o Correlaciones de Pearson entre variables cognitivas y moduladoras que cumplen criterios paramétricos y de Spearman para las que no los cumplen.

De cara a la interpretación de los datos, se tendrá en cuenta que los datos estadísticamente significativos serán indicados por un asterisco (\*) en caso de que el nivel de significación sea  $p < 0,05$  y por dos asteriscos (\*\*) en caso de  $p < 0,01$ .

**Procedimiento.**

Tras elaborar el proyecto de investigación, se tramitó su viabilidad a través de un examen del comité ético del Hospital Universitario La Paz; a su vez, el comité solicitó el compromiso de los investigadores principales con dicho proyecto. Obtenido el permiso de investigación, el equipo médico del Servicio de Oncología Médica procedió a ofrecer a los pacientes de cáncer de colon la posibilidad de formar parte de la investigación como participantes. Estos pacientes se habían sometido con anterioridad a tratamiento quirúrgico y eran susceptibles de recibir tratamiento quimioterapéutico adyuvante para completar su terapia antineoplásica. Para considerarlos posibles candidatos de la investigación se comprobó previamente el cumplimiento de los criterios de inclusión y que no presentaban ninguno de los de exclusión. Seguidamente, se solicitaba la participación de aquellos que cumplieran dichos criterios; para ello, se explicaban comprensiblemente los objetivos de la investigación y en qué consistiría la participación solicitada. Tras esto, los pacientes que accedieron, firmaron el consentimiento informado.

Realizados estos trámites, se citaba a cada participante en el Hospital La Paz a una hora determinada (aproximadamente la misma para todos los pacientes). Una vez allí, se tomaba una muestra de sangre para valorar los parámetros que determinan la pertinencia de la aplicación de quimioterapia, incluido el nivel basal de hemoglobina en el paciente. Tras el análisis sanguíneo, el paciente era conducido a un despacho destinado para continuar con la investigación. La habitación reunía las condiciones idóneas para ejecutar las evaluaciones (luminosidad, confidencialidad, insonorización). Allí, los pacientes recibían instrucciones médicas del tratamiento de quimioterapia prescrito, se permitía el planteamiento de dudas al respecto y, a continuación, se procedía a la explicación del procedimiento de evaluación neuropsicológica a seguir y la aplicación del conjunto de pruebas de evaluación del estudio (entrevista estructurada, Escala QLQ-C30, Escala HAD, Breve Inventario de Fatiga, Historias inmediatas, Test Stroop, Historias diferidas, Clave de números, Aprendizaje seriado de palabras y TMT-A y B, por este orden). Para finalizar los participantes recibían el primer ciclo de quimioterapia. La realización de evaluaciones fue desarrollada entre los años 2007 y 2010, de ello se encargaron entrevistadoras que recibieron entrenamiento adecuado en la administración de pruebas y recogida de datos.

## Resultados

### 1. Resultados descriptivos de la muestra sometida a estudio.

Las siguientes tablas reflejan la información sobre variables sociodemográficas (Tabla 23) e información sobre problemas físicos y psicosociales (Tablas 24 y 25).

**Tabla 23: Características sociodemográficas de la muestra.**

N= 77	Media	Mediana	Dt	Mín-máx.	Frecuencia	Porcentaje
Edad	<b>67,60</b>	67,00	9,19	38-85		
Genero:						
<b>Hombres</b>					<b>49</b>	<b>63,6</b>
Mujeres					28	36,4
Estado civil:						
Soltería					7	9,1
Divorcio					2	2,6
<b>Matrimonio</b>					<b>61</b>	<b>79,2</b>
Viudedad					6	7,8
Pareja de hecho					1	1,3
Tiene hijos:						
<b>Sí</b>					<b>66</b>	<b>85,7</b>
No					11	14,3
Convive en:						
Soledad					6	7,8
<b>Pareja</b>					<b>58</b>	<b>75,3</b>
Hijos					9	11,7
Otros					4	5,2
Profesión:						
Tareas del hogar					14	18,2
Trabajo por cuenta propia					13	16,9
Funcionariado					13	16,9
<b>Trabajo por cuenta ajena</b>					<b>34</b>	<b>44,2</b>
Otros					3	3,9
Situación laboral actual:						
En activo					13	16,9
Baja laboral transitoria o permanente					19	24,7
<b>Jubilación</b>					<b>43</b>	<b>55,8</b>
Otros					2	2,6
Años de escolaridad:						
<b>Menos de 5 años</b>					<b>30</b>	<b>39,0</b>
<b>Entre 5 y 12 años</b>					<b>30</b>	<b>39,0</b>
Más de 12 años					17	22,0
Dominancia manual:						
<b>Mano derecha preferente</b>					<b>72</b>	<b>93,5</b>
Mano indiferente					2	2,6
Mano izquierda preferente					3	3,9
Antecedentes neuropsicológicos familiares:						
Sí					4	6,8
<b>No</b>					<b>55</b>	<b>93,2</b>

De tal forma que podemos destacar que la muestra tiene un perfil definido por las siguientes características:

- Datos sociodemográficos: varón (63,6%) de 67 años (media = 67,6; Dt = 9,19; rango 38-85; el 58% tienen entre 50 y 69 años y el 38% más de 70 años), casado (79,2%), con hijos (85,7%); vive en pareja (75,3%); dominancia manual diestra (93,5%).
- Escolaridad y trabajo: el 39% de los participantes tiene menos de cinco años de estudios, y el 61% restante tiene entre cinco y doce años de estudios o más, aunque el 54,5% no llegó a alcanzar la titulación de EGB o equivalente; trabajó por cuenta ajena (44,2%) y actualmente está jubilado (55,8%).
- Antecedentes clínicos: no presenta antecedentes de enfermedad neuropsicológica (93%), el nivel de hemoglobina basal es de 12,4 g/dl. (media en hombres de 12,65 y en mujeres de 11,96 g/dl.) y no presenta historial oncológico previo (91,2%) ni otras enfermedades crónicas (51,4%).
- Trastornos actuales: no refiere trastornos de salud mental (87%) y comunica no tener problemas físicos relacionados con la enfermedad o con los tratamientos ni problemas psicosociales de gravedad. No necesita cuidador (92,2%).
- Situación clínica actual: diagnosticado de cáncer de colon, estadio III (65,7%), el tiempo desde la cirugía hasta que recibe quimioterapia oscila entre 2 y 8 semanas, según características del paciente. Recibe FOLFOX-4 (88,6%). La terapia tiene una duración promedio de seis meses, independientemente del régimen administrado. Su pronóstico es favorable (72,1%).

**Tabla 24: Problemas relacionados con la enfermedad y/o los tratamientos.**

	GRUPAL (N = 77)			Frecuencia (%)	AFECTADOS	
	Media	Dt	Mín-máx		Media	Rango
Prob. Digestivo (náuseas, vómitos)	0,86	1,99	0-7	13 (16,8%)	5,07	3-7
Control esfínter (diarrea, estreñim)	1,10	2,30	0-8	17 (22,0%)	5,70	2-8
Astenia	1,36	2,69	0-9	18 (23,3%)	5,72	2-9
Dolor	0,55	1,71	0-8	8 (10,3%)	5,25	3-8
Problemas respiratorios	0,65	1,86	0-7	9 (11,6%)	5,11	3-7
Problemas del habla	0,05	0,45	0-4	1 (1,3%)	4	4-4
Problemas de la movilidad	0,27	1,07	0-5	5 (7,1%)	4,2	3-5
Otros	0,60	1,96	0-10	8 (10,3%)	5,75	1-10

En la tabla 24 se objetiva que la muestra de pacientes presenta, a nivel grupal, problemas físicos de baja intensidad. La mayor puntuación es 1,36 sobre 10 en astenia, lo que supone un nivel bajo de cansancio en el paciente. La astenia es el problema más frecuente, padecido por un 23,3% de la muestra y alcanzando un pico máximo de 9 sobre 10. Le siguen ciertos problemas del aparato digestivo (diarrea, estreñimiento (22%); náuseas, vómitos (16,8%)). Con menor frecuencia (menos del 15%), algunos de los pacientes sufren dolor de intensidad media, problemas respiratorios, problemas asociados con el habla y con la movilidad.

A continuación, en la tabla 25, se exponen los problemas psicosociales padecidos por los participantes:

**Tabla 25: Problemas psicosociales. Estudio Descriptivo.**

	GRUPAL (N = 77)			AFECTADOS		
	Media	Dt	Mín-máx	Frecuencia (%)	Media	Rango
Relación de pareja	0,27	1,39	0-8	3 (3,9%)	7	5-8
Relación familiar	0,29	1,44	0-8	3 (3,9%)	7,3	6-8
Expresión emocional	0,30	1,29	0-7	4 (5,2%)	5,7	5-7
Imagen corporal	0,17	0,86	0-5	3 (3,9%)	4,3	3-5
Autoestima	0,30	1,28	0-6	4 (5,2%)	5,7	5-6
Agresividad	0,14	0,91	0-7	2 (2,6%)	5,5	4-7
Sentimiento de tristeza	1,26	2,49	0-9	19 (24,7%)	5,1	1-9
Sentimiento de ansiedad	1,13	2,54	0-9	14 (18,2%)	6,2	2-9
Ideación suicida	0,00	0,00	0-0	0 (0%)	0	0-0
Sexuales	0,40	1,73	0-8	4 (5,2%)	7,75	7-8
Sueño	1,27	2,60	0-9	16 (20,8%)	6,1	3-9
Relaciones laborales y/o soc.	0,04	0,34	0-3	1 (1,3%)	3	3-3
Admón. del tiempo y SSPP	0,19	0,98	0-6	3 (3,9%)	5	4-6
Déficit de actividades ocio	0,71	1,76	0-6	11 (14,3%)	4,2	4-6
Hábitos insanos	0,47	1,67	0-9	6 (7,8%)	6	5-9
Sentimientos de culpa	0,16	1,01	0-8	2 (2,6%)	6	4-8
Codependencia	0,22	1,11	0-7	3 (3,9%)	5,6	5-7
Duelo	0,44	1,59	0-9	6 (7,8%)	5,6	4-9
Otros prob. psico-sociales	0,19	1,13	0-8	3 (3,9%)	5	1-8

Conforme a las medias obtenidas por la muestra de pacientes de cáncer de colon, éstos no presentan problemas psicosociales de alta intensidad antes de la quimioterapia. Por orden de importancia, según el porcentaje de afectados, el 24,7% se siente triste (intensidad media = 5,1; llegando en algún caso a una gravedad de 9 sobre 10). Seguido por problemas de sueño, que afecta al 20,8% (intensidad media 6,1) y siente ansiedad el 18,1% de personas afectadas de la muestra. El resto de problemas en los participantes afectados se encuentra por debajo del 15%, entre los que se pueden destacar: déficit en actividades de ocio (14,3%), proceso de duelo actual y hábitos insanos (ambos problemas afectan al 7,8% de la muestra). Los problemas mencionados se manifiestan con intensidades medias entre 0 y 6,2 puntos sobre los 10 posibles. Los problemas sexuales son los que alcanzan la mayor intensidad media en aquellos pacientes que los sufren (7,75 sobre 10); mientras que, en el otro extremo, encontramos que la ideación suicida no se observa en ningún participante de la muestra (0%).

En lo que respecta a las variables del estado de ánimo (depresión y ansiedad), la astenia, el nivel basal de hemoglobina y la calidad de vida, la muestra de pacientes de cáncer de colon presenta los resultados que se desarrollan a continuación:

- Variables del estado de ánimo: según las puntuaciones en la Escala de Ansiedad y Depresión Hospitalaria (HAD), los pacientes de cáncer de colon muestran un promedio de depresión de 3,7 sobre 21 puntos (Dt = 3,6 y rango 0-18) y de 4,5 sobre 21 puntos en ansiedad (Dt = 3,47 y rango 0-17). Con anterioridad a la administración de quimioterapia, el 83,1% (64 participantes) de los pacientes presentó puntuaciones en la escala depresión dentro del rango considerado normal (0-7), el 9,1% (7 personas) fueron calificados como caso dudoso, y el 7,8% de la muestra (6 personas) obtuvo una puntuación clínica en dicha escala. En cuanto a la ansiedad, el 83,1% de los pacientes (64 participantes) obtuvieron puntuaciones dentro del rango de la normalidad, el 10,4% se calificó como caso dudoso (8 personas) y el 6,5% (5 personas) alcanzó un resultado clínico en ansiedad.
- Astenia: mediante el Breve Inventario de Fatiga (BIF) se detecta que la muestra obtiene una astenia media general de 1,35 sobre 10 (Dt = 1,96 y rango 0-8), mientras que la media de la interferencia de ésta en diferentes aspectos de la vida diaria es de 0,85 (Dt = 1,54 y rango 0-8). El promedio de astenia en los pacientes de cáncer de colon examinados es bajo antes de que se administre el tratamiento, la interferencia de ésta con la vida diaria es igualmente baja.

- Hemoglobina basal en sangre: la media grupal es de 12,41 g/dl. (Dt = 1,48 y rango 9,1-15,6). La media en los hombres es de 12,65 g/dl. y de 11,96 en las mujeres, ambos resultados reflejan anemia.
- Calidad de vida: en las tablas 26 y 27 podemos observar una comparación realizada entre las puntuaciones de los participantes en la escala QLQ-C30, antes de recibir quimioterapia, y los valores referenciales ofrecidos por dicha prueba para la población general europea de enfermos de cáncer de colon local (Scott, Fayers, Aaronson, Bottomley, de Graeff, Groenvold y el grupo EORTC de Calidad de vida [en línea], 2008). La tabla 26 compara la puntuación obtenida por la muestra en calidad de vida global y en las áreas funcionales con los valores de referencia, mientras que la tabla 27 realiza dicha comparación en cuanto a síntomas, con la prueba t de Student.

**Tabla 26: Calidad de Vida: Global y Áreas Funcionales.  
Puntuación pretratamiento vs. Valor referencial de  
muestras europeas con cáncer de colon local (Scott et al., 2008).**

Calidad de vida: QLQ-C30 (N)		Medida Pre: Media (Dt)	Valor referencial	t Sig. bilateral
GLOBAL (77)		69,26 (24,45)	68,5	0,27 0,78
Función	Física (77)	88,13 (14,89)	77,5	6,26 0,000**
	Rol (77)	82,68 (29,17)	75,0	2,31 0,02*
	Emocional (76)	77,96 (19,70)	78,6	-0,28 0,77
	Cognitiva (77)	89,61 (16,65)	87,4	1,16 0,24
	Social (77)	85,93 (20,95)	68,5	7,30 0,000**

Estos resultados muestran como los pacientes evaluados presentan algunas puntuaciones por encima de los valores referenciales de forma estadísticamente significativa, siendo superiores los resultados a favor de la muestra en las áreas funcionales física, rol y social. Los datos revelan que las puntuaciones en calidad de vida son satisfactorias, ya que se aproximan a 100 en las escalas funcionales. La escala global es moderada y no se diferencia del dato ofrecido por el baremo.

**Tabla 27: Calidad de vida: Síntomas.**  
**Puntuación pretratamiento vs. Valor referencial de los**  
**pacientes de cáncer de colon local en muestras europeas (Scott et al., 2008).**

Síntomas (N)	Medida Pre: Media (Dt)	Valor referencial QLQ-C30	t Sig. bilateral
Fatiga (75)	24,88 (22,58)	29,6	-1,80 0,07
Náuseas (76)	3,07 (12,38)	5,0	-1,35 0,17
Dolor (77)	11,90 (17,69)	18,9	-3,46 0,001**
Disnea (77)	4,76 (14,01)	9,0	-2,65 0,01*
Insomnio (76)	25,87 (30,11)	25,9	-0,007 -0,99
Apetito (77)	14,71 (29,36)	13,2	0,45 0,65
Estreñimiento (77)	14,28 (27,26)	11	1,05 0,29
Diarrea (77)	12,55 (24,80)	11,7	0,30 0,76
Económico (77)	8,22 (27,65)	12,1	1,23 0,22

En la tabla 27, hay que tener presente que una mayor puntuación refleja síntomas más intensos y, por tanto, una peor calidad de vida. Las puntuaciones más altas se dan en problemas de sueño y fatiga, ambos superan los 20 puntos sobre 100, el resto está por debajo de 15 puntos. Los pacientes que no han recibido quimioterapia puntúan igual a lo esperado en siete de nueve síntomas, según los valores referenciales europeos propuestos por el QLQ-C30 para pacientes con cáncer de colon. Las excepciones son el dolor y la disnea, los pacientes de la muestra parecen sentir menos dolor y disnea de lo planteado por el valor normativo correspondiente.

## 2. Resultados de rendimiento neuropsicológico antes de aplicar quimioterapia.

### *Función ejecutiva.*

La hipótesis sobre la función ejecutiva se puso a prueba comparando las puntuaciones de la prueba Stroop, test de colores y palabras y del *Trail Making Test - B* con los valores normativos mediante t de Student. Los datos obtenidos se recogen en las tablas 28 y 29 para comentarlos posteriormente.

Para compensar las dificultades que presenta el baremo español en el test Stroop (muestra reducida y escasamente representativa para los diferentes grupos de edad), adicionalmente, se han realizado comparaciones con los datos ofrecidos en el baremo americano del test. Además, siguiendo las directrices del trabajo de Chafetz y Matthews (2004), se han obtenido dos nuevas medias grupales pertenecientes al factor Interferencia, que se corresponden a correcciones realizadas mediante la fórmula propuesta por los autores: por un lado realizan la siguiente suma (valor máximo de palabras del baremo + valor mínimo del baremo = X), el resultado se incluye en la fórmula original del test Stroop  $((X-P) \times C) / ((X-P) + C)$  para predecir CP en 45 segundos.

Se han calculado para ello nuevas puntuaciones Interferencia procedentes del baremo americano (CorreAM) y del español (CorreSP).

**Tabla 28: Test Stroop. Puntuación pretratamiento vs. Dato normativo.**

N = 74	Baremo	Media grupo (Dt)	Valor normativo	t Sig. bilateral
Palabra	Español	101,94 (18,92)	118	-7,677 0,000**
	Americano	101,94 (18,92)	108	-3,13 0,002**
Color	Español	66,00 (13,47)	77	-7,02 0,000**
	Americano	66,00 (13,47)	80	-8,94 0,000**
Color-Palabra	Español	39,04 (11,48)	49	-7,46 0,000**
	Americano	39,04 (11,48)	45	-4,46 0,000**
Factor Interferencia	Español	-0,67 (8,65)	2,7	-3,34 0,001**
	Americano	-0,67 (8,65)	0	0,67 0,50
Interferencia ♦CorreSP	Español	-4,50 (9,44)	2,7	-6,55 0,000**
Interferencia ♦♦CorreAM	Americano	-1,74 (9,88)	0	-1,51 0,13

♦ CorreSP: Media obtenida de aplicar la fórmula de corrección propuesta por Chafetz y Matthews utilizando el punto máximo y mínimo ofrecido por el baremo español (en adelante: CorreSP).

♦♦ CorreAM: Media obtenida de aplicar la fórmula de corrección propuesta por Chafetz y Matthews utilizando el punto máximo y mínimo ofrecido por el baremo americano (en adelante: CorreAM).

Los datos confirman que las puntuaciones de los pacientes, comparadas con el baremo general español, son significativamente más bajas en las subpruebas Palabras, Color, Color-Palabra, Interferencia e Interferencia CorreSP ( $p < 0,01$  en todos los casos). Los resultados de la comparación de los pacientes frente al baremo americano son muy similares a los de la comparación con el baremo de la población española, con la salvedad del factor Interferencia e Interferencia Corre-AM. En estos dos casos no se aprecian diferencias estadísticamente significativas entre la puntuación obtenida y el valor de referencia.

Los resultados obtenidos en el test TMT-B son los siguientes:

**Tabla 29: TMT-B. Puntuación pretratamiento vs. Dato normativo.**

	<b>Grupo de edad (n)</b>	<b>Media muestra (Dt)</b>	<b>Valor normativo</b>	<b>t Sig. bilateral</b>
TMT-B N = 75	< 50 (3)	208,00 (240,82)	78	0,93 0,44
	50-69 (42)	166,19 (122,14)	108,5	3,06 0,004**
	70 ó más (30)	226,26 (129,32)	196	1,28 0,21

A pesar de un peor rendimiento de los pacientes oncológicos de cualquier grupo de edad en el *Trail Making Test-B* (mayor tiempo invertido en la realización de la tarea propuesta) frente al valor normativo, estas diferencias sólo son significativas en el caso de los pacientes entre 50 y 69 años. Esto indica que los aspectos de la función ejecutiva evaluados por el TMT-B (secuenciación combinada de categorías y rastreo visual) están deteriorados estadísticamente en el citado tramo de edad. Los participantes menores de cincuenta años y los mayores de setenta no difieren significativamente del valor estipulado correspondiente.

Por tanto, respecto a la función ejecutiva, se rechaza la hipótesis nula esperada y se acepta la alternativa. Existen diferencias antes de la administración de quimioterapia en los pacientes de cáncer de colon en cuanto a resistencia a la interferencia, y en aquellos entre cincuenta y sesenta y nueve años en cuanto a secuenciación de categorías y rastreo visual; siendo su puntuación menor a lo establecido por los datos normativos.

La tabla 30 nos muestra la frecuencia y porcentaje de los casos de pacientes que puntúan por debajo de una desviación típica o de dos desviaciones por debajo de la media (valor normativo).

**Tabla 30: Casos clínicos en Función Ejecutiva: línea base.**

<b>Prueba</b>	<b>Normal n; %</b>	<b>&lt;1 Dt n; %</b>	<b>&lt;2 Dt n; %</b>
Palabra	39 54,9%	16 22,5%	16 22,5%
Color	48 64,9%	17 23%	9 12,1%
Color-Palabra	41 55,4%	16 21,6%	17 23%
Interferencia	56 75,7%	13 17,6%	5 6,7%
TMT-B	60 80%	10 13,3%	5 6,7%

Como se aprecia en la tabla, antes de que los pacientes reciban el tratamiento de quimioterapia se observa un 19,5% de deterioro dudoso o borderline, mientras que el 14,2% de los evaluados puntúan dos desviaciones típicas por debajo de la media, y por tanto muestran un deterioro evidente. En total, el porcentaje promedio de personas que presentan deterioro en la función ejecutiva es del 33,7%.

#### *Memoria verbal.*

En las tablas 31 y 32 se pueden observar los datos comparativos entre la memoria verbal de los pacientes antes de la quimioterapia y los valores de referencia mediante t de Student. La tabla 33 por su parte expone la frecuencia y porcentaje de casos clínicos.

**Tabla 31: Aprendizaje seriado de palabras.**

#### **Puntuación pretratamiento vs. Dato normativo.**

<b>Grupo de edad (n)</b>	<b>Media muestra (Dt)</b>	<b>Valor normativo</b>	<b>t Sig. bilateral</b>
< 50 (3)	94,33 (4,72)	84,89	3,46 0,07
50-70; 5-12 años de estudios (45)	80,44 (13,06)	82,14	-0,87 0,38
> 70 (28)	68,07 (13,14)	68,11	-0,01 0,98

**Tabla 32: Recuerdo de Textos. Puntuación pretratamiento vs. Dato normativo.**

	<b>Grupo de edad (n)</b>	<b>Media muestra (Dt)</b>	<b>Valor normativo</b>	<b>t Sig. bilateral</b>
Evocación inmediata	< 50 (3)	17,00 (3,50)	16,88	-0,05 0,95
	50-70; 5-12 años estudios (45)	13,54 (4,11)	15,07	-2,48 0,01*
	> 70 (29)	10,84 (3,64)	12,40	-2,30 0,02*
Inmediata con indicios	< 50 (3)	19,50 (5,19)	19,18	0,10 0,92
	50-70; 5-12 años estudios (45)	16,96 (3,75)	16,97	-0,00 0,99
	> 70 (29)	14,87 (3,58)	13,50	2,07 0,04*
Evocación diferida	< 50 (3)	18,50 (3,90)	17,65	0,37 0,74
	50-70; 5-12 años estudios (45)	14,51 (4,41)	14,36	0,23 0,82
	> 70 (29)	11,68 (5,03)	12,60	-0,97 0,33
Diferida con indicios	< 50 (3)	19,50 (4,35)	19,63	-0,05 0,96
	50-70; 5-12 años estudios (45)	16,12 (5,34)	16,71	-0,73 0,46
	> 70 (29)	13,62 (6,03)	13,50	-0,10 0,91

No existen diferencias significativas en el aprendizaje de un listado de palabras antes de aplicar la quimioterapia; mientras que se observa que el recuerdo inmediato libre está por debajo de lo estipulado en aquellos pacientes que tienen de cincuenta años en adelante ( $p < 0,05$ ); el recuerdo inmediato mejora por encima del dato normativo en mayores de 70 años cuando se les facilita el recuerdo con pistas, aunque con una significación ajustada ( $p = 0,048$ ).

**Tabla 33: Casos clínicos en Memoria Verbal: línea base.**

<b>Prueba</b>	<b>Normal n; %</b>	<b>&lt;1 Dt n; %</b>	<b>&lt;2 Dt n; %</b>
Aprendizaje Seriado	72; 93,5%	5; 6,5%	0
Recuerdo Inmediato	60; 77,9%	16; 20,8%	1; 1,3%
Recuerdo Inm. con indicios	68; 88,3%	8; 10,4%	1; 1,3%
Recuerdo Diferido	72; 93,5%	5; 6,5%	0
Recuerdo Dif. con indicios	70; 90,9%	3; 3,9%	4; 5,2%

El promedio de personas que ostentan puntuaciones por debajo de una desviación típica de la media, deterioro sutil en memoria verbal, es de 9,5% y con claro deterioro, puntúan por debajo de dos desviaciones típicas, es de 1,5%. Por tanto, un 11% de los evaluados presenta alteraciones en memoria verbal antes de recibir la quimioterapia.

*Función psicomotora:*

La tabla 34 incluye los datos de la comparación entre las puntuaciones de la medida pretratamiento de la muestra en las pruebas que miden este dominio (Clave de números y TMT-A) con los datos normativos, mediante la prueba t de Student.

**Tabla 34: Clave de números. Puntuación pretratamiento vs. Dato normativo.**

Prueba	Grupo de edad (n)	Media muestra (Dt)	Valor normativo	t Sig. bilateral
Clave de números	< 50 (3)	40,33 (5,50)	38,53	0,56 0,62
	50-70; 5-12 años estudios (45)	25,31 (9,77)	24,26	0,72 0,47
	> 70 (28)	16,07 (8,33)	22,93	-4,35 0,000**
TMT-A	< 50 (3)	36,00 (7,21)	34	0,48 0,67
	50-69 (42)	57,38 (28,05)	43	3,32 0,002**
	≥ 70 (32)	96,68 (47,88)	80	1,97 0,05

Los resultados en Clave de números reflejan que los pacientes mayores de 70 años presentan una peor puntuación ( $p < 0,01$ ). En el TMT-A, los mayores de cincuenta y menores de setenta años emplean más segundos de lo esperable según el baremo.

**Tabla 35: Casos clínicos en Habilidad Psicomotora: línea base.**

Prueba	Normal n; %	<1 Dt n; %	<2 Dt n; %
Clave de números	61; 80,3%	15; 19,7%	0
TMT-A	60; 77,9%	15; 19,5%	2; 2,6%

En este dominio un 19,6% de los pacientes presentan un rendimiento borderline y un 2,6% un déficit evidente. En total, hay un 22% de personas con posible deterioro en habilidad psicomotora.

Los datos que comparan el funcionamiento ejecutivo, la memoria verbal y la habilidad psicomotora con los datos normativos, revelan que los pacientes de cáncer de colon tienen déficit en los tres dominios cognitivos antes de recibir quimioterapia.

### 3. Resultados de las variables moduladoras de la función cognitiva.

En primer lugar se comprobó la normalidad de las puntuaciones cognitivas mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov (ver Tabla 36).

**Tabla 36: Prueba de normalidad de las variables cognitivas.**

TEST NEUROPSICOLÓGICO (N)		Kolmogorov-Smirnov	
		Media (Dt)	Z; Sig.
Clave de números (76)		22,50 (10,71)	0,77 0,58
TMT	A (77)	72,88 (42,26)	1,50 0,02*
	B (75)	191,89 (133,34)	1,23 0,09
Stroop (74)	Palabra	101,10 (18,92)	0,81 0,51
	Color	66,00 (13,47)	0,66 0,77
	Color-Palabra	39,04 (11,48)	0,61 0,83
	Interferencia	-0,67 (8,67)	0,48 0,97
	Interferencia CorreSP	-4,50 (9,44)	0,45 0,98
	Interferencia CorreAM	-1,74 (9,88)	0,52 0,94
Aprendizaje seriado de palabras (76)		76,43 (14,54)	1,17 0,12
Historias (77)	Inmediato	12,66 (4,17)	0,66 0,76
	Inmediato con indicios	16,27 (3,87)	0,71 0,68
	Diferido	13,60 (4,88)	0,79 0,55
	Diferido con indicios	15,31 (5,70)	1,52 0,01*

Los datos muestran que las subpruebas TMT-A y Recuerdo de Historias Diferido con indicios no siguen la distribución normal.

#### 1. Edad.

Es bien conocida la relación entre rendimiento cognitivo y la edad del evaluado. Interesa verificar expresamente que los pacientes de cáncer de colon mayores rinden peor cognitivamente, y con ello tienen un riesgo mayor de ser afectados por factores que perjudican la capacidad mental (ver Tabla 37, en la que aparecen las correlaciones paramétricas de Pearson y no paramétricas de Spearman).

**Tabla 37: Edad y rendimiento cognitivo.**

TEST NEUROPSICOLÓGICO (N)		EDAD	
		Correlación Pearson	Sig.
Clave de números (76)		-0,63	0,000**
TMT	A (77)	0,61	0,001**
	B (75)	0,21	0,06
Stroop (74)	Palabra	-0,42	0,000**
	Color	-0,33	0,003**
	Color-Palabra	-0,16	0,15
	Interferencia	0,12	0,30
	Interferencia CorreSP	-0,07	0,54
	Interferencia CorreAM	-0,11	0,33
Aprendizaje seriado de palabras (76)		-0,50	0,000**
Historias (77)	Inmediato	-0,30	0,006**
	Inmediato con indicios	-0,24	0,03*
	Diferido	-0,28	0,01*
	Diferido con indicios	-0,32	0,005**

Existen correlaciones significativas en rendimiento cognitivo según la edad del paciente oncológico. Concretamente, hay una correlación negativa estadísticamente significativa entre la variable edad y las puntuaciones en las pruebas Clave de números ( $r = -0,63$ ;  $p = 0,000$ ), Aprendizaje seriado de palabras ( $r = -0,50$ ;  $p = 0,000$ ), subpruebas del test Stroop (Palabra:  $r = -0,46$ ;  $p = 0,000$ ; Color:  $r = -0,33$ ;  $p = 0,003$ ), y las subpruebas de Recuerdo de textos (Inmediato libre:  $r = -0,30$ ,  $p = 0,009$ ; Inmediato con indicios:  $r = -0,24$ ,  $p = 0,032$ ; Diferido libre:  $r = -0,28$ ,  $p = 0,011$  y Diferido con pistas:  $r = -0,32$ ,  $p = 0,005$ ). Existe una correlación positiva significativa entre la edad y las puntuaciones en el TMT-A ( $r = 0,61$ ;  $p = 0,001$ ), esto revela que los pacientes mayores invierten más segundos en resolver esta tarea, obteniendo peores resultados. No hubo correlación significativa ( $p > 0,05$ ) entre la edad y las puntuaciones en TMT-B, Color-Palabra ni con el factor Interferencia del test Stroop (tampoco en Interferencia CorreSP, ni Interferencia CorreAM). La mayor parte de los datos respalda la hipótesis de que el rendimiento cognitivo empeora con la edad.

## 2. Años de escolaridad.

Para valorar las diferencias en funcionamiento cognitivo según el grado de formación escolar, se realizó un análisis de varianza tomando como variable independiente los años de estudios realizados con tres niveles: alto (participantes con mas de doce años de escolaridad), medio (entre cinco y doce años de estudios) y bajo (menos de cinco años de estudios). Además de la normalidad de las variables, se valoró la homogeneidad de varianzas mediante la prueba de Levene (ver Tabla 38) como requisito para usar pruebas paramétricas.

Sólo difieren de la distribución normal las puntuaciones obtenidas en el test Trazos-A y Recuerdo diferido con indicios; el resto de puntuaciones siguen dicha distribución.

**Tabla 38: Prueba Levene de homogeneidad de varianzas de las variables cognitivas.**

TEST NEUROPSICOLÓGICO (N)		Homogeneidad de varianzas	
		Estadístico Levene.	Sig.
Clave de números (76)		0,08	0,91
TMT	A (77)	11,64	0,000**
	B (75)	8,04	0,001**
Stroop (74)	Palabra	2,17	0,12
	Color	2,55	0,08
	Color-Palabra	0,51	0,59
	Interferencia	0,66	0,52
	Interferencia CorreSP	0,13	0,87
	Interferencia CorreAM	0,13	0,87
Aprend. seriado de palabras (76)		2,98	0,05
Historias (77)	Inmediato	0,17	0,83
	Inmediato con indicios	0,49	0,61
	Diferido	0,29	0,74
	Diferido con indicios	2,83	0,06

Los resultados de la prueba de Levene indican que la mayoría de las variables cumplen el supuesto de homogeneidad de varianzas según años de escolaridad, no siendo así en el caso del test TMT-A y TMT-B. Por lo tanto, las diferencias en rendimiento cognitivo según años de escolaridad se calcularon con un ANOVA para el test Stroop, Aprendizaje seriado de palabras, Clave de números y Recuerdo de textos (excepto Diferido con indicios).

La tabla 39, presenta el ANOVA realizado para dichas pruebas y muestra las diferencias encontradas por años de escolaridad:

**Tabla 39: Rendimiento cognitivo por años de Escolaridad (ANOVA).**

TEST NEUROPSICOLÓGICO (N)		F.	Sig.
Clave de números (76)		20,42	0,000**
Stroop (74)	Palabra	11,48	0,000**
	Color	3,23	0,045*
	Color-Palabra	7,84	0,001**
	Interferencia	2,10	0,13
	Interferencia CorreSP	7,97	0,001**
	Interferencia CorreAM	9,12	0,000**
Aprend. seriado de palabras (76)		7,71	0,001**
Historias (77)	Inmediato	12,78	0,000**
	Inmediato con indicios	8,96	0,000**
	Diferido	9,25	0,000**

Para todos los test con resultado significativo en el ANOVA, en los que se encontró una diferencia estadísticamente significativa según años de escolaridad, se utilizó la prueba de Tukey para discernir entre qué subgrupos de escolaridad (bajo, medio y alto) había diferencias significativas. La tabla 40 expone, a efectos prácticos, sólo las comparaciones entre estas variables que obtuvieron una relación estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ).

**Tabla 40: Comparaciones del rendimiento cognitivo por años de Escolaridad.**

Variable dependiente (N)	Comparaciones entre grupos según estudios. Media.		Diferencia de medias	Sig.
Clave de números (76)	Bajo (29) 15,00	Alto (17) 31,23	-16,23	0,000**
	Bajo (29) 15,00	Medio (30) 24,80	-9,80	0,000**
	Medio (30) 24,80	Alto (17) 31,23	-6,43	0,045*
Aprendizaje seriado de palabras (76)	Bajo (29) 69,31	Alto (17) 84,65	-15,33	0,001**
	Bajo (29) 69,31	Medio (30) 78,67	-9,35	0,024*
Palabras (74)	Bajo (27) 90,40	Medio (30) 102,96	-12,55	0,016*
	Bajo (27) 90,40	Alto (17) 114,82	-24,41	0,000**
Color-Palabra (74)	Bajo (27) 33,40	Alto (17) 46,11	-12,71	0,001**
Interferencia CorreSP (74)	Bajo (27) -8,96	Alto (17) 1,66	-10,63	0,000**
Interferencia CorreAM (74)	Bajo (27) -6,73	Alto (17) 5,00	-11,73	0,000**
Recuerdo inmediato libre (77)	Bajo (30) 10,36	Medio (30) 13,13	-2,76	0,012*
	Bajo (30) 10,36	Alto (17) 15,88	-5,51	0,000**
	Medio (30) 13,13	Alto (17) 15,88	-2,74	0,040*
Recuerdo inmediato con indicios (77)	Bajo (30) 14,35	Medio (30) 16,81	-2,46	0,023*
	Bajo (30) 14,35	Alto (17) 18,73	-4,38	0,000**
Recuerdo diferido Libre (77)	Bajo (30) 11,03	Medio (30) 14,56	-3,53	0,008*
	Bajo (30) 11,03	Alto (17) 16,44	-5,40	0,000**

La prueba HSD de Tukey reveló que no existen diferencias significativas entre los pacientes de status académico medio y alto (con la salvedad de Clave de números y Recuerdo Inmediato libre). Existen diferencias significativas ( $p < 0,01$ ) entre el nivel de instrucción bajo y el alto, los pacientes de nivel de estudios bajo presentan un peor rendimiento frente al nivel alto en todas las pruebas en las que se aplicó la prueba de Tukey (excepto la subprueba Colores del test Stroop). Además, se detectó un menor

rendimiento en los pacientes de cáncer de colon cuya escolaridad no supera los cinco años de enseñanza académica frente a los que tienen entre cinco y doce años de estudios en Clave de números, Aprendizaje Seriado de palabras, Palabras, Recuerdo Inmediato, libre y con pistas, y Recuerdo Diferido libre.

En los casos que no cumplieran los requisitos necesarios para la aplicación de pruebas paramétricas (TMT A y B; Recuerdo diferido de historias con indicios) se realizó la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis. Los resultados de dicha prueba se observan en la tabla 41.

**Tabla 41: Rendimiento cognitivo según años de Escolaridad (Kruskal-Wallis).**

	<b>Años de estudios realizados (n)</b>	<b>Media</b>	<b><math>\chi^2</math> Sig.</b>
TMT-A	<5 años (30)	97,53	20,78 0,000**
	Entre 5 y 12 (30)	64,33	
	> 12 años (17)	44,47	
TMT-B	<5 años (28)	270,17	25,68 0,000**
	Entre 5 y 12 (30)	175,83	
	> 12 años (17)	91,29	
Recuerdo diferido con indicios	<5 años (30)	12,50	21,93 0,000**
	Entre 5 y 12 (30)	16,81	
	> 12 años (17)	18,41	

La prueba no paramétrica Kruskal-Wallis confirma que existen diferencias significativas por años de estudios realizados en el *Trail Making Test* - A y B, y en el Recuerdo Diferido de historias con indicios. En esta ocasión, al igual que ocurrió en el análisis paramétrico anterior, los datos muestran una tendencia en la que menos años de instrucción académica se corresponden invariablemente con peor rendimiento neuropsicológico del paciente (siempre teniendo presente que la interpretación del TMT es inversa al resto de pruebas neuropsicológicas, porque sólo en este test las puntuaciones mayores implican peor rendimiento).

3. Género.

Se valora la existencia de un funcionamiento cognitivo diferencial por sexo para los tres dominios evaluados de los 49 varones y los de las 28 mujeres del estudio. A continuación se exponen los datos resultantes de aplicar comparaciones estadísticas mediante pruebas paramétricas (prueba t) y no paramétricas (U de Mann-Whitney); los test neuropsicológicos que no cumplen criterios de normalidad y homogeneidad de varianzas son el TMT-A y el Recuerdo Diferido con indicios.

*Función ejecutiva:* Los datos sobre estas diferencias se observan en la tabla 42.

**Tabla 42: Rendimiento en función ejecutiva según Género.**

Prueba (n)	Subprueba	Género	Media	t Sig.
Stroop 48♂ 26♀	Palabras	Varón	100,75 (18,21)	-0,22
		Mujer	101,76 (20,53)	0,82
	Colores	Varón	65,43 (12,97)	-0,48
		Mujer	67,03 (14,54)	0,62
	Color-Palabra	Varón	38,12 (11,22)	-0,93
		Mujer	40,73 (11,96)	0,35
	Interferencia	Varón	-1,29 (8,83)	-0,82
		Mujer	0,46 (8,41)	0,41
	Interferencia CorreSP	Varón	-5,31 (9,57)	-1,00
		Mujer	-3,00 (9,19)	0,32
	Interferencia CorreAM	Varón	-2,61 (9,91)	-1,02
		Mujer	-0,14 (9,82)	0,30
TMT 48♂ 27♀	B	Varón	182,85 (129,72)	-0,79
		Mujer	207,96 (135,13)	0,43

Conforme a la hipótesis nula, los pacientes varones no difieren cognitivamente de las mujeres pues no existen diferencias estadísticamente significativas.

*Memoria verbal:* Las diferencias entre hombres y mujeres se aprecian en la tabla 43.

**Tabla 43: Rendimiento en memoria verbal según Género.**

Prueba (n)	Subprueba	Género	Media	t	Z
Recuerdo de Historias 49♂ 28♀	Inmediato	Varón	13,01 (4,33)	0,96	0,33
		Mujer	12,05 (3,88)		
	Inmediato con indicios	Varón	16,33 (4,11)	0,17	0,86
		Mujer	16,17 (3,48)		
	Diferido	Varón	13,82 (4,81)	0,52	0,60
		Mujer	13,21 (5,07)		
	Diferido con indicios	Varón	15,57 (5,33)	-0,85	0,39
		Mujer	14,85 (6,39)		
Aprend seriado de palabras 49♂ 27♀	Varón	77,84 (13,41)	1,13	0,26	
	Mujer	73,89 (16,34)			

Los datos reflejan ausencia de diferencias significativas en memoria verbal entre los hombres y las mujeres evaluados en el estudio.

*Habilidad psicomotora:* La tabla 44 expone los resultados obtenidos por los pacientes de cáncer de colon en las pruebas TMT-A y Clave de números estableciendo diferencias en rendimiento entre ambos sexos.

**Tabla 44: Rendimiento en habilidad psicomotora según Género.**

Prueba (n)	Subprueba	Género	Media	t	Z
TMT - A 49♂ 28♀	Varón	64,91	-1,28	0,20	
	Mujer	86,82			
Clave de números 49♂ 27♀	Varón	22,53 (9,59)	0,03	0,97	
	Mujer	22,44 (12,69)			

No existen diferencias estadísticamente significativas en habilidad psicomotora en cuanto a género se refiere.

Se puede observar que los pacientes evaluados agrupados por sexo, hombres versus mujeres, no difieren estadísticamente en ninguno de los test neuropsicológicos propuestos en la presente investigación. Por tanto, se acepta la hipótesis nula sobre la actuación neuropsicológica en función ejecutiva, habilidad psicomotora, ni en memoria verbal en base a esta variable.

#### 4. Ansiedad.

En la siguiente tabla se recogen las correlaciones paramétricas (Pearson) y no paramétricas (Spearman) entre el nivel de ansiedad medido con el HAD y el rendimiento cognitivo de los pacientes de cáncer de colon.

**Tabla 45: Ansiedad y rendimiento neuropsicológico.**

TEST NEUROPSICOLÓGICO (N)		ANSIEDAD	
		Correlación Pearson	Spearman Sig.
Clave de números (76)		0,23	0,03*
TMT	A (77)	-0,10	0,39
	B (75)	-0,88	0,45
Stroop (74)	Palabra	0,11	0,33
	Color	0,14	0,21
	Color-Palabra	0,04	0,69
	Interferencia	-0,06	0,58
	Interferencia CorreSP	0,01	0,87
	Interferencia CorreAM	-0,002	0,98
Aprend. seriado de palabras (76)		-0,76	0,51
Historias (77)	Inmediato	0,18	0,10
	Inmediato con indicios	0,15	0,19
	Diferido	0,08	0,46
	Diferido con indicios	0,03	0,77

La correlación fue estadísticamente significativa únicamente en la subprueba Clave de números ( $r = 0,23$ ;  $p = 0,03$ ).

## 5. Depresión.

La tabla 46 representa las correlaciones paramétricas (Pearson) y no paramétricas (Spearman) entre los niveles de depresión de la muestra medidos con el HAD y las puntuaciones en las pruebas que evalúan los dominios cognitivos.

**Tabla 46: Depresión y rendimiento neuropsicológico.**

TEST NEUROPSICOLÓGICO (N)		DEPRESIÓN	
		Correlación Pearson	Sig. Spearman
Clave de números (76)		0,06	0,58
TMT	A (75)	0,09	0,44
	B (77)	0,05	0,67
Stroop (74)	Palabra	-0,15	0,18
	Color	-0,04	0,70
	Color-Palabra	-0,12	0,29
	Interferencia	-0,07	0,52
	Interferencia CorreSP	-0,14	0,22
	Interferencia CorreAM	-0,14	0,20
Aprend. seriado de palabras (76)		-0,12	0,28
Historias (77)	Inmediato	0,07	0,54
	Inmediato con indicios	0,06	0,58
	Diferido	-0,04	0,68
	Diferido con indicios	-0,04	0,70

Los datos indican ausencia de relaciones estadísticamente significativas entre el grado de depresión medido con el HAD y el rendimiento en las diferentes pruebas administradas. No se verifica una correlación negativa significativa entre la depresión y las pruebas de rendimiento cognitivo (test Stroop, Clave de números, Aprendizaje seriado de palabras, Recuerdo de historias y TMT). Señalar que 67 de los 77 participantes puntuaron niveles de depresión normales (83,1% sin depresión) con una media global de 3,7 sobre 21.

6. Astenia.

La tabla muestra la correlación entre el rendimiento cognitivo y la astenia media general, y la correlación entre el rendimiento cognitivo y la interferencia media que la astenia provoca en diversas áreas de la vida del paciente (con correlación de Spearman).

**Tabla 47: Astenia y rendimiento cognitivo.**

TEST NEUROPSICOLÓGICO (N)		ASTENIA	
		Astenia general media. Spearman Sig.	Interferencia media con ámbitos de la vida diaria. Spearman Sig.
Clave de números (76)		$\rho = 0,11$ $p = 0,33$	$\rho = 0,17$ $p = 0,15$
TMT	A (77)	$\rho = -0,03$ $p = 0,74$	$\rho = -0,06$ $p = 0,60$
	B (75)	$\rho = -0,19$ $p = 0,10$	$\rho = -0,29$ $p = 0,01^*$
Stroop (74)	Palabra	$\rho = 0,13$ $p = 0,27$	$\rho = 0,16$ $p = 0,16$
	Color	$\rho = -0,06$ $p = 0,63$	$\rho = 0,12$ $p = 0,29$
	Color-Palabra	$\rho = -0,08$ $p = 0,48$	$\rho = -0,04$ $p = 0,72$
	Interferencia	$\rho = -0,16$ $p = 0,20$	$\rho = -0,21$ $p = 0,07$
	Interferencia CorreSP	$\rho = -0,06$ $p = 0,58$	$\rho = -0,13$ $p = 0,26$
	Interferencia CorreAM	$\rho = -0,07$ $p = 0,57$	$\rho = -0,10$ $p = 0,40$
Aprend. seriado de palabras (76)		$\rho = 0,00$ $p = 0,99$	$\rho = 0,01$ $p = 0,90$
Historias (77)	Inmediato	$\rho = 0,00$ $p = 0,93$	$\rho = 0,06$ $p = 0,60$
	Inmediato con indicios	$\rho = 0,18$ $p = 0,13$	$\rho = 0,05$ $p = 0,65$
	Diferido	$\rho = 0,13$ $p = 0,29$	$\rho = -0,01$ $p = 0,90$
	Diferido con indicios	$\rho = -0,05$ $p = 0,66$	$\rho = -0,00$ $p = 0,94$

No existe correlación estadística significativa entre el rendimiento cognitivo y las puntuaciones en astenia (nivel de astenia general e interferencia con áreas de la vida del paciente), salvo el TMT-B que mantiene una correlación negativa con la interferencia media de la astenia en la vida del paciente ( $p = 0,013$ ).

## 7. Hemoglobina en sangre.

La tabla expuesta a continuación muestra los resultados correlacionales paramétricos (Pearson) y no paramétricos (Spearman) entre la cantidad de hemoglobina por dl. de sangre y el rendimiento en los diferentes dominios cognitivos.

**Tabla 48: Hemoglobina y rendimiento neuropsicológico.**

TEST NEUROPSICOLÓGICO (N)		HEMOGLOBINA	
		Correlación Pearson	Spearman Sig.
Clave de números (68)		0,17	0,14
TMT	A (69)	-0,30	0,01*
	B (67)	-0,09	0,44
Stroop (67)	Palabra	0,14	0,25
	Color	0,02	0,81
	Color-Palabra	-0,09	0,43
	Interferencia	-0,19	0,11
	Interferencia CorreSP	-0,11	0,37
	Interferencia CorreAM	-0,09	0,44
Aprendizaje seriado de palabras 69		0,14	0,24
Historias (69)	Inmediato	-0,03	0,77
	Inmediato con indicios	-0,17	0,14
	Diferido	-0,10	0,39
	Diferido con indicios	-0,13	0,29

Únicamente las puntuaciones obtenidas en la prueba TMT-A correlacionan negativamente con la hemoglobina de la muestra. Cuanto menor es la concentración de hemoglobina en sangre más segundos empleados en terminar la prueba, afectando a la velocidad psicomotora.

Las puntuaciones en las pruebas neuropsicológicas restantes no presentan correlación con la hemoglobina de la muestra.

8. Pronóstico médico.

La variable “Pronóstico médico” abarca las siguientes categorías: desfavorable, favorable, muy favorable y dudoso. Se procedió a hallar las diferencias grupales mediante el ANOVA para variables paramétricas, una vez comprobados los supuestos de normalidad y homogeneidad de varianzas, y la prueba Kruskal-Wallis para variables no paramétricas. La siguiente tabla muestra los datos entre el pronóstico médico y el rendimiento en los diferentes dominios cognitivos.

**Tabla 49: Rendimiento neuropsicológico según Pronóstico médico.**

TEST NEURO-PSICOLÓGICO		PRONÓSTICO MÉDICO: n, media. F/ $\chi^2$ ; Sig.				
		No favorable	Favorable	Muy favorable	Dudoso	F $\chi^2$ Sig.
Clave de números		4 18,75	47 22,63	14 24,14	1 19,00	0,30 0,81
TMT	A	4 79,50	47 70,42	14 62,64	1 33,00	3,10 0,37
	B	4 209,75	46 197,08	14 146,28	1 159,00	0,64 0,58
Stroop	Palabra	4 93,00	45 102,26	14 107,35	1 64,00	2,05 0,11
	Color	4 66,00	45 66,37	14 69,57	1 52,00	0,68 0,56
	P-C	4 35,00	45 38,26	14 43,35	1 20,00	2,12 0,10
	Interferencia	4 -3,49	45 -1,81	14 1,31	1 -8,68	0,81 0,48
	Interferencia CorreSP	4 -9,00	45 -5,39	14 -1,30	1 -20,03	1,89 0,14
	Interferencia CorreAM	4 -6,37	45 -2,58	14 1,77	1 -18,74	2,04 0,11
Apred. seriado de palabras		4 76,50	46 75,65	14 81,43	1 84,00	0,67 0,57
Historias (69)	Inmediato	4 13,62	47 12,48	14 14,21	1 14,00	0,73 0,53
	Inm. con indicios	4 16,87	47 16,04	14 17,85	1 19,50	1,04 0,38
	Diferido	4 13,37	47 13,40	14 15,82	1 13,00	0,92 0,43
	Dif. con indicios	4 10,87	47 15,29	14 16,96	1 18,50	2,08 0,55

Se acepta la hipótesis nula, pues no hubo diferencias significativas entre los grupos, tanto en los análisis paramétricos como no paramétricos.

## 9. Comorbilidad:

Se realiza el ANOVA con las variables que cumplen los supuestos para la aplicación de pruebas paramétricas y Kruskal-Wallis cuando no los cumplen. En la siguiente tabla (tabla 50) se aprecia cómo no se han encontrado diferencias significativas entre la comorbilidad en el paciente y los resultados neuropsicológicos.

**Tabla 50: Rendimiento cognitivo según Comorbilidad.**

TEST NEURO-PSICOLÓGICO		COMORBILIDAD: n, media. F/ $\chi^2$ ; Sig.			
		No más enfermedad	Una enfermedad	Más de una enfermedad	F $\chi^2$ Sig.
Clave de números		34 23,14	29 23,65	5 13,80	1,94 0,15
TMT	A	34 67,73	29 70,34	5 78,40	0,53 0,76
	B	33 172,24	29 200,06	5 253,60	0,95 0,39
Stroop (67)	Palabra	34 102,41	28 103,71	4 90,25	0,87 0,42
	Color	34 67,50	28 66,25	4 60,75	0,51 0,59
	Color-Palabra	34 37,55	28 40,78	4 37,25	0,73 0,48
	Interferencia	34 -2,97	28 0,54	4 1,18	1,53 0,22
	Interferencia CorreSP	34 -6,42	28 -2,75	4 -5,77	1,20 0,30
	Interferencia CorreAM	34 -3,52	28 0,06	4 -3,67	1,09 0,34
Aprendizaje seriado de palabras		34 79,94	28 75,21	5 65,60	2,65 0,07
Historias (69)	Inmediato	34 13,30	29 13,05	5 9,80	1,72 0,18
	Inmediato con indicios	34 16,88	29 16,74	5 12,20	3,14 0,04*
	Diferido	34 14,17	29 14,08	5 10,00	1,72 0,18
	Diferido con indicios	34 15,82	29 15,43	5 12,70	2,58 0,27

La prueba Recuerdo Inmediato con indicios presenta diferencias estadísticamente significativas según la comorbilidad del paciente, aunque el valor de la significación es limítrofe ( $p = 0,49$ ). Se aprecia que los pacientes con cáncer y los que sufren una enfermedad crónica adicional son capaces de recordar unos 17 ítems de los 23 posibles, mientras que los que padecen más de dos enfermedades recuerdan 12.

10. Estadio del cáncer de colon.

A continuación se muestran los datos paramétricos (ofrecidos por la prueba t de Student) y no paramétricos (U de Mann-Whitney) sobre las diferencias en rendimiento cognitivo según el estadio de la enfermedad oncológica, II ó III:

**Tabla 51: Rendimiento cognitivo según Estadio de la enfermedad.**

TEST NEUROPSICOLÓGICO		ESTADIO (n)		Media	t	Z
					Sig.	
Clave de números		Estadio II	24	26,87	2,49	
		Estadio III	44	20,38	0,015*	
TMT	A	Estadio II	24	55,50		-2,89
		Estadio III	44	77,34	0,004**	
	B	Estadio II	24	146,16		-2,08
		Estadio III	43	215,02	0,041*	
Stroop	Palabra	Estadio II	24	110,37		-2,60
		Estadio III	42	97,57	0,009**	
	Color	Estadio II	24	71,87		2,70
		Estadio III	42	63,52	0,009**	
	P-C	Estadio II	24	43,79		2,94
		Estadio III	42	36,11	0,005*	
Interferencia	Estadio II	24	0,38		1,17	
	Estadio III	42	-2,15	0,24		
Interferencia CorreSP	Estadio II	24	-1,57		2,19	
	Estadio III	42	-6,68	0,03*		
Interferencia CorreAM	Estadio II	24	1,71		2,40	
	Estadio III	42	-4,13	0,018*		
Aprendizaje seriado de palabras		Estadio II	24	85,50		-3,74
		Estadio III	43	72,09	0,000**	
Historias	Rdo. Inmediato	Estadio II	24	14,31		2,13
		Estadio III	44	12,19	0,036*	
	Rdo. Inm. con indicios	Estadio II	24	18,00		2,47
		Estadio III	44	15,68	0,016*	
Rdo. Diferido	Estadio II	24	16,10		3,02	
	Estadio III	44	12,59	0,004**		
Rdo. Dif. con indicios	Estadio II	24	17,79		-3,02	
	Estadio III	44	14,13	0,003**		

Como puede observarse en los datos, a excepción de la interferencia corregida mediante el método tradicional, aparecen diferencias estadísticamente significativas en rendimiento cognitivo a favor de la hipótesis alternativa y siempre en la misma dirección. Como muestran las medias, los participantes en estadio III de la enfermedad tienen una peor puntuación que los participantes en estadio II en todas las pruebas evaluadas.

A continuación se exponen las tablas 52, 53 y 54 con los casos clínicos detectados en los tres dominios cognitivos según estadio.

**Tabla 52: Casos clínicos en función ejecutiva por estadio.**

Prueba	Estadio	Normal n; %	<1 Dt n; %	<2 Dt n; %
Palabra	II	19 82,6%	3 13%	1 4,3%
	III	18 45%	10 25%	12 30%
Color	II	18 75%	6 25 %	0
	III	26 61,9%	9 21,4%	7 16,7%
Color- Palabra	II	16 66,7%	7 29,2%	1 4,2%
	III	21 50%	8 19%	13 31%
Interferencia	II	19 79,2%	4 16,7%	1 4,2%
	III	30 71,4%	8 19%	4 9,5%
TMT-B	II	22 91,7%	1 4,2%	1 4,2%
	III	32 74,4%	7 16,3%	4 9,3%

En aquellos pacientes cuya enfermedad está en estadio II, el porcentaje promedio de casos deteriorados en función ejecutiva es de 21% (borderline 17,6% y grave 3,38%). Mientras, en los pacientes en estadio III, el porcentaje de casos deteriorados es de 39,4% (deterioro sutil 20,14% y grave 19,3%).

**Tabla 53: Casos clínicos en habilidad psicomotora por estadio.**

Prueba	Estadio	Normal n; %	<1 Dt n; %	<2 Dt n; %
Clave de números	II	23 95,8%	1 4,2%	0
	III	31 70,5%	13 29,5%	0
TMT-A	II	22 91,7%	2 8,3%	0
	III	32 72,7%	11 25%	1 2,3%

En cuanto a los casos clínicos encontrados en el dominio cognitivo habilidad psicomotora, los pacientes en estadio II presentan un 6,25% de deterioro sutil. Por su parte, en estadio III se observa deterioro en el 28,4% de los participantes (sutil 27,25% y grave 1,15%).

**Tabla 54: Casos clínicos en memoria verbal por estadio.**

Prueba	Estadio	Normal n; %	<1 Dt n; %	<2 Dt n; %
Aprendizaje Seriado	II	24 100%	0	0
	III	40 90,9%	4 9,1%	0
Recuerdo Inmediato	II	22 91,7%	2 8,3%	0
	III	34 77,3%	9 20,5%	1 2,3%
Recuerdo Inm. con indicios	II	23 95,8%	1 4,2%	0
	III	37 84,1%	6 13,6%	1 2,3%
Recuerdo Diferido	II	24 100%	0	0
	III	40 90,9%	4 9,1%	0
Recuerdo Dif. con indicios	II	23 95,8%	1 4,2%	0
	III	39 88,6%	2 4,5%	3 6,8%

Finalmente, respecto a los casos clínicos hallados en el dominio de memoria verbal, un 3,34% de los pacientes con enfermedad en estadio II ostenta un deterioro calificable como borderline; frente al 13,6% de deterioro de aquellos que alcanzan el estadio III (borderline 11,36% y grave 2,28%).

El promedio general de participantes en estadio II con afectación cognitiva, antes de recibir el tratamiento de quimioterapia, es del 10,2%, donde predomina el deterioro sutil o límite 9% y únicamente el 1,1% alcanza un déficit grave. En aquellos con enfermedad oncológica en estadio III se observa casi el triple de deterioro, alcanzando un 27,13%, siendo sutil en el 19,5% de los casos y evidente en el 7,6%.

En aquellos con estadio III se aprecia que el daño cognitivo grave predomina sobre todo en función ejecutiva, seguido de memoria verbal y habilidad psicomotora en menor medida.

## 11. Tratamiento quirúrgico del cáncer de colon.

La variable “Tratamiento de cirugía” incluye la sigmoidectomía, hemicolectomía izquierda o derecha y otros. En relación a esta variable, cuando se cumple la normalidad y la homogeneidad de varianzas se halla la diferencia mediante el ANOVA, aquellas que no cumplen el supuesto de normalidad se analizan mediante Kruskal-Wallis.

**Tabla 55: Rendimiento neuropsicológico según tipo de Tratamiento quirúrgico.**

TEST NEURO- PSICOLÓGICO		TRATAMIENTO QUIRURGICO: n, media, F/ $\chi^2$ ; Sig.				
		Sigmoidec- tomía	Hemi. Der.	Hemi Izq.	Otros	F $\chi^2$ Sig.
Clave de números		29 22,62	26 21,42	8 27,75	3 21,33	0,71 0,54
TMT	A	29 68,68	26 75,42	8 57,25	3 57,33	1,56 0,66
	B	28 182,50	26 192,92	8 210,62	3 154,33	0,16 0,92
Stroop (67)	Palabra	27 101,70	26 102,42	8 105,75	3 97,66	0,14 0,93
	Color	27 67,77	26 66,00	8 66,75	3 65,33	0,09 0,96
	P-C	27 38,29	26 40,84	8 37,87	3 35,00	0,44 0,72
	Interferencia	27 -2,17	26 0,89	8 -2,96	3 -4,07	0,85 0,47
	Interferencia CorreSP	27 -6,07	26 -2,34	8 -6,37	3 -8,52	0,97 0,41
	Interferencia CorreAM	27 -3,19	26 0,48	8 -3,57	3 -5,84	0,89 0,45
Aprendizaje seriado de palabras 69		28 77,46	26 75,19	8 78,88	3 85,00	0,49 0,68
Historias (69)	Inmediato	29 13,53	26 12,11	8 13,12	3 15,50	0,96 0,41
	Inm. con indicios	29 16,46	26 16,57	8 16,31	3 18,50	0,26 0,85
	Diferido	29 13,87	26 13,98	8 13,62	3 15,83	0,15 0,92
	Dif. con indicios	29 14,48	26 16,19	8 16,37	3 17,50	0,58 0,90

Como muestra la presente tabla, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en rendimiento cognitivo en base al tratamiento quirúrgico aplicado.

12. Calidad de vida.

Bajo estas líneas se presentan las relaciones paramétricas (Pearson) y no paramétricas (Spearman) de los aspectos de la calidad de vida evaluados (global y áreas funcionales) con el rendimiento cognitivo, de tal forma que la tabla 56 muestra la relación entre la calidad de vida global y el rendimiento cognitivo y la tabla 57 recoge los datos que relacionan las áreas funcionales de la calidad de vida con el rendimiento cognitivo.

**Tabla 56: Calidad de vida global y rendimiento cognitivo.**

TEST NEUROPSICOLÓGICO		CALIDAD DE VIDA GLOBAL	
		Correlación Pearson	Sig. Spearman
Clave de números (76)		-0,27	0,81
TMT	A (77)	-0,02	0,85
	B (75)	0,00	0,95
Stroop 74	Palabra	-0,12	0,27
	Color	-0,17	0,13
	Color-Palabra	-0,00	0,98
	Interferencia	0,14	0,21
	Interferencia CorreSP	0,08	0,47
	Interferencia CorreAM	0,05	0,61
Aprend. seriado de palabras (76)		0,16	0,15
Historias 77	Inmediato	0,04	0,72
	Inmediato con indicios	0,03	0,76
	Diferido	0,10	0,36
	Diferido con indicios	0,07	0,52

Los datos obtenidos señalan la ausencia de correlación significativa entre las puntuaciones en las pruebas de rendimiento cognitivo con la calidad de vida global, por lo que no puede confirmarse la hipótesis alternativa planteada, esto es, se acepta la hipótesis nula ante la falta de relación entre los dominios cognitivos evaluados y la calidad de vida global.

Para comprobar si se confirma la hipótesis sobre la relación entre el rendimiento cognitivo y las cinco áreas funcionales de calidad de vida que incluye el cuestionario QLQ-C30, se procedió a analizar las relaciones mediante la prueba de correlación no paramétrica de Spearman y se obtuvieron los resultados que figuran en la tabla expuesta a continuación:

**Tabla 57: Áreas funcionales de calidad de vida y rendimiento cognitivo.**

TEST NEURO-PSICOLÓGICO (N)		AREAS FUNCIONALES DE CALIDAD DE VIDA				
		Correlación de Spearman ( $\rho$ ) Sig.				
		Física	Rol	Emocional	Cognitiva	Social
Clave de números (76)		$\rho = 0,10$ $p = 0,37$	$\rho = 0,22$ $p = 0,06$	$\rho = -0,20$ $p = 0,08$	$\rho = -0,03$ $p = 0,80$	$\rho = -0,41$ $p = 0,000^{**}$
TMT	A (77)	$\rho = -0,17$ $p = 0,14$	$\rho = 0,18$ $p = 0,11$	$\rho = 0,11$ $p = 0,35$	$\rho = 0,03$ $p = 0,77$	$\rho = 0,37$ $p = 0,001^{**}$
	B (75)	$\rho = 0,01$ $p = 0,90$	$\rho = 0,15$ $p = 0,21$	$\rho = 0,14$ $p = 0,23$	$\rho = 0,03$ $p = 0,76$	$\rho = 0,28$ $p = 0,01^*$
Stroop (74)	Palabra	$\rho = 0,00$ $p = 0,99$	$\rho = -0,13$ $p = 0,26$	$\rho = -0,03$ $p = 0,75$	$\rho = 0,05$ $p = 0,64$	$\rho = -0,34$ $p = 0,004^{**}$
	Color	$\rho = -0,04$ $p = 0,78$	$\rho = -0,11$ $p = 0,35$	$\rho = -0,15$ $p = 0,19$	$\rho = 0,11$ $p = 0,35$	$\rho = -0,23$ $p = 0,05$
	P-C	$\rho = -0,03$ $p = 0,78$	$\rho = -0,14$ $p = 0,23$	$\rho = -0,04$ $p = 0,70$	$\rho = 0,20$ $p = 0,08$	$\rho = -0,21$ $p = 0,07$
	Interferencia	$\rho = -0,02$ $p = 0,85$	$\rho = -0,01$ $p = 0,87$	$\rho = 0,01$ $p = 0,87$	$\rho = 0,22$ $p = 0,059$	$\rho = -0,01$ $p = 0,92$
	Interferencia CorreSP	$\rho = -0,01$ $p = 0,90$	$\rho = -0,09$ $p = 0,43$	$\rho = 0,01$ $p = 0,90$	$\rho = 0,20$ $p = 0,09$	$\rho = -0,13$ $p = 0,25$
	Interferencia CorreAM	$\rho = -0,02$ $p = 0,86$	$\rho = 0,11$ $p = 0,34$	$\rho = -0,00$ $p = 0,97$	$\rho = 0,19$ $p = 0,10$	$\rho = -0,18$ $p = 0,14$
Aprend. seriado de palabras (76)		$\rho = 0,10$ $p = 0,40$	$\rho = -0,11$ $p = 0,32$	$\rho = -0,06$ $p = 0,59$	$\rho = 0,09$ $p = 0,45$	$\rho = -0,24$ $p = 0,04^*$
Historias (77)	Inmediato	$\rho = 0,08$ $p = 0,46$	$\rho = -0,11$ $p = 0,33$	$\rho = -0,16$ $p = 0,17$	$\rho = -0,00$ $p = 0,96$	$\rho = -0,25$ $p = 0,03^*$
	Inm. con indicios	$\rho = -0,06$ $p = 0,56$	$\rho = -0,06$ $p = 0,56$	$\rho = -0,05$ $p = 0,63$	$\rho = -0,02$ $p = 0,84$	$\rho = -0,20$ $p = 0,08$
	Diferido	$\rho = -0,02$ $p = 0,85$	$\rho = 0,02$ $p = 0,83$	$\rho = -0,06$ $p = 0,60$	$\rho = 0,04$ $p = 0,68$	$\rho = -0,20$ $p = 0,80$
	Dif. con indicios	$\rho = 0,00$ $p = 0,99$	$\rho = -0,02$ $p = 0,86$	$\rho = -0,05$ $p = 0,65$	$\rho = -0,00$ $p = 0,96$	$\rho = -0,20$ $p = 0,07$

Los datos de la presente tabla ponen de relieve que las áreas funcionales de la calidad de vida física, rol, emocional y cognitiva no mantienen correlaciones estadísticamente significativas con el rendimiento en las diferentes pruebas cognitivas aplicadas a la muestra.

Únicamente se aprecia que la función social se relaciona con algunas pruebas y subpruebas de algunos test (en total seis de doce subpruebas). Esta relación se establece en una dirección contraria a lo que se postuló en la hipótesis alternativa de partida. Los participantes que poseen mejor percepción de su calidad de vida social tienen peor rendimiento en Dígito-símbolo, TMT-A y B, en la subprueba Palabra del test Stroop, en Aprendizaje seriado de palabras y en Recuerdo Inmediato libre de Historias. Concretamente, se observa que el área funcional social de la calidad de vida se asocia sobre todo con la habilidad psicomotora, pero también con aspectos de la función ejecutiva y la memoria verbal.

Un dato a destacar de la presente tabla es la aceptación de la hipótesis nula planteada entre el rendimiento en las pruebas propuestas y las quejas del paciente evaluadas mediante el cuestionario QLQ-C30 (área funcional cognitiva de la calidad de vida). Las quejas en memoria y concentración no presentan correlación estadísticamente significativa con ninguna de las pruebas empleadas en la valoración del rendimiento cognitivo. Así pues, la ausencia de relación entre las quejas del paciente (percepción subjetiva de su calidad de vida cognitiva) y su rendimiento en los test neuropsicológicos es un dato que coincide con las conclusiones de otros trabajos de investigación, ya citados en la parte introductoria.

La tercera cuestión propuesta en la hipótesis sobre la calidad de vida parte de los resultados obtenidos por los trabajos precedentes. En ellos se establece una relación entre el estado de ánimo y las quejas cognitivas del paciente. En este estudio se confirma esa relación entre ambas variables. Se han objetivado sendas correlaciones estadísticamente significativas entre la percepción subjetiva de la función cognitiva y el estado de ánimo. Existe una relación negativa significativa de la depresión y de la ansiedad con la función cognitiva percibida (correlaciones de Spearman:  $\rho = -0,45$ ;  $p = 0,000$  y  $\rho = -0,38$ ;  $p = 0,001$  respectivamente). Una mayor puntuación en depresión y en ansiedad se relaciona con un peor funcionamiento cognitivo percibido, esto es, con una mayor percepción de dificultades en su capacidad de memoria y concentración.

## 13. Screening sobre problemas físicos percibidos por el paciente.

La tabla 58 muestra los datos que relacionan problemas respiratorios (los pacientes mencionaban sobre todo asma y respiración dificultosa al caminar) con el rendimiento cognitivo. Siendo este problema físico del paciente el de mayor relevancia.

**Tabla 58: Problemas respiratorios y rendimiento cognitivo.**

TEST NEUROPSICOLÓGICO (N)		Problemas respiratorios	
		Spearman	Sig.
Clave de números (76)		-0,38	0,001**
TMT	A (77)	0,35	0,002**
	B (75)	0,20	0,07
Stroop (74)	Palabra	-0,39	0,001**
	Color	-0,29	0,01*
	Color-Palabra	-0,33	0,005*
	Interferencia	-0,13	0,26
	Interferencia CorreAM	-0,29	0,01*
	Interferencia CorreSP	-0,25	0,02*
Aprend. seriado de palabras (76)		-0,34	0,002**
Historias (77)	Inmediato	-0,30	0,010**
	Inn. con indicios	-0,31	0,008**
	Diferido	-0,31	0,007**
	Diferido con indicios	-0,29	0,01*

Los problemas relacionados con la respiración constituyen una variable física que mantiene relaciones estadísticamente significativas con las pruebas neuropsicológicas empleadas (exceptuando: Interferencia corregida de forma tradicional y TMT-B). Existe una correlación positiva con el test TMT-A ( $p < 0,01$ ) y negativa significativa en el resto de pruebas ( $p < 0,01$  en la mayoría de las pruebas y  $p < 0,05$  en Recuerdo Diferido con indicios, subpruebas Color, Color-Palabra, Interferencia CorreAM y CorreSP).

Puntuaciones mayores en dolor se relacionan significativamente con peor Recuerdo Diferido de textos con o sin indicios ( $\rho = -0,25$  y  $p = 0,03$  en ambos). La fatiga en el paciente se asocia a peor rendimiento en el TMT-A y en Recuerdo Diferido con indicios ( $\rho = 0,22$  y  $\rho = -0,25$ ;  $p < 0,05$  en ambos casos).

#### 14. Screening sobre problemas psicosociales actuales percibidos por el paciente.

El test Dígito-símbolo presenta una correlación positiva con problemas de administración del tiempo y solución de problemas ( $\rho = 0,25$ ;  $p = 0,02$ ).

El TMT-A no presenta correlaciones con los problemas de índole psicosocial en el paciente. Un mejor rendimiento en el TMT-B, menor tiempo empleado en la tarea, se relaciona de forma estadísticamente significativa con los problemas de duelo del paciente ( $\rho = -0,25$ ;  $p = 0,03$ ).

Un menor aprendizaje seriado de palabras se asocia con mayores problemas de sueño en el paciente ( $\rho = -0,25$ ;  $p = 0,02$ ) y con la dependencia en el paciente ( $\rho = -0,23$ ;  $p = 0,04$ ).

En el caso del test Stroop, no se ha hallado ningún dato que ponga en relación las diferentes subpruebas con algún problema psicosocial.

Mientras que, en el test Recuerdo de Historias se aprecian diversas correlaciones estadísticamente significativas:

- El Recuerdo Inmediato libre no presenta ninguna correlación psicosocial.
- El recuerdo Inmediato con indicios correlaciona negativamente con la ansiedad referida por el paciente ( $\rho = -0,23$ ;  $p = 0,04$ ) y positivamente con otros problemas psicosociales en el paciente ( $\rho = 0,25$ ;  $p = 0,03$ ).
- Así mismo, el Recuerdo Diferido de textos sin pistas mantiene una correlación negativa significativa con la ansiedad referida por el paciente ( $\rho = -0,26$ ;  $p < 0,05$ ), con problemas de sueño ( $\rho = -0,27$ ;  $p = 0,025$ ) y con déficit de actividades de ocio ( $\rho = -0,28$ ;  $p = 0,01$ ). Nuevamente en contra de lo esperado, mantiene una relación positiva significativa con otros problemas psicosociales ( $\rho = 0,25$ ;  $p = 0,03$ ).
- El recuerdo Diferido con indicios correlaciona de forma estadísticamente negativa con tristeza en el paciente ( $\rho = -0,25$ ;  $p = 0,03$ ) y sentimientos de ansiedad ( $\rho = -0,28$ ;  $p = 0,017$ ).

En general los datos indican que a mayor problemática psicosocial menor será el rendimiento del paciente en algunas pruebas cognitivas. Sin embargo, también hay correlaciones en sentido opuesto al esperado: la correlación positiva entre Dígitos y problemas de administración del tiempo, la negativa entre duelo y TMT-B, y las positivas entre el recuerdo inmediato con indicios y recuerdo diferido libre con otros problemas psicosociales en el paciente. Ciertos problemas psicosociales se relacionan con un peor rendimiento neuropsicológico en las pruebas mientras que otros se relacionan con mejor rendimiento.

### **Conclusiones del estudio descriptivo previo a la administración de quimioterapia**

El conocimiento alcanzado sobre las características de la muestra refleja que se compone predominantemente por varones mayores de 50 años. Se trata de personas casadas, con hijos, que a sus más de 65 años están jubiladas, en su mayoría no tienen antecedentes de enfermedad neurológica. Un 39% de ellos tiene menos de cinco años de estudios, lo cual se asocia a un peor rendimiento en las capacidades mentales. Estos pacientes no cuentan con el factor de protección de deterioro neuropsicológico que confiere una escolaridad elevada. Predominan los pacientes en estadio III del cáncer, operados, sobre todo mediante sigmoidectomía o hemicolectomía derecha, con pronóstico favorable, y con prescripción médica de FOLFOX-4 durante un periodo de tiempo de 6 meses. Como promedio, la muestra de pacientes tiene anemia ya que la cantidad basal de hemoglobina en sangre alcanza una media de 12,41 g/dl., quedando por encima del punto de corte mínimo estipulado bajo el que se diagnostica anemia en mujeres (12 g/dl.), pero bajo el punto de corte mínimo en hombres (13 g/dl.).

La muestra general no presenta problemas físicos ni psicosociales de elevada gravedad. A nivel de afectados, destaca una astenia moderada, que padece cerca del 25% de la muestra, seguida de problemas digestivos, característicos de la enfermedad oncológica padecida. De igual modo, los pacientes refieren sentimientos de tristeza (cerca del 25%), seguidos de problemas de sueño y ansiedad, con intensidades moderadas, que alcanzan una puntuación de 9 sobre 10 en algún caso. El problema más intenso de algunos pacientes se halla en el área sexual de su vida (7,75 sobre 10), aunque sólo lo padecen cuatro personas de las 77 evaluadas. Afortunadamente, ninguno de los pacientes oncológicos incluidos en la investigación refiere ideación suicida. En algunos casos individuales, la gravedad de estos problemas es tan intensa que probablemente requiera tratamiento específico; por eso, recomendamos hacer un seguimiento de cada caso, cuando existan problemas de alta gravedad que puedan interferir en la cognición y/o en la adaptación general del paciente a su vida normal.

Antes de la administración del tratamiento, son muy escasos los pacientes que tienen ansiedad o depresión clínica (según el cuestionario HAD, 6 personas presentaron niveles clínicos de depresión y 5 de ansiedad), el resto se encuadran dentro de la normalidad (64 participantes para ambas variables) o son casos considerados dudosos. El grupo refiere astenia baja, igual que la influencia que ésta ejerce en distintas facetas de la vida cotidiana. Antes de recibir el tratamiento prescrito, la calidad de vida global de los

evaluados es moderada y similar a la de sus homólogos europeos. De las cinco áreas funcionales evaluadas por el QLQ-C30, las funciones física, rol y social superan lo esperable, mientras que los síntomas dolor y disnea son más bajos a lo estipulado.

En esta primera fase de la investigación, el interés primordial se centra en determinar si los pacientes de cáncer de colon presentan o no un deterioro neuropsicológico previo al tratamiento sistémico, y por tanto atribuible a otros factores diferentes a la administración del fármaco. Sobre esto podemos decir que:

En función ejecutiva (evaluada mediante: test de Stroop y el *Trail Making Test B*) los pacientes oncológicos muestran un déficit en liberación de la interferencia cognitiva y, además, los participantes entre 50 y 69 años rinden peor en tareas que exigen secuenciación de categorías. Respecto a la memoria verbal (evaluada mediante: Aprendizaje seriado de palabras y Recuerdo de Historias, con o sin pistas), los pacientes realizan adecuadamente el aprendizaje de un listado de palabras, sin embargo, a partir de los 50 años existe un rendimiento deficitario cuando se les pide el recuerdo inmediato sin pistas de una narración. No obstante, los mayores de 70 años (un 38% de la muestra) se benefician de las preguntas que facilitan el recuerdo inmediato por encima del baremo ( $p = 0,048$ ). En habilidad psicomotora (Dígitos y TMT-A), los pacientes de cáncer de colon menores de 70 años rinden adecuadamente en copiado de símbolos, mientras que el rendimiento en rastreo visual es inferior en aquellos pacientes de edad comprendida entre los 50 y 69 años. Un 22,5% de la muestra presenta deterioro antes de recibir la quimioterapia, siendo ligero o borderline en el 16,5% de los casos y severo en el 6%.

Como norma general, las correlaciones muestran como los pacientes mayores son los que peor ejecutan las pruebas neuropsicológicas propuestas. Sin embargo, el rendimiento en el TMT-B y la liberación de la interferencia cognitiva no mantienen correlaciones significativas. Respecto a esta última cabe recordar que las puntuaciones del test Stroop fueron corregidas por la edad, por lo que la independencia entre ambas variables se considera lógica. Queda contrastado, que los años de escolaridad de los pacientes de cáncer de colon influyen positivamente en las pruebas neuropsicológicas; concretamente, queda patente que los pacientes que tienen menos de cinco años de estudios tienen un rendimiento inferior al de aquellos que tienen más de doce, esto es así para la función ejecutiva, la memoria verbal y la habilidad psicomotora. E incluso existen diferencias entre pacientes de media y alta escolaridad (como es el caso de clave de números y recuerdo inmediato libre). Se corrobora, de forma inequívoca, que los pacientes con más años de instrucción académica poseen un mejor rendimiento

cognitivo. Ambos resultados son coherentes con las hipótesis planteadas. La influencia de la edad y los años de escolaridad en los resultados cognitivos de los participantes es algo predecible, pero a su vez significativo porque pone de relieve que las personas mayores y quienes tienen una escasa experiencia académica son más vulnerables a déficit cognitivos. La conjunción de ambos factores haría que esos pacientes oncológicos pudieran ser más sensibles a agentes perjudiciales para su capacidad mental en algunas facetas cognitivas. Por otro lado, el sexo del paciente no implica diferencias en los tres dominios cognitivos, este estudio no puede confirmar las afirmaciones en sentido opuesto realizadas por Vardy et al. (2009), quienes encontraron un peor rendimiento en hombres en los test clásicos.

Pese a que era de esperar que la ansiedad y la depresión (evaluadas mediante el HAD) influyesen de forma negativa en el funcionamiento neuropsicológico, esta investigación no lo confirma coincidiendo con otros estudios. No obstante, la hipótesis sobre la depresión y la ansiedad, basada en la conocida relación de estas variables con un peor rendimiento cognitivo, no puede ser ratificada cuando un elevado porcentaje de la muestra presenta valores normales de ansiedad y depresión, siendo poco frecuentes los casos dudosos o clínicos (esta postura ha sido sostenida por Cimprich, So, Ronis y Trask, 2005). La ansiedad correlaciona significativamente sólo con el test Clave de números ( $p < 0,05$ ). Una posible explicación subyacente a este resultado inesperado es que los datos sobre la ansiedad obtenidos en el estudio podrían reflejar la curva de rendimiento propuesta por Yerkes-Dobson, que plantea que niveles moderados de activación mejoran el rendimiento; de acuerdo con esta ley, podría ser posible que los niveles mayores de ansiedad de la muestra, dentro de la normalidad, sean suficientes como para provocar el aumento de arousal necesario para mejorar su rendimiento cognitivo en copiado de símbolos (coincidiendo también en este planteamiento con el estudio antes mencionado).

Como los pacientes se sometieron a tratamiento quirúrgico entre uno y dos meses antes de realizar la evaluación neuropsicológica, es probable que sus niveles de astenia se atenuasen durante este tiempo (media inferior a dos puntos sobre 10 tanto en astenia general, como en la interferencia de ésta en diferentes aspectos de la vida del paciente antes de la quimioterapia). Es probable que el escaso padecimiento de astenia no sea suficiente para influir perjudicialmente en el rendimiento cognitivo. Sólo se encuentra una correlación puntual; las personas más capaces en secuenciar categorías podrían detectar más fácilmente la interferencia que esta astenia tiene en sus vidas diarias.

De igual modo, la hemoglobina sólo correlaciona negativamente de forma significativa con el TMT-A, los participantes que han invertido más segundos para completar esta prueba presentan un valor de hemoglobina más bajo. La presencia de anemia en el organismo podría ralentizar la velocidad en la tarea (en una de las dos pruebas empleadas para medir habilidad psicomotora).

Resaltar que el rendimiento en los test neuropsicológicos no se asocia al pronóstico médico del paciente, ni la mayoría de las pruebas se relacionan con la comorbilidad. De esta forma, los pacientes que pueden tener una peor evolución según juicio clínico y/o los que padecen enfermedades crónicas adicionales no son necesariamente aquellos con más dificultades cognitivas. El tipo de tratamiento quirúrgico realizado tampoco se vincula con el desempeño en los test neuropsicológicos. Por el contrario, los datos sugieren que los pacientes con un cáncer de colon en estadio III rinden peor que los de estadio II (27% de pacientes con deterioro frente a 10%), por ello, la progresión de la enfermedad parece ser un factor de utilidad en la predicción de la afectación cognitiva. Este resultado va a favor de la hipótesis sobre la influencia adversa del aumento de las citoquinas producidas por el tumor en la cognición, apoyada por algunos estudios precedentes (como Argyriou et al., 2010; Maier y Watkins, 2003; Meyers et al., 2008). Vardy, Rourke, Pond et al., 2007, confirman que los pacientes, tanto los que recibieron quimioterapia como los que no, tienen las citoquinas más elevadas que las personas sanas y con una tendencia a peor rendimiento cognitivo; Vardy et al. (2009) constatan que 326 pacientes de cáncer de colon tienen las citoquinas elevadas respecto a las personas sanas antes de la quimioterapia, pero sin asociación significativa del estadio del cáncer y las citoquinas con la cognición. Ante estos datos, no se descarta con certeza que las citoquinas influyan en el rendimiento cognitivo y nos preguntamos si otros factores asociados a la enfermedad pudieran influir en la cognición; por ello se recomienda cautela al respecto, siendo necesarios estudios que lo aclaren.

La calidad de vida global de la muestra no se relaciona con las funciones cognitivas evaluadas. Cuando se analizan las áreas funcionales que abarca la calidad de vida global (física, rol, emocional, cognitiva y social) se encuentran claros resultados. Cuatro de las cinco áreas funcionales no se vinculan con el rendimiento cognitivo objetivo. La función social es la única que mantiene correlaciones con el rendimiento en los diferentes test de la habilidad psicomotora, en subpruebas de función ejecutiva (Palabra del test Stroop y TMT-B) y de memoria verbal (aprendizaje de palabras y recuerdo inmediato sin pistas). Es razonable que las personas con más dificultades

necesiten, soliciten y/o reciban más sustento social, y es posible que se muestren más satisfechos con las conductas de apoyo recibidas, o incluso que los pacientes más afectados cognitivamente tengan otras preocupaciones que les hacen ser menos críticos con su calidad de vida social. Mientras, las personas con mejor rendimiento cognitivo, posiblemente jóvenes que abarcan mayor número de actividades sociales (vida laboral, familiar), podrían tener más problemas al llevarlas a cabo a raíz de la enfermedad, o incluso ser objeto de una mayor estigmatización social como paciente de cáncer.

Aunque sorprenda que la percepción cognitiva del paciente no correlacione con el funcionamiento presentado en las pruebas objetivas, este dato ya ha sido expuesto en otros estudios, como pudo apreciarse en la introducción teórica (pp. 22-23). Sin embargo, al igual que entonces, en este estudio se aprecia una asociación negativa entre la percepción cognitiva del paciente y la ansiedad y depresión del mismo. Los pacientes que expresan quejas más intensas sobre sus dificultades en memoria y capacidad de concentración (área funcional cognitiva del QLQ-C30) puntúan en mayor medida tanto en ansiedad como en depresión. Myers, Sousa y Donovan (2010) señalan como factores predictores de las quejas en memoria realizadas por mujeres con cáncer de ovario, la fatiga, el humor variable, las dificultades de sueño, entumecimiento y picores. Van Dam et al. (1998) y Vardy (2009) sugieren que las quejas cognitivas indican más bien malestar emocional; además, los pacientes que se quejaban más no eran necesariamente los que ostentaban deterioro cognitivo identificado. Esto lleva a plantear que la percepción subjetiva del paciente no se corresponde con el rendimiento objetivo, y pone en entredicho la capacidad del cuestionario QLQ-C30 para detectar el deterioro cognitivo en diferentes capacidades mentales a partir de las quejas subjetivas.

El screening realizado sobre problemas físicos, revela que las dificultades respiratorias del paciente se relacionan con una menor función ejecutiva, habilidad psicomotora y memoria verbal (exceptuando la puntuación interferencia del test Stroop y el TMT-B). Dolores de mayor intensidad pueden empeorar la memoria diferida, con o sin pistas. La fatiga referida se asocia con menor velocidad psicomotora (TMT-A) y peor recuerdo diferido con pistas. La presencia de varias enfermedades crónicas adicionales al cáncer sólo repercute negativamente en su capacidad para el recuerdo inmediato con indicios.

Por su parte, encontramos resultados en varias direcciones en relación a los problemas psicosociales:

- El aprendizaje de palabras de la memoria verbal empeora con las dificultades de sueño y dependencia del paciente. En recuerdo de textos, la ansiedad percibida se asocia con una reducción del recuerdo inmediato con pistas y diferido libre y con pistas; además, un peor recuerdo diferido libre se relaciona con déficit en actividades de ocio y problemas de sueño, mientras que cuando se dan pistas para el recuerdo diferido, los pacientes que comunican mayor tristeza rinden peor.

- Por el contrario, es probable que las personas con mayor puntuación en rastreo visual y velocidad de copiado de símbolos y con mejores habilidades de recuerdo (inmediato con pistas y diferido libre), sean más conscientes de algunos problemas psicosociales o de los desafíos que comportan, mientras que las personas con menores habilidades cognitivas, que suelen ser los de edad avanzada, podrían estar sometidas a menos estrés psicosocial (por ejemplo laboral) o considerar con mayor normalidad algunas fuentes de estrés (como por ejemplo los duelos). Dada la escasa congruencia entre datos, es prematuro establecer conclusiones firmes sobre estas relaciones, por ello, alentamos su estudio y replicación con el fin de esclarecer los vínculos entre estas variables.

Resulta pertinente señalar que la subprueba Recuerdo Diferido libre es la máxima representante de correlaciones con problemas físicos (fatiga, respiratorios, dolor) y psicosociales (ansiedad, sueño y déficit de actividades de ocio) percibidos por el paciente. De replicarse, este resultado pondría de manifiesto que esta subprueba es muy sensible a problemas físicos y psicosociales en el momento de la evaluación, y no sólo al rendimiento cognitivo.

Según los datos correlacionales y de diferencias grupales recabados, una primera aproximación a un posible perfil de alto riesgo de daño cognitivo precedente a la quimioterapia sería: paciente de mayor edad, apreciándose daños en el rendimiento a partir de los 50 años, con cáncer de colon en estadio III, tiene menos de cinco años de estudios, y una alta percepción en su calidad de vida social, refiere problemas respiratorios (asma u otras dificultades respiratorias). Destacamos el hecho de que algunos pacientes presentan déficit cognitivo antes de recibir la quimioterapia. Estos deterioros previos pueden alcanzar el 33% de afectación en función ejecutiva, el 22% en habilidad psicomotora y el 11% en memoria verbal. Como promedio más del 20% de pacientes de cáncer de colon manifiestan algún tipo de daño cognitivo. Este dato nos indica que los estudios transversales pueden sobreestimar el *chemobrain* pues ignoran el daño previo a la quimioterapia, y también que existen otro tipo de factores influyentes en la cognición que actúan antes de aplicar este tratamiento sistémico.

#### **4. Estudio de los cambios neuropsicológicos tras la aplicación de quimioterapia en pacientes de cáncer de colon.**

##### **Introducción**

---

Tras la introducción teórica expuesta en el primer módulo de este trabajo, así como por la anterior exposición de resultados, se hace evidente la necesidad de llevar a cabo estudios longitudinales que impidan achacar a la quimioterapia deterioros cognitivos preexistentes. Sólo contando con una valoración previa al tratamiento de quimioterapia se puede evaluar el deterioro real producido tras ésta y prevenir la estimación errónea del mismo. Así, la observación de las diferencias entre el rendimiento previo y el posterior al tratamiento nos ofrece una valoración más acertada para la descripción del fenómeno *chemofog*. De tal modo que cometeríamos un grave error si extrajésemos conclusiones únicamente de estudios transversales que son incapaces de apreciar estos daños.

Además, es interesante que las aproximaciones a este fenómeno en tipos de cánceres diferentes al de mama evalúen sobre todo los dominios mentales que se han visto más deteriorados en diferentes estudios, tanto antes como después de la aplicación del fármaco. También se recomienda que las investigaciones empleen para ello procedimientos de evaluaciones breves y dinámicas, fácilmente aplicables a muestras de personas enfermas. Ambas recomendaciones responden a un objetivo, obtener un conocimiento inicial sobre otros tipos de cánceres y fármacos. En este primer acercamiento, consideramos poco pertinente someter a los pacientes a baterías de evaluación extensas. Si se obtienen indicios confirmatorios suficientes de algún tipo de deterioro tras la aplicación de quimioterapia, se pueden realizar evaluaciones más detalladas que incluyan otros dominios cognitivos.

Se pretende evaluar el rendimiento cognitivo en los dominios memoria verbal, función ejecutiva y habilidad psicomotora en pacientes de cáncer de colon, tanto antes como después de recibir su tratamiento con quimioterapia (con FOLFOX-4 o Capecitabina). Con esto se intenta comprobar si existen cambios cognitivos a raíz del tratamiento. Para ello se emplea una submuestra de participantes del estudio descriptivo previo ya descrito, contando con aquellos pacientes que fueron evaluados tanto en la línea base como en el postratamiento.

## **Objetivos**

---

### **Objetivo General.**

Describir las variables bio-psico-sociales más importantes de la muestra de pacientes de cáncer de colon del estudio, y comparar el rendimiento en memoria verbal, función ejecutiva y habilidad psicomotora previo a la administración de la quimioterapia con el posterior a la misma; así como valorar si el rendimiento cognitivo tras recibir quimioterapia se ubica dentro o fuera de los parámetros normales y determinar el porcentaje de afectados que pudiera existir. También se realiza una valoración de posibles cambios en las diferentes variables moduladoras del funcionamiento cognitivo en esta muestra de pacientes oncológicos tras la administración del régimen farmacológico.

### **Objetivos Específicos e Hipótesis.**

1. Describir la muestra empleada en el estudio.
2. Valorar las siguientes hipótesis respecto al rendimiento cognitivo. (Se presenta en cursiva la dirección esperada de la hipótesis):

Hipótesis 1: Se encontrará un rendimiento deficitario en función ejecutiva, memoria inmediata y dilatada, aprendizaje verbal y habilidad psicomotora en los pacientes de cáncer de colon en la medida postratamiento respecto al pretratamiento.

- $H_0$ : Ausencia de diferencias entre la medida pretratamiento y la postratamiento en los pacientes de cáncer de colon tratados con quimioterapia en el rendimiento de los dominios cognitivos explorados.
- $H_1$ : *Presencia de diferencias desde la medida pretratamiento a la postratamiento en los pacientes tratados con quimioterapia en los dominios cognitivos explorados, siendo menor el rendimiento en la medida postratamiento.*

Hipótesis 2: Las puntuaciones de las pruebas que evalúan los tres dominios cognitivos después del tratamiento diferirán de forma estadísticamente significativa respecto a los datos proporcionados por los baremos de referencia.

- $H_0$ : Inexistencia de diferencias en el rendimiento de los dominios cognitivos en la medida postratamiento respecto a la puntuación normativa.
- $H_1$  *Existencia de diferencias entre la medida postratamiento y la puntuación propuesta en los datos normativos, siendo menor en el postratamiento.*

Hipótesis 3: Tales diferencias se manifestarán clínicamente, disminuyendo el rango de casos considerados normales y aumentando aquellos con rendimiento borderline (menos de una desviación típica por debajo) o grave (menos de dos desviaciones típicas por debajo de la media).

Hipótesis 4: Se esperan encontrar un efecto diferencial de los dos tipos de esquemas de quimioterapia prescritos.

$H_0$ : Ausencia de diferencias estadísticamente significativas.

$H_1$ : *Existencia de diferencias estadísticamente significativas.*

3. Determinar si la aplicación de la quimioterapia modifica significativamente las puntuaciones en las variables ansiedad y depresión en los pacientes oncológicos.
  - $H_0$ : No existen diferencias estadísticamente significativas entre la línea base y el postratamiento en las puntuaciones de depresión y ansiedad.
  - $H_1$ : *Existen diferencias entre el pretratamiento y el postratamiento en puntuaciones de depresión y ansiedad, siendo peores en este último.*
4. Estimar si la aplicación de la quimioterapia modifica la astenia en los pacientes.
  - $H_0$ : No hay diferencias entre el pretratamiento y el postratamiento en puntuaciones de astenia general e interferencia con la vida diaria.
  - $H_1$ : *Hay diferencias entre la línea base y el postratamiento en puntuaciones de astenia general e interferencia de ésta con la vida diaria, siendo peores en la evaluación postratamiento.*
5. Valorar si la calidad de vida se ve afectada tras la administración del régimen de quimioterapia. Junto con la comparación de la medida postratamiento con el valor normativo.
  - $H_0$ : Ausencia de diferencias en calidad de vida entre las puntuaciones en el pretratamiento y las del postratamiento.
  - $H_1$ : *Presencia de diferencias entre el pretratamiento y el postratamiento en calidad de vida, puntuando peor al final de la quimioterapia).*

## **Método**

---

### **Participantes.**

El estudio se llevó a cabo en el Servicio de Oncología Médica de La Paz, en colaboración con el equipo médico. Dicho equipo seleccionó a aquellas personas que, habiendo formado parte del primer estudio descriptivo previo a la administración de la terapia sistémica (77 participantes), terminaban el régimen de quimioterapia prescrito.



actual (92%). No presenta comorbilidad con otras enfermedades crónicas (53,8%) (el 38,5% sufre una enfermedad crónica más). No necesita cuidador (94,4%).

- Trastornos actuales: no refiere trastornos de salud mental (87%) y comunica no tener problemas físicos relacionados con la enfermedad o con los tratamientos, ni problemas psico-sociales de interés (con puntuaciones inferiores a 1,5 sobre 10).

- Situación clínica actual: ha sido diagnosticado de cáncer de colon en el año 2007-2010, se sometió a cirugía en torno a un mes y medio después del diagnóstico (predominantemente sigmoidectomía y hemicolectomía derecha, 44% y 36% respectivamente) y recibirá con inmediatez quimioterapia (FOLFOX-4, 88,5%). La enfermedad oncológica se encuentra en estadio III (59,6%). El nivel medio de hemoglobina pasa de ser 12,53 g/dl. en la línea base a ser 12,75 g/dl. al finalizar el tratamiento de quimioterapia.

### **Diseño.**

Diseño longitudinal de dos medidas, unifactorial intrasujeto pre-experimental, descriptivo y exploratorio. Mediante este tipo de diseño se evalúa el rendimiento neuropsicológico de los pacientes previamente a la aplicación de quimioterapia y una vez más antes de administrar el último ciclo.

### **VARIABLES e INSTRUMENTOS DE MEDIDA.**

En la tabla 59 se presenta información sobre la variable independiente del estudio, para posteriormente ser desarrollada al detalle. Las variables dependientes y moduladoras de interés junto a los instrumentos empleados para su medición se pueden apreciar en las tablas 21 y 22 del estudio precedente (pp. 84-85), para obtener una información más extensa sobre estas variables y las propiedades de los instrumentos ver pp. 51-71).

**Tabla 59: Variable independiente.**

<b>Variable independiente</b>	<b>Operativamente</b>
Momento de medida	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Medida Pretratamiento: previa a la administración del primer ciclo de quimioterapia/Ausencia de quimioterapia en el organismo.</li> <li>- Medida Postratamiento: previa administración del último ciclo de quimioterapia/Presencia de quimioterapia en el organismo.</li> </ul>

Pretratamiento: línea base del desempeño cognitivo en los test neuropsicológicos.

1. La primera medición, horas antes de la administración de la infusión de quimioterapia, evita que el paso del tiempo entre la evaluación neuropsicológica y el tratamiento influya en las habilidades examinadas y, de este modo, imposibilita que otro tipo de variables extrañas ejerzan influencia en la cognición. El posible efecto de la incertidumbre ante el tratamiento sistémico puede desembocar en ansiedad ante lo desconocido y esta ansiedad puede, a su vez, afectar a la medida pretratamiento. Por ello, en esta primera medición el oncólogo intenta atenuar el grado de incertidumbre en el paciente y la posible ansiedad derivada de la misma, lo hace proporcionando a los participantes información médica adecuada sobre el tratamiento al que se van a someter. El diagnóstico de cáncer también puede suponer para la persona el equivalente a un shock que se va reduciendo tras la cirugía y antes de la quimioterapia. Además, de este modo se sigue la propuesta de Vardy, Wefel et al. (2008) de evaluar la ansiedad de los pacientes después de su tratamiento quirúrgico, porque en este momento se ven disminuidas las habituales alteraciones emocionales relacionadas con el diagnóstico de cáncer y los efectos de la anestesia, con la consiguiente recuperación posquirúrgica en los pacientes, condiciones que podrían interferir con la correcta evaluación neuropsicológica y la obtención de una línea base cognitiva representativa.

Postratamiento: antes de la administración del último ciclo de quimioterapia.

2. La segunda evaluación permite medir el efecto a corto plazo del tratamiento de quimioterapia. Se considera que el efecto de la quimioterapia es acumulativo (a mayor número de ciclos mayor deterioro neuropsicológico); por ello, se utiliza la cita para administrar el último ciclo, a su vez, se consigue disminuir el número de abandonos en la medida postratamiento, dado que al acudir al hospital a recibir la quimioterapia se reduce al mínimo el esfuerzo que ha de hacer el paciente para asistir a la cita con el investigador y cumplimentar las pruebas. Además, se ha elegido el último ciclo de quimioterapia porque la distancia temporal entre ambas medidas (alrededor de seis meses) permite reducir el efecto del aprendizaje y la práctica, lo que dificultaría la detección de sutiles deterioros en el funcionamiento cognitivo.

**Análisis de datos.**

El análisis de los datos se efectuó mediante el manejo del programa estadístico SPSS, en su versión 17.0:

1. Estadísticos descriptivos: media, mediana, moda, desviación típica, máximo-mínimo y percentiles para variables cuantitativas; frecuencias absolutas y porcentajes.
2. Pruebas estadísticas
  - Kolmogorov-Smirnov: trata de determinar si ciertas variables siguen la distribución normal.
  - Levene: valora la homogeneidad de varianzas de las variables.
  - t de Student:
    - a. De medidas relacionadas para dos muestras en variables continuas: utilizada para las comparaciones de la medias pretratamiento con las postratamiento cuando se cumplen los supuestos para la aplicación de pruebas paramétricas.
    - b. Y t de Student para una muestra en variables continuas para determinar las diferencias significativas entre la muestra evaluada y los datos normativos referenciales.
  - Prueba de los rangos con signo de Wilcoxon: utilizada para realizar comparaciones entre medidas dependientes (evaluación pretratamiento con la postratamiento) cuando no se cumplen los criterios para la aplicación de la prueba paramétrica.
  - U de Mann-Whitney: prueba de rangos no paramétrica para determinar diferencias en rendimiento cognitivo según el tipo de tratamiento quimioterapéutico aplicado (FOLFOX-4 vs. Capecitabina) para las variables que no cumplen los criterios de la prueba paramétrica. Y aplicación de la prueba t de Student para las variables que cumplen esos criterios.
  - Tamaño del efecto: estadístico d de Cohen para medidas repetidas.

De cara a la interpretación de los datos derivados de estas pruebas estadísticas, se deberá tener en cuenta que los datos estadísticamente significativos serán indicados por un asterisco (\*) en caso de que el nivel de significación sea  $p < 0,05$  y por dos asteriscos (\*\*) si el nivel de significación es  $p < 0,01$ .

**Procedimiento.**

El desarrollo del estudio se llevó a cabo en el Hospital la Paz de Madrid, entidad hospitalaria dotada de la infraestructura y los medios humanos necesarios para la puesta en marcha de la investigación. Con el beneplácito de la entidad y del comité ético de la misma, se procedió a iniciar la investigación. El personal autorizado consultó la historia clínica y confirmó el cumplimiento de los criterios de inclusión y ausencia de criterios de exclusión para incluir a los pacientes en el primer estudio descriptivo. Cuando se solicitó el consentimiento informado se explicó a los participantes que se necesitaría su colaboración posteriormente, para poder ser incluidos en un estudio longitudinal.

Una vez que aceptaban, se les citaba para obtener la primera medida neuropsicológica y posteriormente administrarles la primera sesión de quimioterapia. Al llegar el final del periodo de tratamiento sistémico, alrededor de seis meses, se volvía a citar al paciente para administrarle el último ciclo de quimioterapia, y en este momento se pedía al paciente la confirmación verbal de su colaboración para continuar en la investigación, recordándole de forma básica la importancia de la misma. Siempre que era factible se mantenían estables las condiciones horarias y de ubicación para la segunda entrevista. De tal forma se controlaba el posible influjo de variables extrañas (como pueden ser ruidos o cambios en la estimulación ambiental).

Como quedó patente en el estudio descriptivo, la evaluación inicial consta de una entrevista estructurada con la que se obtienen variables de interés mediante una hoja de recogida de datos sociodemográficos, variables clínicas, problemas físicos y psicosociales, tras dicha entrevista se aplican los cuestionarios de autoinforme, como son el QLQ-C30, el HAD y el BIF y para terminar, por este orden, se finalizaba mediante la aplicación de las pruebas de rendimiento cognitivo (Memoria de textos: recuerdo inmediato libre y con indicios; Stroop, test de colores y palabras; Memoria de textos: recuerdo diferido libre y con indicios; Clave de números; Aprendizaje seriado de palabras; Trazos A y B). La segunda entrevista consta de las mismas pruebas, con la salvedad de que en esta segunda ocasión ya no se administra la entrevista estructurada inicial, lo cual repercute en una importante reducción de tiempo de evaluación, pasando de un tiempo medio de 59 minutos a 45 minutos para su entera cumplimentación.

El calendario previsto para cubrir las evaluaciones pertinentes a la medida pretratamiento y postratamiento de este estudio longitudinal fue de mayo de 2007 a mayo de 2010. Recogidos los datos, se procedió al análisis de los mismos y la elaboración de conclusiones.

## Resultados

**Datos descriptivos de la muestra** (se presentan en las Tablas 60, en las tablas 61 y 62 se muestra un breve screening realizado sobre problemas físicos y psico-sociales).

**Tabla 60: Características sociodemográficas. Estudio pre-postratamiento.**

N= 54	Media	Mediana	Dt	Mín-máx.	Frecuencia	Porcentaje
Edad	66,44	66	8,23	45-82		
Genero:						
	<b>Hombres</b>				<b>33</b>	<b>61,1%</b>
	Mujeres				21	38,9%
Estado civil:						
	Soltero				5	9,3%
	Divorciado				1	1,9%
	<b>Casado</b>				<b>44</b>	<b>81,5%</b>
	Viudo				3	5,6%
	Pareja de hecho				1	1,9%
Tiene hijos:						
	<b>Sí</b>				<b>46</b>	<b>85,2%</b>
	No				8	14,8%
Convive con:						
	Solo				4	7,4%
	<b>Pareja</b>				<b>40</b>	<b>74,1%</b>
	Con los hijos				7	13,0%
	Otros				3	5,6%
Profesión:						
	Ama de casa				10	18,5%
	Trabajador por cuenta propia				10	18,5%
	Funcionario				6	11,1%
	<b>Trabajador por cuenta ajena</b>				<b>27</b>	<b>50,0%</b>
Situación laboral actual:						
	Activo				11	20,4%
	Baja laboral transitoria				14	25,9%
	Incapacidad laboral permanente				1	1,9%
	<b>Jubilación</b>				<b>26</b>	<b>48,1%</b>
	Otros				2	3,7%
Años de educación:						
	<b>Sin estudios o primarios</b>				<b>32</b>	<b>59,3%</b>
	Estudios intermedios				9	16,7%
	Estudios superiores				13	24,1%
Dominancia manual:						
	<b>Diestro</b>				<b>50</b>	<b>92,6%</b>
	Ambidiestro				2	3,7%
	Zurdo				2	3,7%
Sin antecedentes neuropsicológicos familiares:						
	Sí				4	8%
	<b>No</b>				<b>46</b>	<b>92%</b>

En esta submuestra de pacientes también predominan los varones (61,1%) mayores de 50 años (media = 66,44). Como en el estudio anterior, se trata de personas predominantemente casadas, con hijos y jubiladas, en su mayoría diestros. Han sido diagnosticados de cáncer de colon en estadio III (59,6%), resecado un mes y medio después del diagnóstico mediante sigmoidectomía (44%) o hemicolectomía derecha (36%). No han sufrido enfermedades oncológicas previas (92%) ni sufren otras enfermedades crónicas (53,8%; un 38,5% tiene otra enfermedad). Estos pacientes no tienen antecedentes de enfermedad neuropsicológica (92%) ni psiquiátricos (87%); sin embargo, si consideramos los años de escolaridad como factor de protección, un 59% tiene como máximo estudios primarios, y esto se asocia a dificultades en las capacidades mentales y a menor protección cognitiva.

**Tabla 61: Problemas relacionados con la enfermedad y/o los tratamientos. Estudio pre-postratamiento.**

	GRUPAL			AFECTADOS		
	Media	Dt	Mín-máx.	Frecuencia (%)	Media	Rango
Problemas digestivos (náuseas, vómitos)	0,85	2,00	0-7	9 (16,7%)	4,14	3-7
Control de esfínter (diarrea, estreñimiento)	1,20	2,31	0-8	13 (24,1%)	4,38	2-8
Fatiga	1,44	2,75	0-9	13 (24,1%)	6,15	3-9
Dolor	0,35	1,32	0-7	4 (7,4%)	4,75	3-7
Problemas respiratorios	0,65	1,89	0-7	6 (11,1%)	5,83	4-7
Problemas de habla	0,07	0,54	0-4	1 (1,9%)	4	4-4
Problemas de movilidad	0,24	1,02	0-5	3 (5,6%)	4,33	3-5

Se observan problemas físicos de muy baja intensidad en la medida pretratamiento, siendo el mayor promedio de 1,44 sobre 10 en astenia, lo cual implica un leve cansancio relacionado con la enfermedad y/o los tratamientos (rango de 0-9). La astenia, la diarrea y estreñimiento son los problemas más frecuentes, padecidos por un 24,1% de la muestra, seguido por otros problemas del aparato digestivo (náuseas, vómitos) que padece el 16,7% de los casos con una intensidad moderada.

**Tabla 62: Problemas psico-sociales.  
Estudio pretratamiento-postratamiento.**

	GRUPAL			AFECTADOS		
	Media	Dt	Mín-máx	Frecuencia (%)	Media	Rango
Relación de pareja	0,39	1,65	0-8	3 (5,6%)	7	5-8
Relación familiar	0,41	1,71	0-8	3 (5,6%)	7,3	6-8
Expresión emocional	0,31	1,32	0-7	3 (5,6%)	5,6	5-7
Imagen corporal	0,15	0,78	0-5	2 (3,7%)	4	3-5
Autoestima	0,33	1,38	0-6	3 (5,6%)	6	6-6
Agresividad/ hostilidad	0,20	1,08	0-7	2 (3,7%)	5,5	4-7
Sentimientos de tristeza	0,96	2,34	0-9	9 (16,7%)	5,7	2-9
Sentimientos de ansiedad	1,26	2,65	0-9	11 (20,4%)	6,1	2-9
Ideación suicida	0,00	0,00	0-0	0 (0%)	0	0-0
Sexuales	0,57	2,05	0-8	4 (7,4%)	7,75	7-8
Sueño	1,17	2,56	0-9	10 (18,5%)	6,3	3-9
Relaciones laborales y/o soc.	0,6	0,40	0-3	1 (1,9%)	3	3-3
Admón. del tiempo y SSPP	0,19	0,97	0-6	2 (3,7%)	5	4-6
Déficit de actividades ocio	0,83	1,89	0-6	9 (16,7%)	5	4-6
Hábitos insanos	0,54	1,76	0-9	5 (9,3%)	6,2	5-9
Sentimientos de culpa	0,22	1,20	0-8	2 (3,7%)	6	4-8
Codependencia	0,09	0,68	0-5	1 (1,9%)	5	5-5
Duelo	0,63	1,87	0-9	6 (11,1%)	5,6	4-9
Otros problemas psico-soc.	0,28	1,35	0-8	3 (5,6%)	5	1-8

Como se aprecia en la tabla 62, los pacientes de cáncer de colon del estudio longitudinal no presentan, en la medida pretratamiento, problemas psico-sociales de alta intensidad. Si los ordenamos según la frecuencia de pacientes que se ven afectados por cada problema, destaca la percepción de ansiedad que padece el 20,4%, cuya intensidad media en este subgrupo de afectados es de 6,1 sobre 10; le siguen por frecuencia los problemas de sueño, sentimientos de tristeza y déficit de actividades de ocio; padecidos por 10, 9 y 9 pacientes y con una intensidad de 6,3, de 5,7 y 5 respectivamente. El resto de problemas son padecidos por el 11,1% de la muestra o menos. El problema de mayor intensidad (7,75 sobre 10) aunque no el más frecuente se trata de los problemas sexuales en el paciente estando el rango de intensidad entre 7-8.

## Resultados neuropsicológicos.

A continuación se analizarán las diferencias entre las puntuaciones de los pacientes antes y después de que se les administre la quimioterapia (Hipótesis 1) y la medida postratamiento se comparara con los datos normativos oportunos (Hipótesis 2). Otro dato a tener en cuenta son los casos que entran dentro de lo estipulado como normal, los que puntúan por debajo de una desviación típica, poniendo de manifiesto un deterioro sutil o borderline, y quienes puntúan por debajo de dos desviaciones típicas, reflejando un deterioro evidente (Hipótesis 3). Finalmente, se lleva a cabo un análisis sobre las diferencias en rendimiento cognitivo según esquema quimioterapéutico administrado (Hipótesis 4). En las tablas de la 63 a la 65 se representan los datos de las tres primeras hipótesis en el dominio función ejecutiva; de las tablas 66 a la 68 se muestran esos mismos datos referidos a la memoria verbal; y en las tablas 69 a 71 se hace lo propio con la habilidad psicomotora. Finalmente la tabla 72 expone los datos de la última hipótesis sobre rendimiento cognitivo.

### *Función ejecutiva:*

A continuación se recogen los datos de los pacientes en el test Stroop y TMT-B, respondiendo a las tres hipótesis mencionadas.

**Tabla 63: Función Ejecutiva: Pretratamiento - Postratamiento.**

Subtest (N)	PRE	POST	t Sig. bilateral	d Cohen de medidas Relacionadas
Palabra (51)	103,05 (19,42)	102,01 (21,60)	0,65 0,51	0,09
Color (51)	67,15 (13,14)	66,66 (14,31)	0,48 0,62	0,07
Color-Palabra (51)	30,60 (11,76)	41,11 (10,99)	-2,65 0,011*	0,52
Interferencia (51)	-1,87 (8,20)	0,98 (6,74)	-2,95 0,005**	0,59
Interferencia CorreSP (51)	-5,24 (9,49)	-2,40 (8,61)	-2,83 0,007**	0,56
Interferencia CorreAM (51)	-2,36 (10,08)	0,46 (9,45)	-2,79 0,007**	0,56
TMT-B (49)	187,61 (129,44)	197,10 (160,48)	-0,59 0,55	0,17

La diferencia encontrada entre la línea base y el postratamiento en función ejecutiva es una mejoría moderada en algunas puntuaciones. Los participantes rinden mejor tras terminar la quimioterapia en la subprueba Color-Palabra y en el factor de liberación de la interferencia (con cualquier tipo de fórmula empleada). Aunque en estos casos se rechaza la primera hipótesis nula, la dirección de las diferencias de la línea base hasta el postratamiento es opuesta a la trazada en la hipótesis alternativa, estas puntuaciones no empeoran sino que aumentan tras el tratamiento.

**Tabla 64: Función Ejecutiva: Postratamiento frente al dato normativo.**

POST (N)	Media muestral	Valor normativo	t Sig. bilateral
Palabra (52)	101,51 (21,69)	118	-5,47 0,000**
Color (52)	65,92 (15,15)	77	-5,27 0,000**
Color-Palabra (52)	40,75 (11,20)	49	-5,30 0,000**
Interferencia (52)	0,99 (6,67)	2,7	-1,84 0,07
Interferencia CorreSP (52)	-2,39 (8,52)	2,7	-4,30 0,000**
Interferencia CorreAM (52)	0,42 (9,36)	0	-0,32 0,74
TMT-B (50)	200,48 (160,62)	91,3	4,80 0,000**

Los datos ponen de manifiesto que las puntuaciones de los pacientes de cáncer de colon están por debajo de lo esperado en función ejecutiva. De esta forma, después de la administración del régimen, el TMT-B y todas las subpruebas en las que se divide el test Stroop y la puntuación del factor interferencia (corregido empleando el baremo español mediante la fórmula propuesta por Chafetz y Matthews, 2004) son peores significativamente en los pacientes de cáncer de colon de la muestra en comparación con el dato normativo pertinente.

**Tabla 65: Casos clínicos en Función Ejecutiva.**

Prueba	Evaluación	Normal n; %	<1 Dt n; %	<2 Dt n; %
Palabra	Pre	33; 65%	8; 15%	10; 20%
	Post	25; 49%	16; 31%	10; 20%
Color	Pre	37; 71%	10; 19%	5; 10%
	Post	32; 61%	16; 31%	4; 8%
Color-Palabra	Pre	29; 55%	11; 21%	13; 24%
	Post	31; 58%	13; 25%	9; 17%
Interferencia	Pre	36; 70%	11; 22%	4; 8%
	Post	43; 84,3%	8; 15,7%	0
TMT-B	Pre	39; 80%	8; 16%	2; 4%
	Post	36; 73%	11; 23%	2; 4%

En cuanto a la tercera hipótesis, antes de recibir la quimioterapia, un 19% presenta un déficit sutil en función ejecutiva y un 13% alteraciones graves. Después del tratamiento, el porcentaje de deterioro sutil se incrementa al 25% mientras que el grave descende al 10%. A nivel clínico, la muestra sigue presentando un porcentaje elevado de deterioro en el postratamiento; si bien, podría ser que la práctica y el aprendizaje de la tarea pudieran hacer que ese daño parezca borderline en lugar de grave.

*Memoria verbal:*

A continuación se ofrecen los datos referentes a memoria verbal, siguiendo el formato anterior, las tablas siguientes corresponden a las tres primeras hipótesis planteadas.

**Tabla 66: Memoria Verbal: Pretratamiento - Postratamiento.**

Prueba (N)	PRE	POST	t Sig. bilateral	Z Sig. bilateral	d Cohen de medidas relacionadas
Aprendizaje seriado de palabras (51)	79,04 (13,14)	77,00 (14,39)	1,27 0,20		0,25
Recuerdo inmediato (51)	12,51 (4,47)	11,27 (5,11)	2,73 0,009**		0,54
Inmediato con indicios (51)	16,00 (4,27)	14,39 (4,38)	3,84 0,000**		0,74
Recuerdo Diferido (52)	13,35 (5,09)	10,40 (6,17)	4,99 0,000**		1,01
Recuerdo diferido con indicios (52)	15,28 (5,29)	12,48 (7,90)		3,31 0,001**	0,67

Respecto al Aprendizaje seriado de palabras, en este análisis no se advierten diferencias significativas del pretratamiento al postratamiento, aceptando la primera hipótesis nula sobre el rendimiento cognitivo. Sin embargo, se rechaza dicha hipótesis nula para Recuerdo de Historias, los pacientes tienen un empeoramiento de moderado a grande de la línea base al postratamiento en todas las subpruebas del test.

**Tabla 67: Memoria Verbal: Postratamiento frente al dato normativo.**

Prueba (N)	Media Post	Valor normativo	t Sig. bilateral
Aprendizaje seriado de palabras (51)	77,00 (14,39)	82,14	-2,54 0,014*
Recuerdo inmediato (51)	11,27 (5,11)	15,07	-5,30 0,000**
Inmediato con indicios (51)	14,39 (4,38)	16,97	-4,19 0,000**
Recuerdo diferido (52)	10,40 (6,17)	14,36	-4,61 0,000**
Recuerdo diferido con indicios (52)	12,48 (7,90)	16,71	-3,85 0,000**

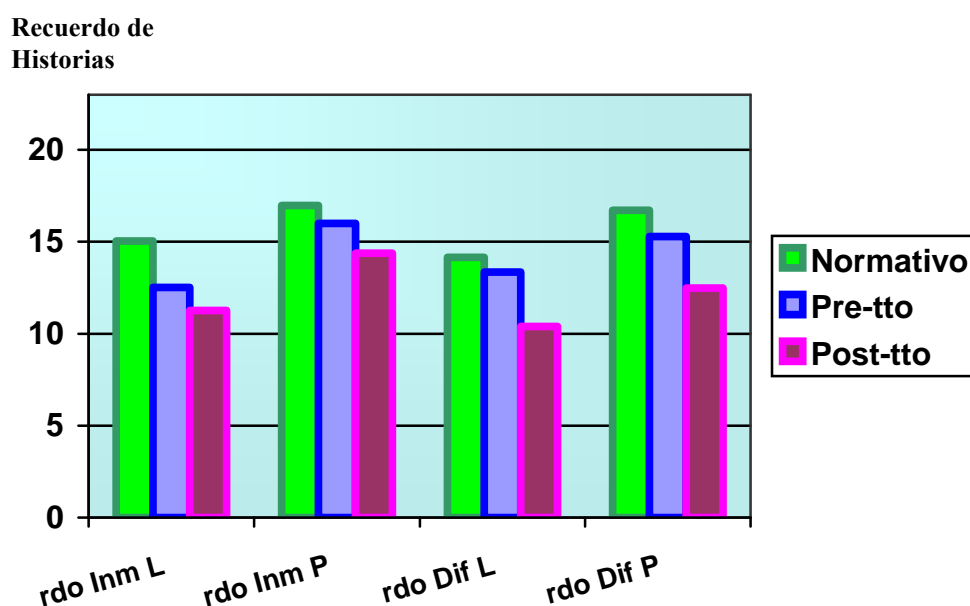
En cuanto a la segunda hipótesis, ha de rechazarse la hipótesis nula en pro de la alternativa tanto en Aprendizaje Seriado de Palabras como en Recuerdo de Historias, pues, según lo esperado, los participantes de cáncer de colon puntúan peor que el dato normativo tras recibir su tratamiento con quimioterapia.

**Tabla 68: Casos clínicos en Memoria Verbal.**

Prueba	Evaluación	Normal n; %	<1 Dt n; %	<2 Dt n; %
Aprendizaje Seriado	Pre	49; 96%	2; 4%	0
	Post	49; 96%	1; 2%	1; 2%
Recuerdo Inmediato	Pre	39; 77%	11; 21%	1; 2%
	Post	37; 73%	12; 23%	2; 4%
Recuerdo Inm. con indicios	Pre	43; 84%	7; 14%	1; 2%
	Post	42; 82%	6; 12%	3; 6%
Recuerdo Diferido	Pre	48; 92%	4; 8%	0
	Post	38; 73%	12; 23%	2; 4%
Recuerdo Dif. con indicios	Pre	46; 88%	3; 6%	3; 6%
	Post	39; 75%	5; 10%	8; 15%

Los resultados referentes al número de casos clínicos reflejan un 11% de rendimiento borderline en memoria verbal antes del tratamiento quimioterapéutico, incrementándose al 14% después. Por otra parte, el deterioro evidente es del 2% antes de aplicar el régimen farmacológico, frente al 6% posterior.

De forma ilustrativa en la figura 11 se representan tres conjuntos de datos: los datos normativos, las puntuaciones pretratamiento y las postratamiento del Recuerdo de Historias.



**Figura 11: Recuerdo de Historias pre-postto-dato normativo**

*Habilidad psicomotora:*

Bajo estas líneas se muestran los datos referentes a las comparaciones cognitivas en las pruebas empleadas para valorar las hipótesis en habilidad psicomotora.

**Tabla 69: Habilidad psicomotora: Pretratamiento - Postratamiento.**

Subtest (N)	PRE	POST	t Sig. bilateral	Z	d Cohen de medidas relacionadas
Clave de Números (52)	23,09 (11,20)	23,32 (11,05)	-0,23 0,81		0,05
TMT-A (51)	68,47 (36,83)	62,78 (33,75)		1,67 0,09	0,36

Se rechaza la primera hipótesis alternativa esperada, los resultados intragrupo no difieren significativamente del pretratamiento al postratamiento en este dominio.

**Tabla 70: Habilidad Psicomotora: Postratamiento frente al dato normativo.**

Subtest	Media POST	Valor normativo	T Sig. bilateral
Clave de números (52)	23,32 (11,05)	24,26	-0,60 0,54
TMT-A (51)	62,78 (33,75)	39,1	5,01 0,000**

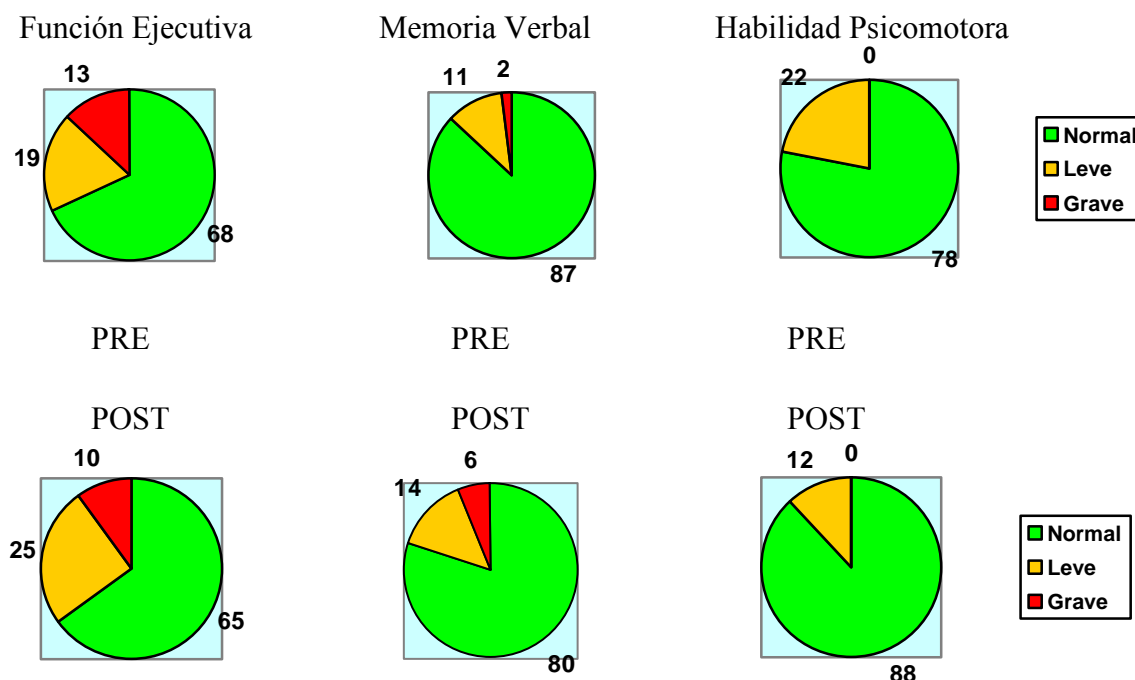
La segunda hipótesis nula se acepta en la prueba Dígito-símbolo, dado que los participantes no difieren del baremo después de la terapia sistémica; y se rechaza en el caso del TMT-A, según lo planteado y esperado, pues los participantes emplean más segundos en terminar la prueba, rinden peor a lo esperado en el postratamiento.

**Tabla 71: Casos clínicos en Habilidad Psicomotora.**

Prueba	Evaluación	Normal n; %	<1 Dt n; %	<2 Dt n; %
Clave de números	Pre	43; 80%	11; 20%	0
	Post	44; 85%	8; 15%	0
TMT-A	Pre	41; 76%	13; 24%	0
	Post	46; 90%	5; 10%	0

Se aprecia un 22% de rendimiento sutil en habilidad psicomotora antes del tratamiento, reduciéndose al 12% después. En habilidad psicomotora no hay evidencias de existencia de pacientes con deterioro grave ni antes ni después del tratamiento.

Respecto al porcentaje de casos clínicos, la figura 12 nos muestra una comparativa del pretratamiento al postratamiento en los tres dominios cognitivos evaluados.



**Figura 12: Porcentaje de casos clínicos: Pretratamiento - Postratamiento.**

La siguiente tabla presenta los datos que aluden al análisis de las diferencias en rendimiento cognitivo entre los pacientes a los que se les administró FOLFOX-4 y los que recibieron Capecitabina.

**Tabla 72: Relación entre el tipo de quimioterapia y el rendimiento cognitivo.**

TEST NEUROPSICOLÓGICO		Tto. QT. (n)	Media	t	Z
				Sig.	
Clave de números		FOLFOX 44	23,22	0,45	
		Capecitabina 6	21,00	0,65	
TMT	A	FOLFOX 43	64,13		-0,48
		Capecitabina 6	54,66		0,62
	B	FOLFOX 42	199,90	-0,09	
		Capecitabina 6	207,00	0,92	
Stroop	Palabra	FOLFOX 44	101,72	-0,26	
		Capecitabina 6	104,16	0,76	
	Color	FOLFOX 44	66,02	-0,50	
		Capecitabina 6	69,33	0,69	
	P-C	FOLFOX 44	40,50	-0,89	
		Capecitabina 6	44,83	0,45	
interferencia	FOLFOX 44	0,67	-0,93		
Capecitabina 6	3,44	0,35			
Interferencia CorreSP	FOLFOX 44	-2,71	-0,81		
	Capecitabina 6	0,35	0,42		
Interferencia CorreAM	FOLFOX 44	0,12	-0,77		
	Capecitabina 6	3,34	0,32		
Aprend. seriado de palabras		FOLFOX 43	76,67	-0,88	
		Capecitabina 6	82,16	0,38	
Historias	Rdo. Inmediato	FOLFOX 43	11,36	-0,17	
		Capecitabina 6	11,75	0,86	
	Rdo. Inm. con indicios	FOLFOX 43	14,53	0,31	
		Capecitabina 6	13,91	0,75	
Rdo. Diferido	FOLFOX 44	10,62	0,20		
	Capecitabina 6	10,08	0,84		
Rdo. Dif. con indicios	FOLFOX 44	12,73	-0,79		
	Capecitabina 6	12,08	0,42		

Como puede observarse, según el tipo de quimioterapia administrado a los participantes, no se han encontrado diferencias significativas en las puntuaciones de las pruebas aplicadas. Dado que el tamaño muestral es pequeño, sobre todo en el grupo de Capecitabina, la potencia estadística está muy disminuida y no permite comprobar la hipótesis adecuadamente.

### Resultados sobre las diferencias pre-postratamiento de variables moduladoras.

(Objetivos específicos del tres al cinco)

#### Ansiedad y Depresión.

Los datos diferenciales, analizados mediante t de Student, tanto de ansiedad como de depresión registrados en la primera y segunda evaluación se exponen en la tabla 73. A su vez, las diferencias pre-postratamiento en las frecuencias y porcentajes de casos normales, dudosos y clínicos de ansiedad y depresión se presentan en la tabla 74.

**Tabla 73: Ansiedad y Depresión: Pretratamiento - Postratamiento.**

	PRE	POST	t Sig. bilateral	d Cohen de medidas relacionadas
Ansiedad (52)	4,76 (3,69)	3,30 (2,40)	3,24 0,002**	0,67
Depresión (53)	3,67 (3,14)	4,16 (2,86)	-1,13 0,26	0,22

Los datos respecto a la ansiedad en el paciente oncológico indican que ha de rechazarse la hipótesis nula por la existencia de diferencias significativas entre la ansiedad antes de administrar quimioterapia y la posterior; sin embargo, los datos no van en la dirección esperada, ya que las puntuaciones disminuyen de la medida previa a la postratamiento, indicando una mejoría en los niveles de ansiedad tras la aplicación de la quimioterapia. Los datos sobre depresión confirman la hipótesis nula, esto es, no existen diferencias significativas desde el pretratamiento al postratamiento.

**Tabla 74: Ansiedad y Depresión Clínicas: Pretratamiento - Postratamiento.**

		PRE	POST
Ansiedad Clínica n (%)	Normales	44 (81,5%)	48 (92,3%)
	Dudosos	6 (11,1%)	4 (7,5%)
	Clínicos	4 (7,4%)	0 (0%)
Depresión Clínica n (%)	Normales	47 (87%)	43 (81,1%)
	Dudosos	4 (7,4%)	9 (17%)
	Clínicos	3 (5,6%)	1 (1,9%)

Los pacientes evaluados mejoran su ansiedad tras la finalización del tratamiento, reduciéndose los casos clínicos y dudosos. Por su parte, aumentan los casos de depresión considerados dudosos y se reducen los clínicos. En la mayoría de los pacientes, antes y después de aplicar el fármaco, los niveles de ansiedad y depresión son normales.

Astenia.

Las diferencias en astenia de la primera a la segunda medición, mediante la prueba no paramétrica de Wilcoxon, se representan en la tabla 75.

**Tabla 75: Astenia: Pretratamiento - Postratamiento.**

	N = 53	PRE	POST	Z Sig.	d Cohen medidas relacionadas
Nivel de astenia general	Astenia en este momento	1,47 (2,03)	2,45 (2,59)	-2,26 0,02*	0,47
	Astenia usual en las últimas 24 h	1,15 (1,65)	2,77 (2,93)	-3,62 0,000**	0,85
	Astenia peor en las últimas 24 h	1,43 (1,87)	3,13 (3,15)	-3,39 0,001**	0,79
Grado en que interfiere con:	Actividad general.	1,17 (1,97)	2,01 (2,69)	-1,84 0,06	0,40
	Estado de ánimo	0,75 (1,27)	1,50 (2,50)	-1,88 0,06	0,47
	Capacidad caminar	1,17 (1,92)	2,05 (2,96)	-2,12 0,03*	0,45
	Trabajo normal	0,98 (1,97)	1,90 (2,65)	-2,21 0,02*	0,43
	Relaciones sociales	0,19 (0,48)	1,11 (2,18)	-3,02 0,003**	0,77
	Capacidad diversión	1,13 (2,26)	2,11 (2,97)	-2,30 0,02*	0,48
Astenia media general		1,35 (1,69)	2,78 (2,64)	-3,59 0,000**	0,78
Interferencia media de la astenia en la vida diaria		0,85 (1,17)	1,72 (2,21)	-2,63 0,008**	0,60

Aunque la puntuación promedio se incrementa del pretratamiento al postratamiento a todos los niveles evaluados por el BIF, los datos reflejan diferencias significativas a favor del empeoramiento de la astenia general media, de los ítems que la evalúan, así como de la interferencia media de la astenia en la vida diaria y algunos ítems que ésta engloba. En concreto, empeora significativamente la capacidad para caminar, el trabajo normal (ya sea en casa o fuera de ella), la interferencia en las relaciones sociales y en la capacidad de diversión. No hay diferencias significativas (se acepta  $H_0$ ) tras aplicar el fármaco en los ítems relativos a la interferencia de la astenia en la actividad general y en el estado de ánimo.

Los resultados referentes a la hipótesis 5 se pueden observar en la tabla 76, que alude a la calidad de vida global y a las diferentes áreas funcionales. En esta tabla se presentan tanto los datos de la prueba t de Student cuando se cumplían los supuestos imprescindibles para estas pruebas (a la izquierda de la penúltima columna), como los datos de la prueba de Wilcoxon utilizada en aquellos casos que no cumplían los supuestos (a la derecha de la penúltima columna).

**Tabla 76: Calidad de Vida: Pretratamiento - Postratamiento.**

Calidad de vida: QLQ-C30		PRE	POST	t Sig.	Z Sig.	d de Cohen de medidas relacionadas
GLOBAL (54)		68,20 (25,85)	70,06 (22,92)	-0,54 0,58		0,10
Función	Física (54)	88,02 (14,20)	83,20 (16,26)		-2,06 0,04*	0,41
	Rol (54)	80,86 (31,12)	86,11 (22,83)		-1,20 0,22	0,26
	Emocional (54)	78,85 (18,85)	85,03 (19,65)		-2,44 0,01*	0,51
	Cognitiva (52)	91,66 (12,99)	88,14 (14,51)		-1,54 0,12	0,29
	Social (53)	82,70 (22,15)	86,16 (20,07)		-1,28 0,19	0,22

Los datos obtenidos sobre la calidad de vida global y sus cinco áreas funcionales indican que hay una diferencia significativa pequeña en la función física del paciente de cáncer de colon, siendo menor tras la administración del tratamiento, y por tanto indicando un empeoramiento de la calidad de vida en ésta área funcional en el postratamiento; por otro lado, la función emocional de la calidad de vida se incrementa tras la quimioterapia. Los cambios en la función física se corresponden con un tamaño del efecto pequeño, y moderado en el caso del cambio en función emocional. El resto de áreas funcionales (rol, cognitiva y social) así como la calidad de vida global de la muestra no varían significativamente tras la aplicación de la quimioterapia en los pacientes oncológicos evaluados.

La tabla expuesta a continuación, pone de manifiesto la comparación entre la calidad de vida de los evaluados tras finalizar la quimioterapia y el valor de referencia de los pacientes europeos de cáncer de colon local.

**Tabla 77: Calidad de Vida: Global y Áreas Funcionales. Postratamiento vs. Valor referencial de muestras europeas con cáncer de colon local (Scott et al., 2008).**

Calidad de vida: QLQ-C30 (N)		POST	Valor normativo	t Sig. bilateral
GLOBAL (54)		70,06 (22,92)	68,5	0,50 0,61
Función	Física (54)	83,20 (16,26)	77,5	2,58 0,01*
	Rol (54)	86,11 (22,83)	75	3,57 0,001**
	Emocional (54)	85,03 (19,65)	78,6	2,40 0,02*
	Cognitiva (52)	88,14 (14,51)	87,4	0,26 0,78
	Social (53)	86,16 (20,07)	68,5	6,40 0,000**

Las funciones física, rol, emocional y social de la calidad de vida de los pacientes es superior a lo esperable según el baremo. La puntuación en las áreas funcionales es óptima mientras que la calidad de vida global es moderada.

La tabla 78 contiene el análisis no paramétrico de las diferencias entre la línea base y el postratamiento de los síntomas que alteran la calidad de vida del paciente.

**Tabla 78: Síntomas: Pretratamiento - Postratamiento.**

	Media-PRE (Dt)	Media-POST (Dt)	Z Sig.	d Cohen de medidas relacionadas
Fatiga (51)	23,74 (22,33)	25,70 (22,16)	-1,91 0,056	0,11
Náuseas (54)	2,77 (10,10)	8,95 (15,76)	-2,17 0,02*	0,50
Dolor (54)	9,25 (13,60)	12,96 (22,81)	-1,10 0,27	0,20
Disnea (54)	3,70 (12,39)	5,55 (16,82)	-1,94 0,52	0,13
Insomnio (53)	24,52 (28,60)	18,86 (26,56)	-1,18 0,85	0,25
Apetito (54)	13,58 (28,60)	17,28 (27,27)	-2,53 0,01*	0,15
Estreñimiento (54)	11,72 (26,02)	22,83 (28,83)	-1,39 0,16	0,48
Diarrea (54)	14,81 (27,97)	17,90 (27,25)	-1,15 0,24	0,13
Económico (54)	8,04 (31,67)	9,25 (27,02)	-0,81 0,41	0,11

Se observa un aumento significativo pequeño de la pérdida de apetito y moderado de las náuseas en los pacientes de cáncer de colon tras aplicar el régimen quimioterapéutico. Aumentan otros síntomas relacionados con el aparato digestivo (estreñimiento y diarrea), pero no son aumentos estadísticamente significativos. En los demás casos se acepta la hipótesis nula, dado que no hay cambios significativos desde la línea base al postratamiento. Los pacientes tienen unos síntomas de acuerdo con su status de salud, y sufren pequeños deterioros significativos tras la aplicación de la quimioterapia.

En la tabla 79 se analizan las diferencias entre la puntuación de los participantes en los síntomas que afecta a la calidad de vida y el valor normativo.

**Tabla 79: Calidad de vida: Síntomas.  
Postratamiento vs. Valor referencial de los  
pacientes de cáncer de colon local en muestras europeas (Scott et al., 2008).**

Síntomas (N)	Medida Post: Media (Dt)	Valor referencial QLQ-C30	t Sig. bilateral
Fatiga (52)	25,70 (22,16)	29,6	-1,36 0,17
Náuseas (54)	8,95 (15,76)	5,0	1,84 0,07
Dolor (54)	12,96 (22,81)	18,9	1,91 0,06
Disnea (54)	5,55 (16,82)	9,0	-1,50 0,13
Insomnio (54)	18,86 (26,56)	25,9	-1,88 0,06
Apetito (54)	17,28 (27,27)	13,2	1,10 0,27
Estreñimiento (54)	22,83 (28,83)	11,0	3,01 0,004**
Diarrea (54)	17,90 (27,25)	11,7	1,67 0,10
Económico (54)	9,25 (27,02)	12,1	-0,77 0,44

En el postratamiento, los síntomas que pueden afectar a la calidad de vida del paciente no se diferencian, por lo general, de lo estipulado por el valor normativo. Únicamente el síntoma de estreñimiento se ubica por encima de lo esperado, con una diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,01$ ).

### **Conclusiones del estudio pretratamiento - postratamiento**

Las principales características de esta submuestra son similares a las de la muestra de la que proceden. Predominan los varones, mayores de 50 años, lo cual coincide con el perfil del paciente de este tipo de neoplasia maligna. Además, son personas casadas, con hijos, que viven en pareja, que están jubiladas y que alcanzan una titulación máxima de estudios primarios, no tienen antecedentes de enfermedad neurológica ni psiquiátrica, tampoco otros problemas destacables. No obstante, cuando nos centramos en el porcentaje de afectados, en el screening de problemas físicos destacan la astenia y los problemas de diarrea y estreñimiento (ambos 24%); la intensidad de la astenia supera los 6 puntos sobre 10, caracterizándose como el problema físico más intenso, seguido por los problemas digestivos mencionados (intensidad de 4,38). De los problemas psicosociales, los sexuales destacan por su intensidad (7,75 sobre 10) aunque afectan a un porcentaje reducido de la muestra (7%, 4 participantes); de este modo, los problemas más destacables según frecuencia de aparición son, en primer lugar, los sentimientos de ansiedad (por encima del 20% con una intensidad moderada) y, seguidamente, los problemas de sueño, tristeza, y déficit de actividades de ocio.

La hemoglobina de los pacientes aumenta al finalizar la quimioterapia, pasando de 12,58 g/dl. en la línea base a 12,75 en el postratamiento, ubicándose entre el punto de corte de las mujeres (12 g/dl.) y el de los hombres (13 g/dl.), por debajo de los cuales se diagnostica anemia. Este incremento puede deberse al adecuado abordaje de este problema y la buena praxis de los profesionales de la oncología, bien mediante el distanciamiento prudencial entre ciclos y/o aplicando terapias complementarias.

El funcionamiento ejecutivo de los pacientes es deficitario después de recibir quimioterapia, situándose por debajo del baremo correspondiente. De un lado, las capacidades de lectura, de nombramiento de colores y de secuenciación de categorías no varían al finalizar la quimioterapia respecto a la línea base. Mientras que de otro, la muestra mejora en liberación de la interferencia cognitiva ( $p < 0,01$ ), a nivel clínico, se reducen un 14% los casos deteriorados; este dato, en la línea del estudio de Jansen, Dodd, Miaskowski, Dowling y Kramer (2008) que detectó mejoras significativas en la función ejecutiva de mujeres con cáncer de mama que recibieron quimioterapia, bien podría responder al efecto de la práctica más que a una mejoría real. Sin embargo, como promedio, el porcentaje de afectados en este dominio asciende un 3% tras la terapia (se reducen un 3% los casos graves y aumentan un 6% los de deterioro borderline).

En cuanto a la memoria verbal, los pacientes mostraron un óptimo aprendizaje de un listado de palabras en la línea base, pero inferior a lo esperado una vez administrada la quimioterapia; por otro lado, no se aprecian variaciones intragrupalas en el tiempo, de hecho, clínicamente hablando, tras la terapia aparece un único caso de deterioro grave, mientras que los casos de deterioro borderline descienden de dos a uno. Tras el tratamiento, los participantes rinden por debajo del dato normativo cuando se les pide recordar unos relatos de forma inmediata y diferida, con o sin pistas. Además, hay una reducción de moderada a grande en todos los tipos de recuerdo evaluados en el postratamiento respecto a la línea base. Los pacientes oncológicos empeoran sus facultades al intentar recordar acontecimientos narrados en forma de historias, incluso cuando se les facilita la tarea a través de preguntas dirigidas sobre el texto (recuerdo con indicios). Estos cambios pueden tener un impacto en la vida cotidiana de estos pacientes. De hecho, esto se traduce a nivel clínico pues, en este dominio, un 3% de los participantes pasan a tener un rendimiento borderline y un 4% adicional se consideran casos de grave deterioro en el postratamiento.

La habilidad psicomotora de los pacientes no varía tras la aplicación del tratamiento, este dominio parece preservado del posible efecto adverso de la quimioterapia en pacientes de cáncer de colon; aunque el efecto de la práctica y el aprendizaje podrían ocultar un deterioro sutil. A nivel clínico, no existe ningún caso de deterioro severo en este dominio, ni antes ni después de la aplicación del tratamiento sistémico, y los casos considerados como borderline se reducen un 10%. Las pruebas empleadas en la valoración de este dominio cognitivo muestran que los evaluados se sitúan en el rango considerado normal para el copiado de símbolos en la segunda medición, mientras que la velocidad psicomotora según el TMT-A se encuentra en este momento por debajo del dato normativo.

Aunque los datos apuntan a un efecto indiferenciado del tipo de esquema terapéutico en la cognición (FOLFOX-4 vs. Capecitabina), la falta de potencia estadística hace que sea prematuro apoyar este resultado.

Dentro de parámetros normales, los pacientes se sienten menos ansiosos al terminar el tratamiento. Probablemente, en la línea base se enfrentan a lo desconocido, a un tratamiento aversivo y/o por las expectativas depositadas por el paciente respecto a efectos adversos del mismo y de la propia enfermedad. Terminar las sesiones de quimioterapia les puede suponer un alivio junto a los sentimientos positivos de afrontamiento y superación del cáncer, esto se refleja en ese descenso moderado de la

ansiedad desde la línea base al postratamiento, con un incremento de los casos normales, y una reducción de aquellos dudosos o clínicos. Por su parte, el promedio de depresión de los participantes (también dentro de la normalidad), parece sufrir un ligero aumento tras la aplicación del tratamiento, aumentan los casos dudosos y se reducen los casos normales aunque también los clínicos. No obstante, no hay diferencias estadísticamente significativas en depresión entre ambos momentos de medida; Iconomou, Mega, Koutras, Iconomou y Kalofonos (2004) tampoco encontraron variaciones en esta escala.

Todo lo contrario a la ansiedad ocurre con la astenia, a pesar de que las puntuaciones son bajas en ambas evaluaciones, los pacientes se muestran significativamente más agotados tras terminar la quimioterapia. Los tamaños de efecto de los cambios producidos desde la línea base hasta la finalización del tratamiento son de pequeños a grandes. El aumento de la astenia se produce en siete de las nueve facetas evaluadas mediante el cuestionario aplicado (BIF, ítems del 2 al 10), así como en el promedio global de la misma y el grado de interferencia promedio de ésta con diferentes facetas de la vida cotidiana. La astenia podría incrementarse por el efecto citotóxico acumulativo del tratamiento sistémico aplicado. Aunque más tranquilos, los pacientes oncológicos se sienten más débiles tras terminar los ciclos prescritos por los facultativos.

La muestra refiere una calidad de vida global similar a lo estipulado en el baremo y cuatro de las cinco áreas funcionales evaluadas superan dicho valor, excepto la cognitiva. Sin embargo, la muestra tiene más problemas de estreñimiento que la media europea de pacientes de cáncer de colon local. En el postratamiento, estos enfermos mejoran en el área emocional, lo que probablemente tenga relación con el abordaje de la enfermedad, la finalización del tratamiento y la reducción de la ansiedad. Y, aunque continúa por encima del dato normativo, empeora la percepción del funcionamiento físico, que podría estar vinculado con el estreñimiento padecido y el incremento significativo de la astenia, las náuseas y la pérdida de apetito tras la quimioterapia.

Sin duda alguna, el dato a destacar es que el recuerdo de narraciones queda afectado en las cuatro modalidades examinadas, siendo el tamaño de efecto encontrado de moderado a grande. Esto es, tras la quimioterapia los pacientes sufren un déficit amplio en el recuerdo inmediato y diferido de historias, ya sea libre o con pistas para agudizar el recuerdo. Aunque no se pueda descartar el influjo de otras variables (Vardy, y Tannock, 2007), sí podemos afirmar que posiblemente el tratamiento quimioterapéutico haya ejercido una influencia adversa precipitando, provocando o modificando esos daños cognitivos.

## **5. Estudio longitudinal sobre el rendimiento cognitivo en pacientes de cáncer de colon seis meses después de recibir quimioterapia.**

### **Introducción**

---

Los resultados obtenidos hasta el momento ponen de manifiesto que existen déficit cognitivos previos, achacables en cualquier caso a variables diferentes al tratamiento con quimioterapia, dado que constituye una variable inexistente en la línea base. De otro lado, al igual que en otros estudios precedentes (se puede volver a consultar el apartado de introducción teórica), aparecen datos indicativos de empeoramiento en el rendimiento de ciertos dominios cognitivos tras la aplicación de quimioterapia, en nuestro caso particular, se aprecia un empeoramiento estadísticamente significativo en la memoria verbal.

Llegados a este punto, aparece un nuevo interrogante a responder, los efectos negativos advertidos en la cognición de los pacientes de cáncer de colon tras el régimen de quimioterapia ¿se agravan, persisten o, por el contrario, se diluyen con el paso del tiempo hasta alcanzar el mismo rendimiento que en la línea base? Para responder esta cuestión se evalúa una segunda submuestra con el objetivo de averiguar la evolución del rendimiento neuropsicológico de los pacientes seis meses después de terminar su tratamiento quimioterapéutico.

Se evalúan nuevamente las habilidades cognitivas con mayor probabilidad de déficit (memoria verbal, función ejecutiva y habilidad psicomotora) en pacientes de cáncer de colon que permiten ser evaluados seis meses después de finalizar el tratamiento adyuvante con quimioterapia. Una vez que se ha explorado su rendimiento previo a la terapia sistémica antineoplásica (línea base) y el rendimiento tras la aplicación de la misma (postratamiento), seis meses después se realiza esta tercera y última evaluación (seguimiento).

Respecto al conocimiento sobre esta cuestión, la persistencia o transitoriedad de los efectos de la quimioterapia en la cognición, los investigadores precedentes no han alcanzado un conocimiento unánime, por lo que es de especial interés afrontar el reto de indagar este asunto en una población poco estudiada, como son los pacientes de cáncer de colon, y contribuir con datos que conduzcan al consenso científico definitivo.

## **Objetivos**

---

### **Objetivo General.**

Describir las variables bio-psico-sociales del grupo de pacientes empleado, y valorar los posibles efectos adversos de la quimioterapia a medio plazo en memoria verbal, función ejecutiva y habilidad psicomotora en pacientes de cáncer de colon. Y valorar los posibles cambios en diferentes variables moduladoras del funcionamiento cognitivo (ansiedad, depresión, fatiga y calidad de vida) seis meses después de finalizar el tratamiento sistémico.

### **Objetivos Específicos e Hipótesis.**

1. Describir la muestra empleada en el estudio.
2. Valorar las siguientes hipótesis respecto al rendimiento cognitivo. (Se presenta en cursiva la hipótesis que se considera más probable corroborar con los datos del estudio):

Hipótesis 1: si el deterioro de la quimioterapia se presupone persistente: las diferencias en rendimiento cognitivo entre los diferentes momentos temporales mostrarían un déficit del pre al postratamiento que se mantendría en el seguimiento.

- $H_0$ : No existen diferencias entre las valoraciones de los dominios cognitivos explorados en los tres momentos de medida en los pacientes de cáncer de colon tratados con quimioterapia.
- $H_1$ : *Existen diferencias del pretratamiento hasta el seguimiento en los pacientes tratados con quimioterapia en los dominios cognitivos explorados (siendo menor el rendimiento en el postratamiento y seis meses después de haber finalizado la quimioterapia frente a la línea base).*

Hipótesis 2: las puntuaciones de las pruebas que evalúan función ejecutiva, memoria verbal y habilidad psicomotora de los pacientes oncológicos en el seguimiento diferirán de forma estadísticamente significativa de los datos normativos.

- $H_0$ : No existen diferencias en el rendimiento de los dominios cognitivos entre el rendimiento cognitivo en el seguimiento y los datos normativos.
- $H_1$ : *Existen diferencias entre la valoración del rendimiento cognitivo seis meses después de finalizar el tratamiento y el dato normativo correspondiente.*

3. Determinar si seis meses después de la aplicación de la quimioterapia se modifican significativamente las puntuaciones en las variables ansiedad y depresión en los pacientes oncológicos.
  - $H_0$ : No existen diferencias estadísticamente significativas entre la línea base, el postratamiento y el seguimiento en las puntuaciones de depresión y ansiedad.
  - $H_1$ : *Existen diferencias desde el pretratamiento al seguimiento en puntuaciones de depresión y ansiedad.*
4. Estimar si pasados seis meses de finalizar la aplicación del tratamiento sistémico se modifica la astenia en los pacientes.
  - $H_0$ : No existen diferencias entre el pretratamiento, el postratamiento y el seguimiento en puntuaciones de astenia general e interferencia con la vida diaria.
  - $H_1$ : *Hay diferencias desde la línea base al seguimiento en puntuaciones de astenia general e interferencia de ésta con la vida diaria.*
5. Valorar si la calidad de vida se ve afectada seis meses después de la administración de quimioterapia. Junto a la comparación de la medida de seguimiento respecto al valor normativo.
  - $H_0$ : No hay diferencias en calidad de vida desde la línea base al seguimiento.
  - $H_1$ : *Hay diferencias desde el pretratamiento al seguimiento en calidad de vida*

## **Método**

---

### **Participantes.**

Se constituyó una muestra de participantes con aquellos pacientes incluidos en la investigación que eran susceptibles de ser evaluados en la medida de seguimiento. Transcurridos seis meses desde la finalización de la quimioterapia, no fue posible evaluar a un grupo de pacientes por los siguientes motivos: 1 participante presentó problemas de salud, 8 sufrieron recaída en el cáncer, 7 no fueron evaluados en el seguimiento (2 por falta de contacto telefónico, 1 por absentismo, 4 retractaron el consentimiento informado). De tal forma que la muestra definitiva en el tercer y último estudio cuenta con un total de 38 participantes. Es interesante destacar que en cuanto a porcentaje de participación, las variables físicas toman importancia en la tercera medida, principalmente la recaída en la enfermedad oncológica. Se eleva la pérdida de participantes por encima del 27%. Estos 38 evaluados debían seguir cumpliendo los mismos requisitos expuestos en los trabajos precedentes:

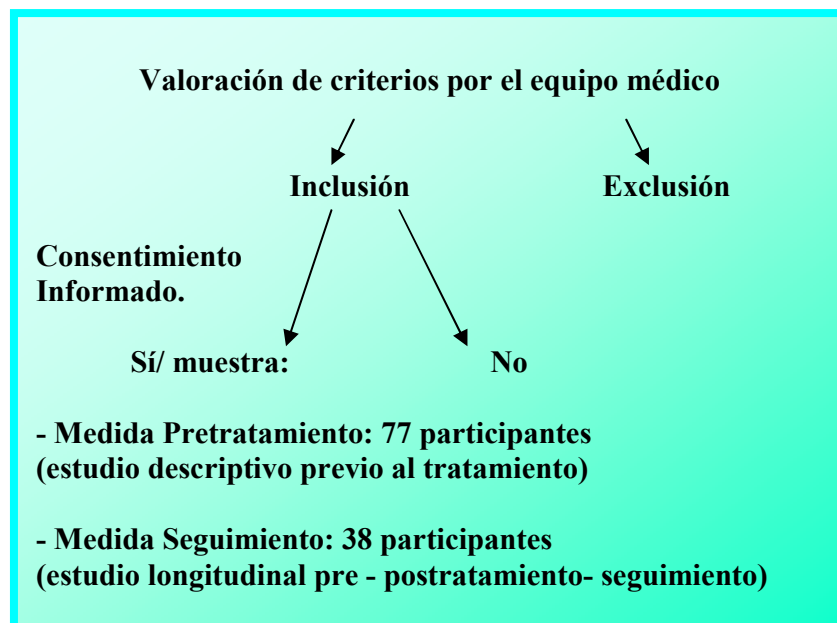
**Criterios de inclusión.**

- Ser mayor de 18 años.
- Diagnóstico de cáncer de colon, estadios II y III.
- Prestar su consentimiento informado para ser partícipe de la investigación.
- Adecuada comprensión y expresión del castellano.

**Criterios de exclusión.**

- Ser mayor de 85 años.
- Estadio I (no requiere quimioterapia) y IV (con presencia de metástasis).
- Enfermedad neurológica o trastorno psiquiátrico grave que impida la realización de las pruebas neuropsicológicas.
- Adicción a alcohol u otras drogas.
- Medicación psicoactiva.
- Tratamiento sistémico concomitante (radioterapia, hormonoterapia).

Un total de 38 pacientes fueron localizados y evaluados seis meses después de finalizar la quimioterapia. La figura 13 refleja el modo de selección de la muestra.



**Figura 13: Selección de muestra.**

El perfil medio de estos pacientes incluidos en este estudio longitudinal de tres medidas es el siguiente:

- Datos sociodemográficos: hombre-mujer (50%), de 65,9 años de edad (mediana = 66; Dt = 10,05; rango 38-82), casado (73,7%), con hijos (76,5%), vive en pareja (73%) y su dominancia manual es diestra (94,7%).

- Escolaridad y trabajo: tiene un máximo de estudios primarios (65,8%), trabajó por cuenta ajena (31,6%) y actualmente está jubilado (78,9%).
- Antecedentes: no tiene antecedentes de enfermedad neuropsicológica (93,5%) ni historia de enfermedad oncológica previa a la actual (88,9%). No presenta comorbilidad con otras enfermedades crónicas o padece una enfermedad crónica además del cáncer (42,9% en ambos casos). No necesita cuidador (92,1%).
- Trastornos actuales: no presenta trastornos de salud mental (89,5%) y comunica no tener problemas físicos relacionados con la enfermedad o con los tratamientos ni problemas psico-sociales de interés.
- Situación clínica actual: diagnosticado de cáncer de colon en el año 2007-2009, al mes y medio del diagnóstico se sometió a cirugía, sobre todo sigmoidectomía y hemicolectomía derecha (53,8% y 42,3% respectivamente), y ha recibido quimioterapia, predominantemente FOLFOX-4 (78,6%). La enfermedad oncológica alcanza el estadio III (85,7%). La cantidad de hemoglobina en sangre de este grupo de pacientes pasa de ser 12,07 g/dl. en la línea base a 12,13 al finalizar el tratamiento con quimioterapia y 13,55 g/dl. seis meses después de su finalización. Como promedio, la submuestra no presenta anemia en la medida de seguimiento.

### **Diseño.**

Diseño unifactorial intrasujeto de medidas repetidas. Mediante este tipo de diseño se evalúa el rendimiento neuropsicológico de los pacientes previamente a la aplicación de quimioterapia (medida pretratamiento), antes de administrar el último ciclo de quimioterapia (medida postratamiento) y pasados 6 meses desde la aplicación de ese último ciclo quimioterapéutico (seguimiento).

### **VARIABLES e INSTRUMENTOS DE MEDIDA.**

La información relevante sobre las variables dependientes y moduladoras del estudio se puede observar en las tablas 21 y 22 de este texto (pp. 84-85) y, de forma pormenorizada, las propiedades de los instrumentos se pueden ver en pp. 51-71. En la tabla 80 se resume la variable independiente del estudio y posteriormente se describen pormenorizadamente sus particularidades.

**Tabla 80: Variable independiente.**

Variable independiente	Operativamente
Momento de medida	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Medida pretratamiento: previa a la administración del primer ciclo de quimioterapia / Ausencia de quimioterapia.</li> <li>- Medida postratamiento: previa administración del último ciclo de quimioterapia / Presencia de quimioterapia.</li> <li>- Medida seguimiento: seis meses después de la aplicación del último ciclo de quimioterapia.</li> </ul>

Momentos de medición de las variables dependientes.

Pretratamiento: línea base del desempeño cognitivo en los test neuropsicológicos.

La primera medición se realiza horas antes de administrar la quimioterapia. Esto evita que otras variables no controladas entre la evaluación neuropsicológica y el tratamiento y/o el mero paso del tiempo influyan en las variables dependientes. La incertidumbre ante el tratamiento puede desembocar en ansiedad ante lo desconocido y sesgar la primera evaluación. Por ello, el oncólogo alivia la incertidumbre y la ansiedad anticipatoria proporcionando información médica adaptada a cada paciente. También es conveniente un tiempo prudencial entre la evaluación y la cirugía para serenar reacciones emocionales, los efectos de la cirugía y la anestesia (Vardy, Wefel et al. 2008), condiciones que podrían interferir con la correcta evaluación y obtención de una línea base representativa.

Postratamiento: antes de la administración del último ciclo de quimioterapia.

La segunda evaluación permite medir el posible efecto adverso de la quimioterapia a corto plazo. Se considera como momento de medida idóneo para la evaluación unas horas antes de administrar el último ciclo. Con ello se reduce el número de abandonos, el paciente acude al hospital a recibir la quimioterapia, y esto minimiza el esfuerzo de desplazamiento adicional para asistir a la cita con el investigador y cumplimentar las pruebas. Los daños cognitivos en este momento de evaluación, de producirse, ya serían manifiestos, pues el efecto citotóxico de la quimioterapia es acumulativo. Además, se ha elegido el último ciclo de quimioterapia porque la distancia temporal entre ambas evaluaciones (alrededor de seis meses) permite disminuir el efecto del aprendizaje y la práctica en la medida de lo posible, facilitando la detección de sutiles deterioros en el funcionamiento cognitivo.

Seguimiento: seis meses después de finalizar el régimen quimioterapéutico.

El propósito de esta evaluación es conocer si los cambios cognitivos que se producen tras el régimen de quimioterapia persisten, se agravan o bien el rendimiento retorna a la línea base. De tal forma que se lleva a cabo una valoración final sobre la actuación de los participantes en las pruebas que miden los tres dominios cognitivos, y se compara con el rendimiento precedente, para ello se realizan los análisis estadísticos oportunos.

### **Análisis de datos.**

El análisis de los datos se efectuó mediante el manejo del programa estadístico SPSS, en su versión 17.0:

- Estadísticos descriptivos: media, mediana, moda, desviación típica, máximo-mínimo y percentiles para variables cuantitativas; frecuencias absolutas y porcentajes.
- Pruebas estadísticas no paramétricas:

Prueba de Friedman para medidas repetidas: prueba de rangos no paramétrica utilizada para realizar comparaciones entre el pretratamiento, postratamiento y seguimiento. Para las comparaciones múltiples se utilizó la prueba de los rangos con signo de Wilcoxon.

- Prueba estadística paramétrica:

ANOVA de Medidas Repetidas para una muestra en variables continuas: utilizada para las comparaciones entre las tres medidas cuando se cumple el criterio de normalidad y el de esfericidad (ante el incumplimiento de este último supuesto, éste es corregido por Epsilon). Para las comparaciones múltiples se utilizaron pruebas de diferencias de medias para muestras relacionadas con la corrección de Bonferroni.

- t de Student: para una muestra en variables continuas para determinar las diferencias significativas entre la muestra evaluada y los datos normativos referenciales.
- Tamaño del efecto: d de Cohen para medidas repetidas.

De cara a la interpretación de los datos se tendrá en cuenta que los datos estadísticamente significativos con  $p < 0,05$  serán indicados por un asterisco (\*) y por dos asteriscos (\*\*) si el nivel de significación es  $p < 0,01$ .

**Procedimiento.**

Una vez puesto en marcha el primer trabajo descriptivo, esos mismos participantes fueron formando parte de submuestras para hacer frente a los interrogantes a responder. Este tercer estudio, comprende a los pacientes de cáncer de colon que, accediendo a ser evaluados en los momentos de medida requeridos, completaron la tercera evaluación propuesta.

Los participantes continuaban cumpliendo los criterios de inclusión en ausencia de criterios de exclusión.

En la fase de seguimiento se citó a los pacientes seis meses después de terminar la quimioterapia prescrita. En esta ocasión la asistencia al hospital no implicaba aprovechar la consulta médica para asistir a la cita convenida. Esto conlleva un riesgo mayor de pérdida de participantes en la muestra, aspecto que cobra mayor importancia, por ello, la labor del profesional para motivar al paciente para que acuda a la evaluación de seguimiento resulta crucial.

Dadas las limitaciones de espacio, la tercera evaluación se llevó a cabo en una franja horaria diferente a las dos primeras evaluaciones, pero se mantuvo la ubicación de las mismas, de tal forma que estas variables contextuales afectasen en la menor cuantía posible.

La evaluación de seguimiento se completa en un tiempo estimado de 45 minutos, y se estructura como refleja el siguiente listado: cuestionario QLQ-C30; escala HADs; Breve Inventario de Fatiga; Memoria de textos: recuerdo inmediato libre y con indicios; Stroop, test de colores y palabras; Memoria de textos: recuerdo diferido libre y con indicios; Clave de números; Aprendizaje seriado de palabras; Trazos A y B, por este orden (al igual que en la segunda evaluación, tampoco se aplica la entrevista estructurada, que se reserva sólo para la valoración inicial).

El calendario previsto para cubrir las evaluaciones pertinentes a la medida pretratamiento, postratamiento y seguimiento es de mayo de 2007 a marzo de 2010. Posteriormente se procede al análisis de datos y elaboración de conclusiones.

## Resultados

(En la tabla 81 se aprecian variables socio-demográficas, en las tablas 82 y 83 se muestra un breve screening realizado sobre problemas físicos y psico-sociales).

**Tabla 81: Características sociodemográficas. Estudio longitudinal.**

N= 38	Media	Mediana	Dt	Mín-máx.	Frecuencia	Porcentaje
Edad	<b>65,97</b>	66	10,05	38-82		
Genero:						
<b>Hombres</b>					<b>19</b>	<b>50%</b>
Mujeres					19	50%
Estado civil:						
Soltería					4	10,5%
Divorcio					1	2,6%
<b>Matrimonio</b>					<b>28</b>	<b>73,7%</b>
Viudedad					5	13,2%
Pareja de hecho					0	0,0%
Tiene hijos:						
<b>Sí</b>					<b>26</b>	<b>76,5%</b>
No					8	23,5%
Convive:						
Soledad					5	13,5%
<b>Con pareja</b>					<b>27</b>	<b>73,0%</b>
Con hijos					3	8,1%
Otros					2	5,4%
Profesión:						
Tareas del hogar					10	26,3%
Trabajo por cuenta propia					10	26,3%
Funcionariado					6	15,8%
<b>Trabajo por cuenta ajena</b>					<b>12</b>	<b>31,6%</b>
Situación laboral actual:						
Activo					6	15,8%
Baja laboral transitoria					2	5,3%
Incapacidad laboral permanente					0	0,0%
<b>Jubilación</b>					<b>30</b>	<b>78,9%</b>
Otros					0	0,0%
Años de educación:						
<b>Sin estudios o estudios primarios</b>					<b>25</b>	<b>65,8%</b>
Estudios intermedios					10	26,5%
Estudios superiores					3	7,9%
Dominancia manual:						
<b>Diestro</b>					<b>36</b>	<b>94,7%</b>
Ambidiestro					1	2,6%
Zurdo					1	2,6%
Sin antecedentes neuropsicológicos familiares:						
<b>Sí</b>					<b>2</b>	<b>6,5%</b>
<b>No</b>					<b>29</b>	<b>93,5%</b>

En el estudio longitudinal la muestra de pacientes de cáncer de colon está formada por 38 participantes. Este grupo presenta las siguientes características predominantes: mayor de 50 años (mediana de 66 años). Se trata de personas predominantemente casadas, con hijos y que, habiendo trabajado por cuenta ajena, están jubiladas y viven en pareja. Estos pacientes oncológicos no presentan antecedentes de enfermedad neurológica, por lo que se presupone una baja predisposición hereditaria a padecer problemas psiconeurológicos; sin embargo, si consideramos una buena formación escolar como factor de protección, un 65,8% tienen un nivel de estudios bajo, lo cual se asocia con un peor rendimiento en las capacidades mentales y a una menor protección cognitiva.

**Tabla 82: Problemas relacionados con la enfermedad y/o los tratamientos. Estudio longitudinal.**

	GRUPAL			AFECTADOS		
	Media	Dt	Mín-máx.	Frecuencia (%)	Media	Rango
Problemas digestivos (náuseas, vómitos)	0,79	1,96	0-7	6 (15,4%)	5,1	3-7
Control de esfínter (diarrea, estreñimiento)	0,95	2,10	0-8	8 (20,5%)	4,6	2-8
Fatiga	1,38	2,65	0-9	10 (26%)	4,5	2-9
Dolor	0,28	1,27	0-7	2 (5,1%)	5,5	4-7
Prob. respiratorios	0,95	2,30	0-7	6 (15,4%)	6,1	4-7
Problemas de habla	0,10	0,64	0-4	1 (2,6%)	4	4-4
Prob. de movilidad	0,13	0,80	0-5	1 (2,6%)	5	5-5

En la tabla 82 se objetiva que la muestra de pacientes no presenta problemas físicos de alta intensidad en la línea base, siendo la mayor puntuación 1,38 sobre 10 en astenia, lo cual implica un leve cansancio relacionado con la enfermedad y/o los tratamientos (rango de 0-9). La astenia es el problema más frecuente, padecido por un 26% de la muestra, con una intensidad media (4,5), seguido por algunos problemas del aparato digestivo (diarrea, estreñimiento) que padece el 20,5% de los casos, de intensidad moderada (4,6).

**Tabla 83: Problemas psico-sociales. Estudio longitudinal.**

	GRUPAL			AFECTADOS		
	Media	Dt	Mín-máx.	Frecuencia (%)	Media	Rango
Relación de pareja	0,54	1,93	0-8	3 (7,7%)	7	5-8
Relación familiar	0,56	1,99	0-8	3 (7,7%)	7,33	6-8
Expresión emocional	0,44	1,55	0-7	3 (7,7%)	5,6	5-7
Imagen corporal	0,21	0,93	0-5	2 (5,2%)	6	5-7
Autoestima	0,31	1,34	0-6	2 (5,2%)	6	6-6
Agresividad/ hostilidad	0,28	1,27	0-7	2 (5,2%)	5,5	4-7
Sentimientos de tristeza	0,67	1,91	0-9	6 (15,4%)	4,3	1-9
Sentimientos de ansiedad	1,15	2,45	0-8	8 (21,5%)	5,6	2-8
Ideación suicida	0	0	0-0	0 (0%)	0	0-0
Sexuales	0,62	2,16	0-8	3 (7,7%)	8	8-8
Sueño	1,64	2,96	0-9	10 (25,6%)	6,4	3-9
Relaciones laborales y/o soc.	0	0	0-0	0 (0%)	0	0-0
Admón. del tiempo y SSPP	0,15	0,96	0-6	1 (2,6%)	6	6-6
Déficit de actividad de ocio	0,90	1,95	0-6	7 (17,9%)	5	4-6
Hábitos insanos	0,62	1,92	0-9	4 (10,3%)	6	5-9
Sentimientos de culpa	0,21	1,28	0-8	1 (2,6%)	8	8-8
Codependencia	0,13	0,80	0-5	1 (2,6%)	5	5-5
Duelo	0,74	2,06	0-9	5 (12,8%)	6	4-9
Otros problemas psico-soc.	0,15	0,96	0-6	1 (2,6%)	6	6-6

Como se aprecia en la tabla 83, los pacientes de cáncer de colon del estudio longitudinal no presentan, en la medida pretratamiento, problemas psico-sociales de alta intensidad. Si los ordenamos según la frecuencia de pacientes que se ven afectados por cada problema, destacan los problemas de sueño que padecen el 25,6%, cuya intensidad media en este subgrupo de afectados es de 6,4 sobre 10; le siguen por frecuencia los problemas de ansiedad padecidos por el 21,5% de la muestra, con una intensidad media de 5,6 y déficit de actividades de ocio, referidos por un 17,9% con una intensidad de 5. Los problemas de mayor intensidad (8 sobre 10), aunque no los más frecuentes, son de los problemas sexuales (7,7%) y los sentimientos de culpa (2,6%).

**Resultados neuropsicológicos.**

La tabla 84 muestra el ANOVA de Medidas Repetidas para las variables que cumplen los requisitos de aplicación de pruebas paramétricas y Friedman para los que no. Los casos que incumplían el requisito de esfericidad, exigido en el ANOVA de medidas repetidas, se corrigieron mediante el estadístico Greenhouse-Geisser (en concreto Clave de números, TMT-B y Recuerdo Inmediato de historias con Indicios). Tras observar las pruebas que obtienen diferencias estadísticamente significativas se realizaron comparaciones múltiples paramétricas o no paramétricas mediante diferencias de medias con medidas repetidas o la prueba de Wilcoxon, con la corrección de Bonferroni, para descubrir entre qué momentos de medida (pretratamiento, postratamiento y seguimiento) se daban las diferencias. Finalmente, también se aporta el modelo que asumen las puntuaciones, lineal o cuadrático.

**Tabla 84: Rendimiento Cognitivo.**  
**Diferencias entre los momentos de medida.**

TEST NEUROPSICOLÓGICO N (36)		ANOVA	Friedman	Sig.
		F	$\chi^2$	
Clave de números		1,77		0,18
TMT	A		4,44	0,10
	B	1,33		0,27
Stroop	Palabra	0,77		0,46
	Color	0,97		0,39
	Color-Palabra	3,03		0,06
	Interferencia	4,82		0,01*
	Interferencia CorreSP	4,52		0,01*
	Interferencia CorreAM	4,18		0,02*
Aprendizaje seriado palabras		0,99		0,38
Historias	Inmediato	1,87		0,17
	Inmediato con indicios	3,78		0,03*
	Diferido	8,76		0,001**
	Diferido con indicios		13,49	0,001**

Los resultados reflejan las diferencias significativas entre los diferentes momentos de medida en las subpruebas Recuerdo Inmediato con pistas y Diferido, con o sin pistas, y en el factor de liberación de la interferencia (incluidas las nuevas correcciones practicadas con la fórmula propuesta por Chafetz y Matthews, 2004).

Las comparaciones por pares significativas se muestran pormenorizadamente en los siguientes párrafos que desglosan los tres dominios cognitivos. A continuación se ofrecen datos sobre la segunda hipótesis de este objetivo, donde se compara el rendimiento de los pacientes oncológicos seis meses después de finalizar el tratamiento con el dato normativo de referencia.

*Función ejecutiva:*

En la tabla 85 se recogen los datos de las comparaciones múltiples significativas en función ejecutiva realizadas con corrección de Bonferroni; los datos representados en la tabla 86 muestran las similitudes y diferencias del rendimiento en función ejecutiva respecto al dato ofrecido por el baremo.

**Tabla 85: Test Stroop: comparaciones múltiples y tamaños de efecto.**

Variable dependiente N = 36	Comparaciones entre grupos Media (Dt)		Diferencia de medias	Sig.	d Cohen medidas repetidas
Interferencia	Pretratamiento -1,75 (8,81)	Seguimiento 2,30 (7,43)	-4,05	0,01*	0,73
Interferencia CorreAM	Pretratamiento -2,39 (10,98)	Seguimiento 1,37 (10,42)	-3,77	0,02*	0,68
Interferencia CorreSP	Pretratamiento -5,30 (10,38)	Seguimiento -1,48 (9,57)	-3,82	0,01*	0,70

Se encuentran diferencias significativas entre la valoración en la línea base y seis meses después de finalizado el tratamiento en el factor de liberación de la interferencia. Se rechaza la hipótesis nula en pro de la alternativa, aunque la dirección es inversa a la esperada, los participantes mejoran moderadamente su rendimiento del pretratamiento al seguimiento. Además, las tres diferencias significativas existentes en este factor (correspondientes a la corrección clásica, la corrección mediante la nueva fórmula con baremo americano y con baremo español) asumen un modelo lineal ascendente ( $F = 9,27$  y sig. = 0,004\*\*;  $F = 8,37$  y sig. = 0,007\*\*;  $F = 9,16$  y sig. = 0,005\*\* respectivamente).

**Tabla 86: Función ejecutiva en el seguimiento frente al dato normativo.**

<b>Evaluación Seguimiento Subtest N = 38</b>	<b>Media muestra (Dt)</b>	<b>Valor normativo</b>	<b>t Sig. bilateral</b>
Palabra	99,07 (24,06)	118	-4,65 0,000**
Color	66,21 (12,66)	77	-5,25 0,000**
Color-Palabra	41,50 (12,09)	49	-3,82 0,001**
Interferencia	1,92 (7,51)	2,7	-0,63 0,26
Interferencia CorreAM	0,63 (10,59)	0	0,37 0,35
Interferencia CorreSP	-2,15 (9,78)	2,07	-2,65 0,003**
TMT-B	158,11 (182,25)	91,3	3,21 0,009**

Tanto las subpruebas en las que se divide el test Stroop, como la puntuación en el factor interferencia CorreSP, y en el TMT-B seis meses después de finalizar el tratamiento con quimioterapia son peores significativamente en los pacientes en comparación con el dato normativo pertinente. Esto lleva a aceptar que los pacientes de cáncer de colon evaluados presentan un déficit en función ejecutiva en la evaluación de seguimiento.

#### *Memoria verbal*

La tabla 87 muestra los resultados significativos respecto a las comparaciones múltiples en memoria verbal, empleando para ello la corrección de Bonferroni en el caso de las subpruebas recuerdo inmediato con pistas y diferido libre y la prueba de Wilcoxon para el Recuerdo Diferido con Indicios.

La tabla 88 hace lo propio con la segunda hipótesis planteada, referente a la comparación de la memoria verbal en la medida de seguimiento con el dato normativo correspondiente.

**Tabla 87: Memoria verbal: comparaciones múltiples y tamaños de efecto.**

Variable dependiente N = 36	Comparaciones entre grupos Media (Dt)			Sig.	d Cohen medidas repetidas
Recuerdo Inmediato con Indicios	Pretratamiento 16,07 (4,16)	Postratamiento 14,47 (4,29)	Diferencia de medias 1,60	0,005**	0,73
Recuerdo Diferido Libre	Pretratamiento 13,38 (4,74)	Postratamiento 10,48 (6,29)	Diferencia de medias 2,90	0,001**	1,01
	Pretratamiento 13,38 (4,74)	Seguimiento 10,84 (4,64)	Diferencia de medias 2,54	0,004**	0,83
Recuerdo Diferido con Indicios	Pretratamiento 15,77 (4,03)	Postratamiento 12,51 (8,43)	Z -2,87	0,004**	0,77
	Pretratamiento 15,77 (4,03)	Seguimiento 12,36 (5,59)	Z -3,65	0,000**	0,94

Los resultados de la muestra evaluada en aprendizaje seriado de palabras y recuerdo inmediato libre no reflejan variaciones estadísticamente significativas desde el pretratamiento hasta el seguimiento en esta submuestra de pacientes.

En el caso del recuerdo inmediato con indicios y el recuerdo diferido libre y con indicios aparecen diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ). Los pacientes sufren un empeoramiento medio del pretratamiento al postratamiento en la tarea de recuerdo inmediato facilitado con preguntas. En cuanto al recuerdo diferido libre, se detecta un gran empeoramiento del pretratamiento al postratamiento y del pretratamiento al seguimiento (con ausencia de diferencias estadísticamente significativas entre el postratamiento y el seguimiento). De otro lado, existe una diferencia significativa moderada del pretratamiento al postratamiento en recuerdo diferido libre y más amplia al comparar la línea base con el seguimiento (nuevamente con ausencia de diferencias significativas entre las puntuaciones en el postratamiento y el seguimiento).

Decir que las puntuaciones en recuerdo inmediato con indicios se corresponden con un modelo cuadrático ( $F = 6,73$ ; sig. = 0,01\*), de igual modo, en el recuerdo diferido libre asumen un modelo cuadrático ( $F = 6,52$ ; sig. = 0,01\*), mientras que las puntuaciones del recuerdo diferido con indicios las puntuaciones siguen el patrón de un modelo lineal ( $F = 9,00$ ; sig. = 0,006\*\*).

**Tabla 88: Memoria verbal en el seguimiento frente al dato normativo.**

<b>Subtest N = 38</b>	<b>Media Seguimiento (Dt)</b>	<b>Valor normativo</b>	<b>t Sig. bilateral</b>
Aprendizaje seriado de palabras	77,97 (13,71)	82,14	-1,897 0,02*
Recuerdo inmediato	12,28 (3,94)	15,07	-4,36 0,000**
Recuerdo inmediato con indicios	14,96 (3,62)	16,97	-3,41 0,000**
Recuerdo diferido	10,69 (4,66)	14,36	-4,84 0,000**
Recuerdo diferido con indicios	12,24 (5,47)	16,71	-5,03 0,000**

En esta tabla, los resultados muestran que tanto la puntuación en la prueba aprendizaje seriado de palabras como las puntuaciones en el recuerdo de historias son inferiores al dato normativo de forma significativa seis meses después de finalizar la administración de quimioterapia en el paciente.

#### *Habilidad psicomotora:*

Tanto en clave de números como en el *Trail Making Test - A* se debe aceptar la primera hipótesis nula de este segundo objetivo, esto se debe a la ausencia de diferencias estadísticamente significativas entre las puntuaciones correspondientes a los tres momentos de medida en ambas pruebas. Por su parte, la tabla 89 muestra los datos que se refieren a las comparaciones entre las puntuaciones de estas pruebas en la medida de seguimiento y los datos referenciales.

**Tabla 89: Habilidad psicomotora en el seguimiento frente al dato normativo.**

<b>Test N = 38</b>	<b>Media Seguimiento (Dt)</b>	<b>Valor normativo</b>	<b>t Sig. bilateral</b>
Clave de números	24,97 (11,69)	24,26	0,36 0,35
TMT-A	57,38 (30,91)	39,1	3,64 0,002**

Pasados seis meses de finalizar el tratamiento los participantes no difieren del valor normativo en copiado de símbolos, sin embargo, emplean más segundos de lo esperado en terminar la prueba TMT-A, y con ello rinden peor de manera significativa frente al dato normativo en la medida de seguimiento.

### Resultados sobre las diferencias línea base – postratamiento - seguimiento de variables moduladoras.

#### Ansiedad y Depresión.

Respecto a la comparación de las puntuaciones en la variable depresión en los tres momentos de medida (medias y desviaciones típicas de 4,2 (3,48); 3,9 (2,59) y 3,8 (3,44) respectivamente), se acepta la hipótesis nula ( $F = 0,39$ ; sig. = 0,67). En la tercera evaluación, el 87,5% de los participantes tiene puntuaciones en depresión dentro del rango considerado como normal, un 7,5% dudoso y un 5% dentro del rango de depresión clínica.

En cuanto a la ansiedad, el análisis de diferencia de medias ofrece datos a favor de la hipótesis alternativa, una vez que se ha verificado el cumplimiento del supuesto de esfericidad ( $W$  de Mauchly = 0,92; sig. = 0,28), se constatan diferencias entre las medias ( $F = 6,8$ ; sig. = 0,003\*\*). La siguiente tabla muestra la diferencia por pares realizando la prueba de comparaciones múltiples para medidas repetidas (Bonferroni).

**Tabla 90. Ansiedad: comparaciones múltiples y tamaños de efecto.**

Variable moduladora N = 36	Comparaciones entre grupos. Media (Dt).		Diferencia de medias	Sig.	d Cohen medidas relacionadas
Ansiedad	Pretratamiento 5,08 (4,11)	Postratamiento 3,22 (2,31)	1,86	0,005**	0,92
	Pretratamiento 5,08 (4,11)	Seguimiento 3,13 (2,88)	1,94	0,005**	0,78

Por tanto, los datos respecto a la ansiedad en el paciente oncológico indican que ha de rechazarse la hipótesis nula debido a la existencia de diferencias significativas entre la medida antes de administrar la terapia antineoplásica y la medida en el postratamiento y en el seguimiento (no existiendo diferencias estadísticamente significativas entre el postratamiento y el seguimiento). La dirección de estos datos indica una gran mejoría del pretratamiento al postratamiento, y en menor medida del pretratamiento al seguimiento. Las puntuaciones siguen un modelo lineal cuadrático ( $F = 4,67$ ; sig. 0,03). En el seguimiento, un 92,5% de los evaluados presenta puntuaciones en ansiedad dentro del rango de la normalidad, mientras que un 5% en el dudoso y un 2,5% en el rango de ansiedad clínica.

Astenia.

Las diferencias en astenia en los tres momentos de medida, mediante la prueba no paramétrica de Friedman, se ofrecen a continuación:

**Tabla 91: Astenia: diferencias entre los momentos de medida.**

	N = 36	PRE	POST	Seguim.	$\chi^2$ Sig.
Nivel de astenia general	Astenia en este momento	1,47 (1,97)	2,47 (2,66)	1,19 (2,09)	6,02 0,04*
	Astenia usual en últimas 24 h.	1,39 (1,77)	2,83 (2,84)	1,47 (2,26)	13,38 0,001**
	Astenia peor en últimas 24 h.	1,75 (1,97)	3,11 (3,16)	1,92 (2,82)	10,97 0,004**
Interferencia de la astenia	Actividad general.	1,53 (2,18)	2,05 (2,66)	0,89 (1,90)	8,20 0,01*
	Estado de ánimo	0,92 (1,42)	1,30 (2,26)	1,11 (2,27)	2,31 0,31
	Capacidad caminar	1,39 (1,96)	1,91 (2,88)	1,44 (2,32)	2,16 0,34
	Trabajo normal	1,25 (2,24)	2,27 (2,68)	0,94 (1,95)	8,84 0,01*
	Relaciones sociales	0,22 (0,48)	0,88 (1,89)	0,69 (1,86)	3,59 0,16
	Capacidad diversión	1,25 (2,43)	2,02 (2,87)	0,97 (2,29)	6,20 0,04*
Astenia general media		1,53 (1,81)	2,80 (2,64)	1,52 (2,25)	11,43 0,003**
Interferencia media de la astenia en la vida diaria		1,06 (1,25)	1,68 (2,11)	1,01 (1,76)	5,58 0,06

Si bien existe un empeoramiento en astenia del pretratamiento al postratamiento ( $H_1$ ) y una mejoría del postratamiento al seguimiento en todos los aspectos evaluados por el Breve Inventario de Fatiga, los datos reflejan diferencias estadísticamente significativas a favor del empeoramiento de la astenia en el postratamiento y una mejoría en el seguimiento en lo referente tanto a los ítems de astenia general como a la astenia general media. No hay diferencias significativas ( $H_0$ ) tras aplicar el fármaco en lo referente a la interferencia media de la astenia en la vida diaria y en algunos de los ítems que incluye, no obstante, se observan diferencias significativas en la interferencia de la astenia con la actividad general, el trabajo normal, ya sea en casa o fuera de ella, y la capacidad de diversión donde sí se encuentran diferencias significativas.

En la tabla 92 se exponen las comparaciones múltiples que resultaron estadísticamente significativas según la prueba de Wilcoxon y los tamaños de efecto de las variables en los distintos momentos de medida.

**Tabla 92: Astenia: diferencias entre los momentos de medida y tamaños del efecto.**

<b>Variable moduladora N = 36</b>	<b>Comparaciones entre grupos. Media (Dt).</b>		<b>Z Sig.</b>	<b>d Cohen medidas relacionadas</b>
Astenia en este momento	Pretratamiento 1,47 (1,97)	Postratamiento 2,47 (2,66)	-2,00 0,04*	0,53
	Postratamiento 2,47 (2,66)	Seguimiento 1,19 (2,09)	-2,72 0,006**	1,21
Astenia usual en últimas 24 h.	Pretratamiento 1,39 (1,77)	Postratamiento 2,83 (2,84)	-2,96 0,003**	0,85
	Postratamiento 2,83 (2,84)	Seguimiento 1,47 (2,26)	-3,09 0,002**	0,90
Astenia peor en últimas 24 h.	Pretratamiento 1,75 (1,97)	Postratamiento 3,11 (3,16)	-2,66 0,008**	0,74
	Postratamiento 3,11 (3,16)	Seguimiento 1,92 (2,82)	-2,18 0,02*	0,61
Interferencia con actividad general	Postratamiento (1,53) 2,18	Seguimiento 0,89 (1,90)	-2,43 0,01*	0,41
Interferencia con trabajo normal	Pretratamiento 1,25 (2,24)	Postratamiento 2,27 (2,68)	-2,00 0,04*	0,44
	Postratamiento 2,27 (2,68)	Seguimiento 0,94 (1,95)	-2,81 0,005**	0,72
Interferencia con capacidad de diversión	Postratamiento 2,02 (2,87)	Seguimiento 0,97 (2,29)	-2,20 0,02*	0,64
Astenia general media	Pretratamiento 1,53 (1,81)	Postratamiento 2,80 (2,64)	-2,99 0,003**	0,78
	Postratamiento 2,80 (2,64)	Seguimiento 1,52 (2,25)	-2,92 0,003**	0,83

Los resultados muestran un aumento medio-alto en la astenia general media y en los ítems que incluye (astenia en este momento, usual y peor en las últimas 24 horas) del pretratamiento al postratamiento, mientras que del postratamiento al seguimiento se observa una mejoría de moderada a amplia. La interferencia con el trabajo normal sufre un pequeño aumento del pretratamiento al postratamiento. La interferencia de la astenia con la actividad general, el trabajo y la capacidad de diversión disminuye del postratamiento al seguimiento (tamaños de efecto de pequeños a moderados). En ningún caso hay diferencias significativas entre la línea base y el seguimiento.

Calidad de vida.

La tabla 93 presenta los resultados del ANOVA de medidas repetidas para la calidad de vida global o la prueba no paramétrica de Friedman para las áreas funcionales.

**Tabla 93: Calidad de Vida: diferencias entre los momentos de medida.**

Calidad de vida: QLQ-C30 (N 36)		PRE	POST	Segim.	F $\chi^2$ Sig.
GLOBAL		64,35 (28,07)	69,44 (20,70)	78,70 (21,02)	6,36 0,004**
Función	Física	87,03 (15,69)	83,33 (15,89)	89,62 (10,00)	4,30 0,11
	Rol	73,61 (35,27)	83,33 (25,81)	90,27 (19,26)	8,21 0,01*
	Emocional	75,46 (20,60)	83,33 (19,00)	86,80 (16,59)	12,96 0,002**
	Cognitiva	89,04 (14,54)	87,61 (14,20)	86,66 (13,28)	1,78 0,40
	Social	79,52 (23,59)	83,80 (20,00)	93,33 (14,68)	12,66 0,002**

Los datos indican que hay una diferencia significativa en la calidad de vida global y las áreas funcionales rol, emocional y social. Las áreas funcionales física y cognitiva no varían significativamente en los tres intervalos temporales. En la tabla 94 se pueden observar la significación de las comparaciones múltiples y los tamaños de efecto.

**Tabla 94. Áreas funcionales de la calidad de vida:  
comparaciones múltiples y tamaños de efecto.**

Variable moduladora N = 36	Comparaciones entre grupos. Media (Dt).		Z Sig.	d Cohen medidas relacionadas
Global	Pretratamiento 64,35 (28,07)	Seguimiento 78,70 (21,02)	-14,35 0,003**	0,85
Función rol	Pretratamiento 73,61 (35,27)	Seguimiento 90,27 (19,26)	-2,91 0,004**	0,73
Función emocional	Pretratamiento 75,46 (20,60)	Postratamiento 83,33 (19,00)	-2,41 0,01*	0,65
	Pretratamiento 75,46 (20,60)	Seguimiento 86,80 (16,59)	-3,48 0,00**	0,86
Función social	Pretratamiento 79,52 (23,59)	Seguimiento 93,33 (14,68)	-2,95 0,003**	0,90
	Postratamiento 83,80 (20,00)	Seguimiento 93,33 (14,68)	-2,11 0,03*	0,66

La calidad de vida global refleja una gran mejoría del pretratamiento al seguimiento. En el área funcional rol se observa una mejoría moderada del pretratamiento al seguimiento. En cuanto al área funcional emocional, existe una mejoría media del pretratamiento al postratamiento y grande desde la línea base al seguimiento. En el área social existe una mejoría elevada del pretratamiento al seguimiento, y moderada desde el postratamiento hasta el seguimiento.

A continuación se muestran los resultados comparativos de la calidad de vida de la muestra seis meses después de finalizar el tratamiento frente al dato normativo.

**Tabla 95: Calidad de Vida: Global y Áreas Funcionales. Seguimiento vs. Valor referencial de muestras europeas con cáncer de colon local (Scott et al., 2008).**

Calidad de vida: QLQ-C30 N = 37		Seguim.	Valor normativo	t Sig. bilateral
GLOBAL		77,92 (21,26)	68,5	2,69 0,003**
Función	Física	88,82 (11,00)	77,5	2,26 0,000**
	Rol	89,63 (19,38)	75	4,59 0,000**
	Emocional	86,71 (16,36)	78,6	3,01 0,001**
	Cognitiva	86,57 (13,10)	87,6	-0,46 0,32
	Social	92,59 (15,14)	68,5	9,54 0,000**

Seis meses después de terminar el tratamiento sistémico se observa una puntuación en la percepción de los pacientes de cáncer de colon mejor que la propuesta por los valores normativos, tanto en la calidad de vida global como en cuatro de las cinco áreas funcionales que engloba. No se puede decir lo mismo del área funcional cognitiva, que no varía ni a lo largo del tiempo ni respecto al valor de referencia.

En el seguimiento, la calidad de vida global es moderada y las áreas funcionales son óptimas.

En la tabla 96 se exponen los datos referidos a síntomas que limitan la calidad de vida del paciente, mediante la prueba de Friedman dado que no se cumplían los supuestos para la aplicación de pruebas paramétricas. La tabla 97 expone las comparaciones múltiples y los tamaños de efecto.

**Tabla 96: Síntomas: Diferencias línea base-postratamiento-seguimiento.**

N = 36	PRE	POST	Seguim.	$\chi^2$ Sig.
Fatiga	24,76 (21,23)	25,71 (20,83)	16,19 (17,53)	8,54 0,01*
Náuseas	2,31 (10,65)	11,11 (16,90)	2,77 (10,15)	10,67 0,005**
Dolor	10,18 (10,05)	13,42 (23,84)	6,94 (16,12)	3,39 0,18
Disnea	4,62 (14,14)	3,70 (10,62)	10,03 (19,76)	7,53 0,02*
Insomnio	25,71 (31,40)	20 (29,37)	21,90 (29,08)	1,41 0,49
Apetito	12,96 (29,03)	16,66 (28,17)	5,55 (16,90)	6,15 0,04*
Estreñimiento	12,96 (30,10)	21,29 (26,61)	15,74 (24,54)	4,14 0,12
Diarrea	9,25 (33,38)	19,44 (28,03)	8,33 (16,66)	8,23 0,01*
Económico	5,55 (20,31)	7,40 (18,01)	7,40 (19,69)	1,18 0,57

Se observan diferencias significativas en los síntomas fatiga, náuseas, disnea, pérdida de apetito y diarrea.

**Tabla 97. Síntomas: comparaciones múltiples y tamaños de efecto.**

Síntoma N = 36	Comparaciones entre grupos. Media (Dt).		Z Sig.	d Cohen medidas relacionadas
Fatiga	Pretratamiento 24,76 (21,23)	Seguimiento 16,19 (17,53)	-2,14 0,03*	0,58
	Postratamiento 25,71 (20,83)	Seguimiento 16,19 (17,53)	-2,45 0,01*	0,67
Náuseas	Pretratamiento 2,31 (10,65)	Postratamiento 11,11 (16,90)	-2,57 0,01*	0,62
	Postratamiento 11,11 (16,90)	Seguimiento 2,77 (10,15)	-2,25 0,02*	0,64
Disnea	Pretratamiento 4,62 (14,14)	Seguimiento 10,03 (19,76)	-2,30 0,02*	0,44
	Postratamiento 3,70 (10,62)	Seguimiento 10,03 (19,76)	-2,17 0,02*	0,43
Pérdida de apetito	Postratamiento 16,66 (28,17)	Seguimiento 5,55 (16,90)	- 2,20 0,02*	0,60
Diarrea	Pretratamiento 9,25 (33,38)	Postratamiento 19,44 (28,03)	-2,15 0,03*	0,46
	Postratamiento 19,44 (28,03)	Seguimiento 8,33 (16,66)	-2,05 0,04*	0,59

La fatiga no difiere del pretratamiento al postratamiento, pero en el seguimiento se detecta una mejoría moderada desde ambos momentos de medida (pretratamiento y postratamiento). La disnea tampoco difiere del pretratamiento al postratamiento, en este caso se observa un pequeño empeoramiento en el seguimiento desde ambos momentos de medida (pretratamiento y postratamiento). Existe un incremento medio de las náuseas en el postratamiento que retorna a los valores iniciales. De forma similar la diarrea empeora ligeramente tras la quimioterapia y mejora moderadamente seis meses después de ésta, sin diferencias entre el pretratamiento y el seguimiento. Desde el postratamiento al seguimiento, el apetito mejora moderadamente.

Para finalizar se expone la siguiente tabla que refleja la comparación de los síntomas de los participantes que afectan a la calidad de vida frente al dato normativo.

**Tabla 98: Calidad de vida: Síntomas. Seguimiento vs. Valor referencial de los pacientes de cáncer de colon local en muestras europeas (Scott et al., 2008).**

Síntomas N = 37	Medida Seguim: Media (Dt)	Valor referencial QLQ-C30	t Sig. bilateral
Fatiga	16,35 (17,31)	29,6	-4,58 0,000**
Náuseas	3,15 (10,27)	5,0	-1,09 0,13
Dolor	7,20 (15,97)	18,9	-4,45 0,000**
Disnea	11,71 (19,58)	9,0	0,84 0,20
Insomnio	22,52 (29,45)	25,9	-0,69 0,24
Apetito	5,40 (16,69)	13,2	-2,84 0,002**
Estreñimiento	15,31 (24,33)	11,0	1,07 0,14
Diarrea	9,00 (16,94)	11,7	-0,96 0,16
Económico	7,21 (19,46)	12,1	-1,52 0,06

Varios síntomas que pueden alterar la calidad de vida de los participantes (fatiga, dolor y pérdida de apetito) son significativamente mejores que el baremo seis meses después de finalizar la quimioterapia. El resto de síntomas no difieren estadísticamente de lo propuesto por dicho baremo.

### **Conclusiones del estudio longitudinal de tres medidas**

Los 38 participantes que completaron las tres evaluaciones (línea base, postratamiento y seguimiento), son predominantemente personas mayores de 65 años, casadas, con hijos, que viven en pareja, jubiladas y que tienen menos de cinco años de formación escolar, son diestros, y no tienen antecedentes de enfermedad neurológica ni psiquiátrica. Se denota un incremento de la hemoglobina al finalizar el tratamiento con quimioterapia y seis meses después del mismo, momento en el cual el promedio de la muestra ya no presenta anemia. Esto puede deberse al control y el buen abordaje del síntoma realizado por los profesionales de la oncología. Los pacientes oncológicos evaluados no presentan problemas físicos ni psicosociales de gravedad; si bien, destacan por su frecuencia los problemas referidos en astenia y los problemas de sueño, padecidos por más de un 25% de los evaluados.

Respecto al rendimiento cognitivo, en el dominio función ejecutiva los pacientes conservan invariable la capacidad de lectura, nombramiento de color y secuenciación de categorías, y presentan mejoras moderadas en liberación de la interferencia cognitiva. No se descarta la influencia del aprendizaje y la práctica en el test Stroop. En este sentido, se recomienda utilizar medidas alternativas de este instrumento de evaluación, dado que los participantes podrían estar habituándose a la tarea; o en su caso corregir dicho efecto mediante las puntuaciones de un grupo control, que no han sido obtenidas en esta investigación. En cuanto a la función ejecutiva resulta interesante destacar que este dominio cognitivo se encuentra deteriorado respecto al valor normativo establecido, tanto en la línea base como en el postratamiento y el seguimiento. Los pacientes de cáncer de colon presentan un déficit en función ejecutiva preexistente al tratamiento y prolongado en el tiempo. En cuanto a la memoria verbal se ha obtenido un dato muy significativo. Los pacientes puntúan por debajo de lo esperado en recuerdo de narraciones y en aprendizaje de un listado de palabras seis meses después de finalizar la quimioterapia. Además, desde la línea base al postratamiento, los pacientes muestran un deterioro medio en recuerdo inmediato y diferido con indicios, y amplio en recuerdo diferido libre. Se ha detectado un gran déficit en recuerdo diferido, con o sin pistas, desde la valoración inicial a la de seguimiento. Respecto a la habilidad psicomotora, la tarea de copiado de símbolos no difiere del valor normativo mientras que la actuación en el TMT-A es inferior respecto a su baremo en el seguimiento; no existen variaciones entre las evaluaciones en este dominio.

Los síntomas de depresión se mantienen en niveles normales e invariables durante el proceso de evaluación. Por ello, esta variable parece independiente del tratamiento y sus efectos secundarios. Mientras, la ansiedad, dentro de la normalidad, mejora ampliamente tras la quimioterapia, reducción que se mantiene desde la línea base al seguimiento. Lo que puede reflejar un sentimiento de alivio prolongado tras acabar el tratamiento de una enfermedad grave como es el cáncer.

La astenia de los pacientes es baja en los tres momentos de medida. A pesar de ello, la astenia general sufre un empeoramiento medio-alto tras la quimioterapia, en menor medida empeora la interferencia de la astenia con el trabajo normal del paciente. Tras seis meses desde el fin de la terapia, se reduce ampliamente la astenia general, la interferencia que causa en el trabajo normal y la capacidad de diversión mejoran de forma moderada y en menor medida mejora la interferencia con la actividad general.

La calidad de vida global muestra una gran mejora desde la línea base al seguimiento. El área funcional rol presenta una mejoría media de la línea base al seguimiento. El área emocional, mejora moderadamente tras aplicar quimioterapia y sigue en aumento seis meses después. En el seguimiento, el área social muestra una mejoría media respecto al postratamiento y mayor aún respecto al punto de partida. Pasada una fase de adaptación a la enfermedad, los pacientes podrían hacerse cargo de sus roles, mejorar la red social y disminuir la influencia emocional que el cáncer puede tener en sus vidas. Entre los síntomas que pueden mermar la calidad de vida, las náuseas y la diarrea empeoran moderadamente tras recibir la quimioterapia, recuperándose seis meses después de su finalización, también mejora la pérdida de apetito. En el seguimiento, la fatiga mejora respecto a las evaluaciones previas pero la disnea empeora ligeramente y, aunque bien pudiera tratarse de un síntoma asociado a la edad, se recomienda estar atentos en futuras investigaciones por si resulta ser un síntoma precipitado por la enfermedad y el tratamiento. La muestra presenta menos fatiga, dolor y mejor apetito en el seguimiento frente al baremo de pacientes de cáncer de colon local europeos.

La curación de la enfermedad parece mejorar algunos aspectos de la calidad de vida (global, rol, emocional y social). Los empeoramientos en ansiedad, astenia, y síntomas que afectan a la calidad de vida son pasajeros (a excepción del síntoma disnea). De igual modo, una parte del déficit encontrado en memoria verbal parece transitorio, pero se destaca un déficit persistente en recuerdo diferido, corroborando la existencia de un déficit prolongado en al menos un subgrupo de pacientes (Ahles y Saykin, 2002).

## 6. Resumen

---

Este trabajo responde a la necesidad de evaluar si los pacientes de cáncer de colon muestran deterioro cognitivo antes de recibir quimioterapia, si después de ésta aparece o no déficit adicional y si éste es o no prolongado en el tiempo.

Se parte con una muestra inicial compuesta por 77 participantes. Como promedio, la muestra presenta anemia y no refiere ni problemas físicos ni psicosociales de gravedad en el *screening* realizado. Sólo un 17% de los participantes muestra estados dudosos o clínicos de ansiedad y depresión. Así mismo, la calidad de vida global de estos participantes resulta moderadamente satisfactoria. Las áreas funcionales de la calidad de vida física, rol y social de los pacientes son superiores a lo establecido por el baremo europeo (mientras que la emocional y cognitiva no difieren del valor normativo correspondiente), los síntomas dolor y disnea son inferiores al dato normativo.

Antes de iniciar el tratamiento con quimioterapia, los pacientes de cáncer de colon presentan un rendimiento peor al esperado en función ejecutiva y, a partir de los cincuenta años, se aprecian daños en aspectos de la habilidad psicomotora y en el recuerdo inmediato libre de la memoria verbal.

Se constata que el género, la depresión, la calidad de vida global y sus áreas funcionales física, rol, cognitiva y emocional, así como el tratamiento quirúrgico y el pronóstico médico no mantienen ningún tipo de relación con las puntuaciones en los test neuropsicológicos. Por la falta de potencia estadística en el presente estudio, resulta precipitado afirmar que los pacientes que reciben FOLFOX-4 no difieren en rendimiento cognitivo de aquellos que reciben Capecitabina.

Algunas variables moduladoras mantienen relaciones puntuales con ciertas pruebas neuropsicológicas, es el caso de la ansiedad, la interferencia de la astenia en la vida diaria, la hemoglobina, la comorbilidad, algunos problemas físicos y psicosociales. Algunos problemas físicos (como el dolor) y psicosociales (como dificultades de sueño) se asocian a mayores dificultades en algunas pruebas. También es posible que los pacientes con mejor rendimiento sean más conscientes de ciertos problemas psicosociales o de los desafíos que comportan, mientras que las personas con menores habilidades cognitivas, de edad avanzada, podrían estar sometidas a menos estrés psicosocial (por ejemplo laboral) o considerar con mayor normalidad algunas fuentes de estrés (como los duelos).

De las variables contempladas, cinco de ellas mantienen relaciones estrechas con el rendimiento en las pruebas cognitivas, éstas son la edad, los años de escolaridad, el estadio de la enfermedad, el área funcional social de la calidad de vida y los problemas respiratorios. Una mayor edad, al igual que una menor formación académica, un estadio III de la enfermedad, una buena percepción social y problemas relacionados con la respiración se corresponden con peores puntuaciones en pruebas de los tres dominios cognitivos.

En calidad de vida de los pacientes evaluados, se observa que el área funcional social se relaciona con un mayor deterioro cognitivo. Los pacientes con más dificultades cognitivas podrían necesitar, solicitar y recibir más apoyo social y sentirse satisfechos con su red social. Los que rinden mejor, que suelen ser de menor edad, parecen ser más sensibles a la falta de apoyo, en la base de ello podría estar una mayor repercusión de la enfermedad en distintos ámbitos sociales unido a un estigma social de mayor envergadura.

Los datos ponen de manifiesto que las quejas en memoria y concentración de los pacientes, evaluadas mediante el cuestionario QLQ-C30, no mantienen ningún vínculo con su rendimiento objetivo en las pruebas neuropsicológicas. Esto pone en entredicho la utilidad del cuestionario QLQ-C30 para predecir el rendimiento en las pruebas empleadas.

Una vez administrado el tratamiento sistémico antineoplásico, las puntuaciones de los 54 pacientes evaluados son inferiores al valor referencial en función ejecutiva, además, el porcentaje de casos clínicos detectados muestra como asciende el porcentaje global de afectados tras la quimioterapia (32 vs. 35%); aun así, el factor de liberación de la interferencia mejora tras el tratamiento, al respecto no se puede descartar el efecto de la práctica y el aprendizaje. Por tanto, los datos estadísticos sólo reflejan la mejoría en la capacidad para liberarse de la interferencia mientras que los datos clínicos muestran que el porcentaje de afectados realmente aumenta. El déficit cognitivo preexistente en este dominio cognitivo podría restringir el potencial neurotóxico de la quimioterapia. De esta forma, al haber un daño extenso previo, se puede ver reducida la probabilidad de ocasionar y detectar un deterioro estadísticamente significativo tras la aplicación de la misma.

Todos los aspectos evaluados de la memoria verbal se ubican por debajo de los valores de referencia en el postratamiento y los pacientes ven afectado sustancialmente su propio rendimiento en recuerdo inmediato y diferido, con o sin pistas. Como

promedio, aparece un 7% de deterioro adicional en memoria verbal tras la quimioterapia, principalmente afectando al recuerdo de historias. En concreto el recuerdo diferido, ya sea con indicios o sin ellos, es el más afectado en la segunda evaluación, tal es así que en la línea base el porcentaje de pacientes que muestra déficit no alcanza el 10%, llegando en la medida postratamiento al 25% de deterioro cuando se ofrecen pistas para el recuerdo, y se acerca al 30% cuando se trata del recuerdo libre.

En el caso de la habilidad psicomotora no se detectan diferencias respecto al dato normativo, ni del pretratamiento al postratamiento, este dominio cognitivo parece no estar afectado por la aplicación de la quimioterapia. En este dominio cognitivo, el porcentaje de pacientes que presentaron deterioro borderline en la línea base mejora en el postratamiento (del 22,5% de deterioro al 12%).

Por otro lado, los participantes no se muestran ni más ni menos tristes que antes de recibir el tratamiento. El tratamiento de quimioterapia podría tranquilizar a los pacientes, pues supone un posible control eficaz de su grave enfermedad. Pero el mismo tratamiento hace que los pacientes se fatiguen, presenten náuseas y problemas de apetito, afectando a su percepción física. De otro lado, mejora el aspecto social de la calidad de vida, que indicaría que los roles sociales se recuperan o que se reduce el estigma social relacionado con el diagnóstico y el tratamiento. La percepción global de la calidad de vida no varía.

Seis meses después de terminar el tratamiento sistémico, los 38 pacientes evaluados no padecen anemia, y disminuyen los síntomas que pueden afectar a su calidad de vida (fatiga, náuseas, diarrea y pérdida de apetito), mostrando una buena percepción del aspecto físico de su calidad de vida. La disnea es la excepción, en el seguimiento se asemeja al dato normativo, pero el paciente sufre un aumento ligero respecto a las evaluaciones precedentes. En el origen de este resultado podría estar el tratamiento de quimioterapia así como otras variables no contempladas. De repetirse este dato, sería necesario indagar las posibles causas subyacentes para paliar los efectos que esto pudiera tener en la calidad de vida del paciente.

También se ubican por encima del dato normativo la calidad de vida global y las áreas emocional, rol y social. La calidad de vida global de los pacientes es más elevada en el seguimiento respecto a la línea base.

Además, las puntuaciones en depresión continúan dentro de valores normales y estadísticamente invariantes a lo largo del proceso de investigación, mientras la mejoría moderada en ansiedad tras la aplicación del tratamiento se amplía seis meses después de

terminar la quimioterapia, aunque sin diferencias entre el postratamiento y el seguimiento.

La puntuación en astenia es baja en los tres momentos de medida. Aun así, tras la quimioterapia se produce un incremento en astenia general y en interferencia de esta con el trabajo normal, ya sea en casa o fuera de esta. El empeoramiento es pasajero y se mitiga seis meses después, alcanzando valores similares a los de la línea base, en el periodo de seguimiento también se reduce la interferencia de la astenia en la actividad general y en la capacidad para divertirse.

En la evaluación de seguimiento, la función ejecutiva de los pacientes continúa por debajo del valor normativo. Aunque el rendimiento de los evaluados en liberación de la interferencia mejora desde la línea base hasta el seguimiento, no se aprecian diferencias entre las medidas en el resto de puntuaciones de este dominio cognitivo. Esto podría confirmar la aparición del sesgo correspondiente a la práctica y el aprendizaje en esta tarea del test Stroop. En la tercera medición, los pacientes siguen siendo más lentos a lo esperado a la hora de realizar una prueba de velocidad visomotora, pero no se hallan diferencias intragrupalas en el rendimiento de los participantes. En la submuestra de pacientes, seis meses después del tratamiento sistémico, la memoria verbal también se sitúa por debajo del valor normativo en las diferentes pruebas. Con la administración del tratamiento, se aprecia la ampliación del deterioro preexistente con un empeoramiento en recuerdo inmediato y diferido de historias. En el caso del recuerdo diferido, con o sin indicios, éste permanece dañado seis meses después de finalizar la quimioterapia (no se descarta que el daño cognitivo sea más extenso, estando limitada su detección por el escaso tamaño de la muestra,  $n = 38$ ).

Este es el primer trabajo de investigación nacional y es uno de los primeros a nivel internacional que exploran el fenómeno *chemobrain* en cáncer de colon. Los datos arrojan que este tipo de quimioterapia puede repercutir negativamente sobre la memoria verbal, por ello, invitamos a seguir investigando esta materia.

## 7. Discusión

---

La literatura científica actual señala que el llamado *chemofog* o deterioro cognitivo asociado a la quimioterapia se consolida como uno de los posibles efectos adversos de estas terapias sistémicas. Como reconoce Weiss (2008), no deja de ser una manifestación más entre otras, como son las alteraciones sensoriales o motoras (en cáncer de mama, por ejemplo, otro efecto muy importante es la menopausia inducida por los tratamientos (Hayes, 2007) con los síntomas asociados que conlleva). No obstante, el ser un efecto adverso más entre otros, no resta un ápice de la importancia que puede suponer una alteración cognitiva para el desenvolvimiento del paciente en su vida diaria, de ahí la necesidad de su estudio.

Algunos estudios confirman la existencia de daños cognitivos previos a la administración de quimioterapia, este es el caso de los siguientes trabajos: Rodin, Wallace, Lacy, Kuball, Pykkonen, y Freming (2006) detectan un 37% de deterioro cognitivo en una muestra de 19 mujeres mayores de 50 años con cáncer de mama; Vardy, Wong, Yi, Park, Maruff, Warner et al. (2006) observaron un 30% de deterioro previo de moderado a severo en una muestra compuesta predominantemente por mujeres con cáncer de mama, y Wefel, Saleeba, Buzdar y Meyers (2010) con un 21% de deterioro previo al tratamiento (9 de 41 mujeres con cáncer de mama) sobre todo en aprendizaje y memoria, función ejecutiva y velocidad de procesamiento; el de Meyers, Byrne y Komaki (1995) en cáncer de pulmón, confirma un déficit en memoria verbal, función ejecutiva y coordinación motora antes de recibir el tratamiento de quimioterapia y radioterapia. El presente trabajo detecta que más de un 20% de los pacientes de cáncer de colon evaluados muestran daños cognitivos, principalmente en función ejecutiva, pero también en habilidad psicomotora y en aspectos de la memoria verbal. Coincidiendo con otros estudios longitudinales, una parte del daño detectado en el rendimiento cognitivo se debe a otros factores diferentes al tratamiento sistémico que están presentes antes de recibirlo.

Diversos factores personales o ambientales podrían estar influyendo en este resultado. Entre ellos se incluyen variables como la anemia y estados emocionales alterados. No obstante, en este trabajo se ha apreciado que estas variables no se asocian con el rendimiento cognitivo. En el caso de la depresión y la ansiedad, las puntuaciones alcanzadas por la muestra se ubican dentro del rango de la normalidad, por lo que sería

difícil que llegasen a entorpecer el rendimiento de los pacientes. En el caso de la anemia, aunque la muestra de pacientes sólo alcanza 12,41 g/dl., la hemoglobina apenas parece influir en la cognición. Según el estudio de Jacobsen et al. (2004), esta variable únicamente se relaciona con el rendimiento cognitivo cuando sufre cambios por debajo de 12 g/dl. El motivo por el cual apenas se han hallado relaciones entre la hemoglobina y los resultados en las pruebas neuropsicológicas probablemente sea este, que el promedio de la muestra supera este valor; además, el buen abordaje médico de este síntoma hace improbable que afecte a la cognición del paciente.

Junto al deterioro previo a la administración de quimioterapia, los estudios encuentran alteraciones adicionales en el rendimiento de los pacientes tras su aplicación. Algunas tareas cognitivas quedan más afectadas que otras. Wagner, Sweet, Butt, Beaumont, Havlin, Sabatino et al. (2006) observan transitoriedad en el déficit de atención y persistencia en los de memoria de trabajo y tareas visoespaciales. Quesnel, Savard e Ivers (2009) concluyeron que 41 pacientes de cáncer de mama tratadas con quimioterapia mostraban un deterioro parcial, que afectaba a la memoria verbal, mientras otros dominios se mantenían preservados; y el estudio de Saykin, Ahles y McDonald (2003) avala daños difusos a nivel cognitivo, con predominio de las alteraciones en función ejecutiva y memoria verbal. En esta línea, nuestro trabajo observa que el dominio de memoria verbal es el más afectado de los tres evaluados, y que algunas de las dificultades en recuerdo se recuperan pasados seis meses. Según algunos estudios, el efecto neurotóxico podría mitigarse con el paso del tiempo (Schagen, Muller, Boogerd, Rosenbrand, Rhijn, Rodenhuis et al., 2002).

Otro dato importante es la falta de congruencia entre las quejas del paciente y el rendimiento objetivo en las pruebas neuropsicológicas. Para algunos autores (Eberhardt, Downie, Mar Fan, Houédé-Tchen, Yi y Tannock, 2006; Jenkins, 2006; Shilling y Jenkins, 2007), esta falta de congruencia se debe a que los test no son capaces de detectar el verdadero deterioro sufrido por los pacientes. Las situaciones altamente estructuradas planteadas en la evaluación psicométrica podrían no detectar un ligero deterioro cognitivo que el paciente sí es capaz de reconocer. Según Ahles et al. (2010), otra posible explicación para la falta de congruencia entre las quejas de las 72 mujeres con cáncer de mama evaluadas y sus resultados en las pruebas, es que estas mujeres jóvenes con elevada reserva cognitiva perciben los cambios en su rendimiento cognitivo, aunque siguen siendo capaces de realizar los test neuropsicológicos de manera adecuada. Esta explicación parece muy plausible pero no es aplicable a la muestra de este trabajo,

porque se trata de personas cuyo déficit cognitivo previo denota una escasa reserva cognitiva y además son personas de edad más avanzada. Al igual que Vardy (2009) postulamos que se trata de cuestiones independientes, las quejas se aproximan a un constructo de satisfacción emocional, de tal forma que los pacientes deprimidos y ansiosos realizan una autocrítica pesimista escasamente ajustada a su desenvolvimiento cognitivo objetivo medido en pruebas neuropsicológicas. El reciente estudio de Lai, Butt, Wagner, Sweet, Beaumont, Vardy et al. (2009), que mide la percepción cognitiva de 393 pacientes oncológicos, encuentra que la percepción de la función cognitiva se divide en dos factores. Deficiencia cognitiva y capacidad cognitiva. Ese estudio refleja los matices que caracterizan las quejas del paciente, y cómo puede mejorarse la evaluación de la función cognitiva percibida. De ahí la importancia de valorar tanto las quejas como la implicación que tienen en cada caso particular (Kohli et al., 2007). La evaluación no puede basarse exclusivamente en las quejas o exclusivamente en las pruebas neuropsicológicas (Poppelreuter, Weis, Külz, Tucha, Lange y Bartsch, 2004). Si bien es cierto que las pruebas objetivas neuropsicológicas superan la validez de las medidas de autoinforme, la optimización de las pruebas que valoran la percepción del funcionamiento cognitivo, haría de éstas una herramienta útil para el screening o cribaje de los pacientes que deben ser explorados mediante los test neuropsicológicos (Lai et al., 2009). De este modo, la valoración de la percepción cognitiva debe ser representativa. Para ello, podría resultar interesante incluir una breve entrevista con preguntas dirigidas a la apreciación de dicho funcionamiento en actividades concretas de la vida cotidiana del paciente. De momento, escalas como el QLQ-C30 resultan poco útiles para detectar deterioro neuropsicológico.

En esta investigación se ha visto como la pregunta de screening sobre la ansiedad del paciente mantiene correlaciones negativas significativas con el recuerdo de historias (inmediato con pistas y diferido, con o sin pistas) y la tristeza se relaciona negativamente con el recuerdo diferido con indicios. Sin embargo, los datos obtenidos mediante la escala HAD únicamente apuntan a una relación positiva entre la ansiedad y copiado de símbolos. Entre ambos instrumentos de evaluación advertimos una diferencia fundamental. La escala HAD está creada para no confundir síntomas de la propia enfermedad y/o los tratamientos con los propios del estado de ánimo, no siendo así en el caso de las preguntas genéricas. Por tanto, algunas variables (como puede ser un cáncer de colon más avanzado) pueden modular las respuestas de screening, por lo que los datos que ofrecen se consideran menos válidos que los obtenidos mediante la escala

HAD. En consecuencia, y basándonos en los datos ofrecidos por dicha escala, este estudio apoya los resultados precedentes que señalan escasa asociación entre el estado de ánimo y el rendimiento neuropsicológico de pacientes oncológicos bajo quimioterapia.

Dado que el test Stroop es utilizado frecuentemente en este tipo de investigaciones, se tuvo en cuenta el trabajo realizado por Chafetz y Matthews (2004) que fundamenta la predicción de la liberación de la interferencia en el concepto de supresión (tiempo empleado para nombrar el color inhibiendo la lectura de la palabra), en lugar de en el concepto de adición empleado en la obtención tradicional de esta puntuación (tiempo que tarda en leer la palabra sumado al tiempo necesario para nombrar el color). Estos autores advierten que la probabilidad de detectar deterioro cognitivo mediante el método tradicional es cercana al azar, mientras que con su propuesta es más probable acertar en el diagnóstico de deterioro. En nuestro trabajo, se ha visto como la puntuación de liberación de la interferencia obtenida mediante la nueva fórmula adaptada al baremo español es la que detecta una diferencia respecto al valor normativo, siendo menor la puntuación obtenida por la muestra tanto en la línea base como en el postratamiento y el seguimiento (la diferencia entre la puntuación pretratamiento y el baremo español también fue detectada con la fórmula tradicional). Además, únicamente basándonos en el concepto de supresión (con el baremo español y el americano) se encontraron diferencias en rendimiento cognitivo en liberación de la interferencia según escolaridad, estadio y problemas respiratorios (dato congruente con otras pruebas neuropsicológicas). El concepto de adición resultó igual de útil que la nueva fórmula, cuando se trató de valorar las diferencias entre las puntuaciones pretratamiento y postratamiento y entre la línea base y el seguimiento. Se considera que la aplicación de la fórmula de Chafetz y Matthews, junto a su adaptación al baremo español, puede resultar una herramienta interesante en el estudio del *chemobrain*.

Usando como marco de referencia la revisión de Rubio, Sirgo, Forcadell, Mele y Guma (2009), se plantean las principales limitaciones y fortalezas de este trabajo de investigación. En cuanto a las limitaciones destacamos las siguientes:

El diseño longitudinal supone ciertas dificultades: efecto de la práctica y el paso del tiempo, la mayor demanda de recursos materiales y humanos para obtener las diferentes mediciones y mayor lentitud en general para poder extraer conclusiones debido a los intervalos temporales amplios establecidos entre las evaluaciones.

Este trabajo carece de grupo control, la inclusión de un grupo control de enfermos sin quimioterapia posibilita la corrección del efecto de la práctica, en caso de

que se haya producido, y permite diferenciar el efecto de la quimioterapia frente al del cáncer u otros tratamientos (Vardy y Dhillon, 2010). No obstante, es preciso matizar que hoy por hoy los grupos control empleados son escasamente representativos (enfermos en estadio I de la enfermedad que no requieren tratamiento, estudiantes de psicología, familiares de enfermos e incluso profesionales del propio hospital). Los estudios que sí han incluido un grupo control también han de soportar tal crítica y, por tanto, su utilidad en este contexto clínico a la hora de extraer conclusiones es limitada. Además, la asignación aleatoria al grupo control y al grupo tratado sería cuestionable por sus implicaciones éticas, y resulta improbable alcanzar una muestra suficiente de pacientes que renuncien voluntariamente al tratamiento y acepten formar parte de un estudio. Por todo ello, se recomienda la aplicación de medidas alternativas de los test para contrarrestar el efecto de la práctica. También suele recomendarse el empleo de dos grupos de control, uno de personas sanas y otro de personas enfermas sin tratamiento.

Existe un tamaño limitado de la muestra. Al tratarse de un estudio longitudinal en población de enfermos con cáncer, el riesgo de recaída y muerte, sumado a otras causas más comunes, como el absentismo o la retractación del consentimiento informado, hacen que los estudios de medidas repetidas sean propensos a una pérdida de participantes de un momento de medida a otro. Para mitigar la probabilidad de absentismo y retirada de consentimiento se recomienda acoplar la medida de seguimiento a asistencia hospitalaria concertada (por ejemplo una revisión oncológica). Las diferencias de participantes entre una evaluación y otra han llevado a tomar la decisión de emplear diferentes submuestras para la evaluación de objetivos distintos. El escaso tamaño de la muestra limita la posibilidad de realizar análisis de datos más complejos para sustentar las conclusiones.

Vardy, Rourke y Tannock (2007) nos recuerdan las dificultades que supone la falta de consistencia metodológica en los estudios. Cada investigación adopta diseños y definición de deterioro cognitivo diferentes. Miden diversos dominios empleando multitud de pruebas de evaluación que en ocasiones divergen extraordinariamente (desde screening rudimentarios como el *Mini Mental State Examination* hasta baterías como la computerizada CANTAB). Y esto, aunque proporcione un mosaico de resultados que en su mayoría convergen en un mismo punto, dificulta la tarea de comparación de estudios.

Respecto a las fortalezas destacamos lo siguiente:

La elección del diseño longitudinal con medida previa a la quimioterapia resulta sumamente importante. La falta de una evaluación cognitiva previa al tratamiento se ha descrito como una de las carencias más importantes de los estudios del *chemofog*

(Freeman y Broshek, 2002), pues se pueden realizar conclusiones erróneas sobre el deterioro cognitivo detectado, a las que pueden llegar inclusive estudios longitudinales cuya primera evaluación sea durante o al final del tratamiento. Como es el caso del estudio de Mar Fan, Houédé-Tchen, Yi, Chemerynsky, Downie, Sabate et al. (2005) que concluye que existe un 16% de deterioro cognitivo achacado a la quimioterapia en una muestra de 104 mujeres con cáncer de mama; sin embargo, al tomar la evaluación tras el tratamiento no se podría descartar un deterioro previo. En el estudio longitudinal la muestra de pacientes se utiliza como control de si misma, permaneciendo constantes variables personales que de otro modo sería muy difícil controlar.

El estudio de quimioterapia, sin combinar con otras terapias antineoplásicas, aumenta el conocimiento de estos esquemas en particular (principalmente FOLFOX-4 y, en menor medida, Capecitabina). La evaluación del fenómeno del *chemofog* en cáncer de colon extiende la información recabada hasta ahora basada sobre todo en cáncer de mama, así, se hace hincapié en esta neoplasia poco investigada (Phillips y Bernhard, 2003). Estudiar esquemas de quimioterapia específicos en poblaciones diferentes son recomendaciones internacionales. Así, resulta adecuado investigar el *chemofog* en cáncer de colon por el aumento de su prevalencia en ancianos, potencialmente más vulnerables a factores dañinos para la cognición. Esta neoplasia es foco de atención para algunos investigadores (en 2009, el estudio de la Universidad de Arizona “*Neurological Effects of Chemotherapy and Radiation Treatment: Colon Cancer*” se encontraba en fase de reclutamiento de pacientes). Otros evalúan terapias como el trasplante de médula ósea (Harder, Van Gol, Duivenvoorden, Cornelissen, Eikenboom, Barge et al., 2007; Notteghem et al., 2003), la hormonoterapia (Bender, Sereika, Brufsky, Ryan, Vogel, Rastogi et al., 2007; Collins, Mackenzie, Stewart, Bielajew y Verma, 2009b; Jenkins, Ambroisine, Atkins, Cuzick, Howell y Fallowfield, 2008; Seigers, Schagen, Coppens, van der Most, van Dam, Colas et al. 2009; Schilder, Eggens, Seynaeve, Linn, Boogerd, Gundy et al., 2009), o cánceres como el testicular (Schagen, Boogerd et al., 2002; Schagen, Boogerd, Muller, Huinink., Moonen, Meinhardt et al., 2008) y el pulmonar (Satoh, Tanaka, Ohara, Ishikawa, Ohtsuka y Hizawa, 2007).

Este trabajo cuenta con una definición de deterioro. El criterio elegido para considerar evidencia de deterioro en una prueba antes o después de la quimioterapia fue estadístico, requiriendo una puntuación inferior a la media en al menos dos desviaciones típicas para considerar el déficit como grave. Este criterio ha sido empleado en otros estudios desde hace años (van Dam et al., 1998) y recientemente (Schilder et al., 2009).

Junto con ello, esta investigación se basó en un trabajo previo a través del cual se seleccionaron las pruebas de evaluación más frecuentemente empleadas en otras investigaciones (test Stroop, Símbolo-dígito/Clave de números y *Trail Making Test A* y *B*), lo cual facilita la tarea de replicación de datos, o bien pruebas cuya tarea requerida fuera semejante a la de otras pruebas usadas (aprendizaje de un listado de palabras, recuerdo de historias) con baremo español y que, además, fueran validas y fiables para el estudio de los tres dominios cognitivos seleccionados. Así mismo, se consideró oportuno incluir al menos dos pruebas para cada dominio cognitivo, y poder de esta manera evaluar diferentes aspectos de cada uno de ellos.

En este estudio se incluyen tanto los dominios cognitivos (función ejecutiva, memoria verbal y habilidad psicomotora) como las variables moduladoras más referidas en la literatura científica (edad, años de escolaridad, ansiedad, depresión, fatiga, hemoglobina y calidad de vida). Adicionalmente, se realizó un screening sobre problemas físicos y psicosociales; de dicha valoración se obtienen resultados que incitan a un análisis más minucioso en investigaciones venideras (como el aumento del síntoma disnea y la relación entre los problemas respiratorios con el rendimiento cognitivo).

Vistas las principales limitaciones y fortalezas, los resultados deben tomarse con cautela. Se requieren estudios replicatorios que afiancen, y/o precisen el conocimiento alcanzado. Hurria, Somlo y Ahles (2007) resaltan la importancia de estudios multicéntricos que tengan en cuenta los posibles factores que influyen en el deterioro cognitivo de los pacientes oncológicos, no sólo la quimioterapia, considerando que la palabra *chemobrain* no abarca la totalidad de esta realidad compleja. Tanto Correa y Ahles (2008) como Wefel y Meyers (2005), insisten en la relevancia de realizar estudios multidisciplinarios, junto con recomendaciones como las de Matsuda, Takayama, Tashiro, Takamura, Ohashi y Shimozuma (2005) para garantizar el adecuado estudio del *chemofog* mediante medidas sensibles de cambio cognitivo, control de variables moduladoras y empleo de técnicas como el PET (Tomografía por Emisión de Positrones). Aunar esfuerzos permitiría comprobar si los deterioros permanentes y pasajeros en memoria verbal se confirman como efectos secundarios derivados del régimen de quimioterapia en pacientes de cáncer de colon.

Además de las implicaciones derivadas del *chemobrain* expuestas en las páginas 45 y 46 de este trabajo, a continuación se desarrolla la utilidad de esta investigación así como algunas recomendaciones:

Este trabajo ha permitido desarrollar un protocolo de evaluación válido y breve de los dominios cognitivos y las variables relevantes para el estudio del daño cognitivo asociado a quimioterapia. Este protocolo puede mejorarse con la inclusión de medidas alternativas de los test neuropsicológicos, que minimicen el riesgo del efecto de la práctica en diseños de investigación de medidas repetidas, y puede ampliarse el estudio a otros dominios cognitivos atendiendo a los descubrimientos de nuevas investigaciones.

El análisis realizado ha proporcionado un acercamiento a variables predictoras del funcionamiento cognitivo. Se ha determinado que algunas variables moduladoras se relacionan sustancialmente con menor rendimiento neuropsicológico (una mayor edad, menos de cinco años de escolaridad, estadio III de la enfermedad, dificultades respiratorias y mejor percepción social). Los cambios provocados por el tratamiento del cáncer en estas variables llevarán emparejados cambios en el rendimiento, que hacen que estos pacientes puedan ser especialmente vulnerables a los factores dañinos para las capacidades mentales. De esta forma, se abren nuevos objetivos para el estudio de cara al futuro, como el de establecer puntos de corte en estas variables que faciliten la detección de la población de riesgo. Y el de analizar la trayectoria cognitiva de cada paciente, que puede proporcionar información sobre la relación directa de la quimioterapia en la cognición o indirecta mediante su influencia en otras variables como las mencionadas.

Esta investigación ha permitido detectar casos clínicos de déficit cognitivo antes de aplicar quimioterapia adyuvante a pacientes de cáncer de colon, y el seguimiento de los cambios en funcionamiento cognitivo tras la quimioterapia y seis meses después de su finalización. Por ello, se aconseja la evaluación cognitiva continua de los pacientes oncológicos, sobre todo de la función ejecutiva y la memoria verbal en aquellos que presentan los factores de alto riesgo señalados.

Se ha detectado un daño en memoria verbal tras recibir quimioterapia adyuvante. Por ello, se recomienda señalar a los pacientes la posibilidad de sufrir este tipo de daño, señalando que el recuerdo demorado libre es más sensible, incrementándose un 20% los casos de deterioro tras la quimioterapia. Y ofrecer tratamiento preventivo a quienes sean más vulnerables, o rehabilitación a personas que muestren daño preexistente identificado y/o daño cognitivo tras el tratamiento. De momento, no hay datos suficientes sobre programas de intervención eficaces para abordar el *chemofog*. Diseñar programas específicos y estudiar su eficacia es prioritario. Mientras tanto, es conveniente invitar a estos pacientes a participar en talleres de memoria que pudieran estar a su alcance.

## **8. Conclusiones**

---

1. Las variables predictoras de menor funcionamiento cognitivo en los tres dominios cognitivos evaluados antes de aplicar la quimioterapia son: una mayor edad, estadio III del cáncer de colon, menor formación escolar (menos de cinco años de estudios), mayor percepción de apoyo social y problemas respiratorios.

2. El clínico ha de saber que las medidas de autoinforme de la función cognitiva, como las obtenidas mediante el cuestionario QLQ-C30, no son buenas predictoras del rendimiento objetivo evaluado por medio de los test neuropsicológicos.

3. Los datos revelan un deterioro cognitivo previo a la administración de quimioterapia. Más de un 20% de los pacientes de cáncer de colon sufren este tipo de daños. La función ejecutiva es el dominio más dañado antes de recibir el tratamiento.

4. Los daños cognitivos previos a la quimioterapia persisten sin tratamiento específico, manteniéndose las puntuaciones de los participantes por debajo del dato normativo durante toda la investigación. La función ejecutiva, pese a mejorar, permanece dentro de valores deficitarios.

5. El esquema de quimioterapia aplicado (principalmente FOLFOX-4) tiene un impacto adverso en la memoria verbal. El fármaco afecta tanto al tipo de recuerdo que previamente estaba ya alterado (inmediato libre), como a áreas mnésicas con buen rendimiento antes de su aplicación.

6. El daño producido en recuerdo diferido, con o sin indicios, se prolonga incluso seis meses después del tratamiento.

En definitiva, esta investigación revela que algunos pacientes de cáncer de colon presentan daños cognitivos antes de la quimioterapia, que este tipo de tratamiento puede reducir la capacidad de recuerdo inmediato y demorado, y que parte de este deterioro adicional puede persistir hasta seis meses después de terminar este tratamiento.



### III. BIBLIOGRAFÍA.

- Abraham, J., Aut., M.W., Moran, M.T., Filburn, S., Lemiux, S. y Kuwabara, H. (2008). Adjuvant chemotherapy for breast cancer: effects on cerebral white matter seen in diffusion tensor imaging. *Clinical Breast Cancer*, 8, 88-91.
- Agra Y.V., Badía X.L. y Gil A.M. (1998). Instrumentos para la medición de la calidad de vida en los pacientes con cáncer. *Medicina Clínica*, 110, 703-708.
- Ahles, T.A. (2004). Do systemic cancer treatments affect cognitive function? *The Lancet Oncology*, 5, 270-271.
- Ahles, T.A. y Saykin, A.J. (2001). Cognitive effects of standard-dose chemotherapy in patients with cancer [Abstract]. *Cancer Investigation*, 19, 812-820.
- Ahles, T.A. y Saykin A.J. (2002). Breast cancer chemotherapy-related cognitive dysfunction. *Clinical Breast Cancer*, 3 (3 supplement), S84-S90.
- Ahles, T.A. y Saykin A.J. (2007). Candidate mechanisms for chemotherapy-induced cognitive changes. *Nature Reviews Cancer*, 7, 192-201.
- Ahles, T.A., Saykin, A.J., Furstenberg, C.T., Cole, B., Mott, L.A., Skalla, K. et al. (2002). Neuropsychologic impact of standard-dose systemic chemotherapy in long-term survivors of breast cancer and lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*, 20, 485-493.
- Ahles, T.A., Saykin A.J., McDonald B.C., Furstenberg, C.T., Cole, B.F. y Hanscom, B.S. (2008). Cognitive function in breast cancer patients prior to adjuvant treatment. *Breast Cancer Research and Treatment*, 110, 143-152.
- Ahles, T.A., Saykin A.J., McDonald B.C., Li, Y., Furstenberg, C.T., Hanscom, B.S. et al. (2010). Longitudinal assessment of cognitive changes associated with adjuvant treatment for breast cancer: impact of age and cognitive reserve. *Journal of Clinical Oncology*, 28, 4434-4440.
- Ahles, T.A., Saykin, A.J, Noll, W.W., Furstenberg, C.T., Guerin, S., Cole, B. et al. (2003). The relationship of APOE genotype to neuropsychological performance in long-term cancer survivors treated with standard dose chemotherapy. *Psycho-Oncology*, 12, 612-619.
- Alsworth, M. (1997): The Trail Making Test. En C.J. Long (Ed.) *Neuropsychology & behavioural neuroscience*. Extraído el 12 Abril de 2007 del sitio Web de Memphis University: <http://neuro.psy.memphis.edu/NeuroPsys/np-test1.htm#trails>
- Anderson-Hanley, C., Sherman, M.L., Riggs, R., Agocha, V.B. y Compas B.E. (2003). Neuropsychological effects of treatments for adults with cancer: A meta-analysis and review of the literature. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 9, 967-982.
- Argyriou, A.A., Assimakopoulos, K., Iconomou, G., Giannakopoulou, F. y Kalofonos, H.P. (2010). Either caller “chemobrain” or “chemofog”, the long-term chemotherapy-induced cognitive decline in cancer survivors is real. *Journal of*

*Pain and Symptom management*. Extraído el 17 de Octubre de 2010 del sitio Web: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20832978>

- Arrarás J.I., Illarramendi J.J. y Valerdi J.J. (1995) El cuestionario de Calidad de Vida de la EORTC, QLQ-C30. Estudio estadístico de validación con una muestra española. *Revista de Psicología de la Salud*, 7, 13-30.
- Arrarás, J.I., Dueñas, T., Meiriño, R., Prujá, E., Villafranca, E. y Valerdi, J.J. (1998). La Calidad de Vida en el paciente oncológico: estudios del Servicio de Oncología del Hospital de Navarra en el Grupo de Calidad de Vida de la EORTC. *Anales*, 21. Extraído el 23 de Abril, 2007, del sitio Web de Anales: <http://www.cfnavarra.es/salud/anales/textos/vol21/n1/revis2a.html>
- Arrarás, J.I., Martínez, M., Manterota, A. y Láinez, N. (2004). El grupo de la calidad de vida de la EORTC. *Psicooncología*, 1, 87-98.
- Ashendorf, L., Jefferson, A.L., O'Connor, M.K., Chaisson, C., Green, R.C. y Stern, R.A. (2008). Trail Making Test errors in normal aging, mild cognitive impairment, and dementia. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 23, 129-137.
- Barton, D. y Loprinzi, C. (2002). Novel approaches to preventing chemotherapy-induced cognitive dysfunction in breast cancer: the art of the possible [Abstract]. *Clinical Breast Cancer*, 2 (3 Supplement), S121-S127.
- Baumgartner, K. (2004). Neurocognitive changes in cancer patients [Abstract]. *Seminars in Oncology Nursing*, 20, 284-290.
- Bausela, E.H. y Santos, J.L.C. (2006). Utilidad del Stroop en la psicología clínica. *Avances en Salud Mental Relacional*, 5. Extraído el 12 de Noviembre de 2008, del sitio Web de ASMR, Revista Internacional on line: <http://www.bibliopsiquis.com/asmr/0501/uti0501.pdf>
- Becerra, N., Restrepo, J. y Herrera, J. (2006). Relación entre depresión y atención en pacientes con traumatismo craneoencefálico leve. *Universitas Psychologica*, 5, 647-657.
- Bender, C.M. (2006). Chemotherapy may have small to moderate negative effects in cognitive functioning. *Cancer Treatment Reviews*, 32, 316-319.
- Bender, C.M., Paraska, K.K., Sereika, S.M., Ryan, C.M. y Berga, S.L. (2001). Cognitive function and reproductive hormones in adjuvant therapy for breast cancer: a critical review. *Journal of Pain and Symptom Management*, 21, 407-424.
- Bender, C.M., Sereika, S.M., Berga, S.L., Vogel, V.G., Brufsky, A.M., Paraska K.K. et al. (2006). Cognitive impairment associated with adjuvant therapy in breast cancer. *Psycho-Oncology*, 15, 422-430.
- Bender, C.M., Sereika, S.M., Brufsky, A.M., Ryan, C.M., Vogel, V.G., Rastogi, P. et al. (2007). Memory impairments with adjuvant anastrozole versus tamoxifen in women with early-stage breast cancer. *Menopause*, 14, 995-998.

- Berglund, G., Bolund, C., Fornander, T., Rutqvist, L.E. y Sjöden, P.O. (1991). Late effects of adjuvant chemotherapy and postoperative radiotherapy on quality of life among breast cancer patients. *European Journal of Cancer*, 27, 1075-1081.
- Biegler, K.A., Chaoul, M.A., y Cohen, L. (2009). Cancer, cognitive impairment, and meditation. *Acta Oncológica*, 48, 18-26.
- Booth, C.M., Vardy, J., Crawley, A., Rourke, S., Pond, G., Wagner, L. et al. (2006). Cognitive impairment associated with chemotherapy for breast cancer: an exploratory case-control study [Abstract]. *Journal of Clinical Oncology*, 24 (18 Supplement), 8501.
- Bower, J.E. (2008). Behavioral symptoms in patients breast cancer and survivors. *Journal of Clinical Oncology*, 26, 768-777.
- Bower, J.E., Ganz, P.A., Desmond, K.A., Bernards, C., Rowland, J.H., Meyerowitz, B.E. et al. (2006). Fatigue in long-term breast carcinoma survivors. A longitudinal investigation. *Cancer*, 106, 751-758.
- Brezden, C.B., Phillips, K-A., Abdoell, M., Bunston, T. y Tannock I.F. (2000). Cognitive function in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology*, 18, 2695-2701.
- Brown, M.S., Stemmer, S.M., Simon, J.H., Stears, J.C., Jones, R.B., Cagnoni, P.J. et al. (1998). White matter disease induced by high-dose chemotherapy: longitudinal study with MR imaging and proton spectroscopy. *American Journal of Neuroradiology*, 19, 217-221.
- Boykoff, N., Moieni, M. y Karen, S.S. (2009). Confronting chemobrain: an in-depth look at survivors' reports of impact on work, social networks, and health care response. *Journal Cancer Survivors*, 3, 223-232.
- Buckner, J.C., Peethambaram, P.P., Smithson, W.A., Groover, R.V., Schomberg, P.J., Kimmel, D.W. et al. (1999). Phase II trial of primary chemotherapy followed by reduced-dose radiation for CNC germ cell tumours. *Journal of Clinical Oncology*, 17, 933-940.
- Buckwalter, J.G., Crooks, V.C. y Petitti, D.B. (2005). Cognitive performance of older women who have survived cancer [Abstract]. *The International Journal of Neuroscience*, 115, 1307-1314.
- Castellon, S.A., Ganz, P. A., Bower, J.E., Petersen, L., Abraham, L y Greendale, G.A. (2004). Neurocognitive performance in breast cancer survivors exposed to adjuvant chemotherapy and tamoxifen. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 26, 955-969.
- Caro, I. e Ibáñez, E. (2002). Escala hospitalaria de ansiedad y depresión. Su utilidad práctica en Psicología de la salud. *Boletín de Psicología*, 36, 43-69.

- Cleeland, C.S., Bennett, G.J., Dantzer, R., Dougherty, P.M., Dunn, A.J., Meyers, C.A. et al. (2003). Are the symptoms of cancer and cancer treatment due to a shared biologic mechanism? A cytokine-immunologic model of cancer symptoms. *Cancer*, 97, 75-81.
- Chafetz, M.D. y Matthews, L.H. (2004). A new interference score for the Stroop test. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 19, 555-567.
- Chen, Y., Jungsuwadee, P., Vore, M., Butterfield, A y St. Clair, D.K. (2007). Collateral damage in cancer chemotherapy: oxidative stress in nontargeted tissues. *Molecular Interventions*, 7, 147-156.
- Cherrier, M.M., Aubin, S., Higano, C.S. (2009). Cognitive and mood changes in men undergoing intermittent combined androgen blockade for non-metastatic prostate cancer. *Psycho-Oncology*, 18, 237-347.
- Cimprich, B., So, H., Ronis, D.L. y Trask, C. (2005). Pre-treatment factors related to cognitive functioning in women newly diagnosed with breast cancer. *Psycho-Oncology*, 14, 70-78.
- Collins, B., Mackenzie, J., Stewart, A. Bielajew, C. y Verma, S. (2009). Cognitive effects of chemotherapy in post-menopausal breast cancer patients 1 year after treatment. *Psycho-Oncology*, 18, 134-143.
- Collins, B., Mackenzie, J., Stewart, A. Bielajew, C. y Verma, S. (2009). Cognitive effects of Hormonal therapy in early stage breast cancer patients: a prospective study. *Psycho-Oncology*, 18, 811-821.
- Cohen, J. (1977). *Statistical power analysis for behavioural sciences (revised ed.)*. New York: Academic Press.
- Comeche, M.I.M, Díaz, M.I.G. y Vallejo, M.A.P. (1995). *Cuestionarios, inventarios y escalas: ansiedad, depresión y habilidades sociales* (pp. 82-86). Madrid: Fundación Universidad-Empresa.
- Correa, D.D. y Ahles, T.A. (2007). Late neuropsychologic effects of chemotherapy. *Clinical Advances in Hematology & Oncology*, 5, 987-988.
- Correa, D.D. y Ahles, T.A. (2008). Neurocognitive changes in cancer survivors [Abstract]. *Clinical Cancer*, 15, (5 Supplement): S129-S140.
- van Dam, F.S.A.M., Schagen, S.B., Muller, M.J., Boogerd, W., Wall, E., Droogleever, M.E.F. et al. (1998). Impairment of cognitive function in women receiving adjuvant treatment for high-risk breast cancer: High-dose versus Standard-dose chemotherapy. *Journal of the National Cancer Institute*, 90, 210-218.
- Dietrich, J., Han, R., Yang, Y., Mayer-Pröschel, M. y Noble, M. (2006). CNS progenitor cells and oligodendrocytes are targets of chemotherapeutic agents in vitro and in vivo. *Journal of Biology*, 5, article 22. Extraído el 12 de noviembre, 2008, del sitio Web: <http://jbiol.com/content/pdf/jbiol50.pdf>

- Dietrich, J., Monje, M., Wefel, J. y Meyers, C. (2008). Clinical patterns and biological correlates of cognitive dysfunction associated with cancer therapy. *The Oncologist*, *13*, 1285-1295.
- Donovan, K.A., Small, B.J., Andrykowski, M.A., Schmitt, F.A., Munster, P. y Jacobsen, P.B. (2005). Cognitive functioning after adjuvant chemotherapy and/or radiotherapy for early-stage breast carcinoma. *Cancer*, *104*, 499-507.
- Eberhardt, B., Downie, F.P., Mar Fan, H.G., Houédé-Tchen, N., Yi, Q. y Tannock, I.F. (2006). Cognitive function, fatigue, and menopausal symptoms in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy: evaluation with patient interview after formal assessment. *Psycho-Oncology*, *15*, 921-930.
- Eberhardt, B., Dilger, S., Musial, F., Wedding, U., Weiss, T. y Miltner, W.H.R. (2006). Short-term monitoring of cognitive functions before and during the first course of treatment [Abstract]. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, *132*, 234-240.
- Eberhardt, B., Dilger, S., Musial, F., Wedding, U., Weiss, T. y Miltner, W.H.R. (2006). Medium-term effects of chemotherapy in older cancer patients. *Support Care in Cancer*, *14*, 216-222.
- Eberling, J.L., Wu, C., Tong-Turnbeaugh, R. y Jagust, W.J. (2004). Estrogen- and tamoxifen-associated effects on brain structure and function. *NeuroImage*, *21*, 364-371.
- Ellenberg, L., Gioia, G., Packer, R.J., Donaldson, S.S., Kandan-Lottick, N., Liu, Q. et al. (2009). Neurocognitive status in long-term survivors of childhood CNS malignancies: a report from the childhood cancer survivor study. *Neuropsychology*, *23*, 705-717.
- Estévez-González, A., García-Sánchez, C. y Junqué, C. (1996). Neuropsicología de la zurdería: conocimientos actuales. *Revista de Neurología*, *24*, 515-522.
- Falletti, M.G., Sanfilippo, A., Maruff, P., Weih, L. y Phillips K-A. (2005). The nature and severity of cognitive impairment associated with adjuvant chemotherapy in woman with breast cancer: A meta-analysis of the current literature. *Brain and Cognition*, *59*, 60-70.
- Fardell, J.E., Vardy, J., Logge, W. y Johnston, I. (2010). Single high dose treatment with methotrexate causes long-lasting cognitive dysfunction in laboratory rodents. *Pharmacology, Bioschemistry and Behaviour*, *97*, 333-339.
- Ferguson, R.J. Ahles, T.A., Saykin, A.J., McDonald, B.C., Furstenberg, C.T., Cole, B.F. et al. (2007). Cognitive-behavioural management of chemotherapy-related cognitive change. *Psycho-Oncology*, *16*, 772-777.

- Ferguson, R.J., McDonald, B.C., Saykin, A.J. y Ahles, T.A. (2007). Brain structure and function differences in monozygotic twins: possible effects of breast cancer chemotherapy. *Journal Clinical Oncology*, 25, 3866-3870.
- Fernández-Ballesteros, R. y León-Carrión, J. (1998). Evaluación psiconeurológica. En R. Fernández-Ballesteros (Comp.), *Introducción a la evaluación psicológica II*, (pp. 371-410). Madrid: Ediciones Pirámide.
- Fliessbach, K., Helmstaedter, C., Urbach, H., Althaus, A., Pels, H., Linnebank, M. et al. (2005). Neuropsychological outcome after chemotherapy for primary CNS lymphoma. A prospective study. *Neurology*, 64, 1184-1188.
- Fliessbach, K., Urbach, H., Helmstaedter, A., Pels, H., Glasmacher, A. y Kraus, J.A. (2003). Cognitive performance and magnetic resonance imaging findings after high-dose systemic and intraventricular chemotherapy for primary central nervous system lymphoma. *Archives of Neurology*, 60, 563-568.
- Foley, J.J., Raffa, R.B. y Walter, E.A. (2008). Effects of chemotherapeutic agents 5-fluorouracil and methotrexate alone and combined in a mouse model of learning and memory. *Psychopharmacology*, 199, 527-538.
- Freeman, J.R. y Broshek, D.K. (2002). Assessing cognitive dysfunction in breast cancer: what are the tools? [Abstract]. *Clinical Breast Cancer*, 3 (Supplement 3), S91-S99.
- Frytak, S., Earnest, F., O'Neill, B.P., Lee, R.E., Creagan, E.T. y Trautmann, J.C. (1985). Magnetic resonance imaging for neurotoxicity in long-term survivors of carcinoma [Abstract]. *Mayo Clinic Proceedings*, 60, 803-812.
- Gandul, M.J., Ehrlichman, R.S., Rudnick, N. y Siegel, S.J. (2008). A novel electrophysiological model of chemotherapy-induced cognitive impairments in mice. *Neuroscience*, 157, 95-104.
- Golden C.J. TEA ediciones (2005). *Stroop, Test de Colores y Palabras*. Madrid: TEA Ediciones.
- Grolleau, F., Gamelin, L., Boisdron-Celle, M., Lapied, B., Pelhate, M. y Gamelin, E., (2001). A possible explanation for a neurotoxic effect of the anticancer agent oxaliplatin on neuronal voltage-gate sodium channels. *Journal Neurophysiology*, 85, 2293-2297.
- Han, R., Yang, Y.M., Dietrich, J., Luebke, A., Mayer-Pröschel, M. y Noble, M. (2008). Systemic 5-fluorouracil treatment causes a syndrome of delayed myelin destruction in the central nervous system. *Journal of Biology*, 7, 1-22.
- Haan, M.N., Shemanski, L., Jagust, W.J., Manolio, T.A. y Kuller, L. (1999). The role of APOE  $\epsilon$ 4 in modulating effects of other risk factors for cognitive decline in elderly persons. *Journal of the American Medical Association*, 282, 40-46.
- Hara, E., Matsuoka, Y., Hakamata, Y., Nagamine, M., Inagaki, M., Imoto, S. et al. (2008). Hippocampal and amygdalar volumes in breast cancer survivors with

posttraumatic stress disorder. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 20, 302-308.

Harder, H., Van Gool, A.R., Duivenvoorden, H.J., Cornelissen, J.J., Eijkenboom, W.M.H., Barge, R.M.Y. et al (2007). Case-referent comparison of cognitive functions in patients receiving haematopoietic stem-cell transplantation for haematological malignancies: two-year follow-up results. *European Journal of Cancer*, 43, 2052-2059.

Hayes, D.F. (2007). Follow-up of patients with early breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 356, 2505-2513.

Heflin, L.H., Meyerowitz, B.E., Hall, P., Lichtenstein, P., Pedersen, N.L. y Gatz, M. (2005). Cancer as a risk factor for long-term cognitive deficits and dementia. *Journal of the National Cancer Institute*, 97, 854-856.

Hermelink, K., Henschel, V., Untch, M., Bauerfeind, I., Lux, M.P. y Munzel, K. (2008). Short-term effects of treatment-induced hormonal changes on cognitive function in breast cancer patients. *Cancer*, 113, 2431-2439.

Hermelink, K., Untch, M., Lux, M.P., Kreienberg, R., Beck, T., Bauerfeind, I. et al. (2007). Cognitive function during neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: results of a prospective, multicenter, longitudinal study. *Cancer*, 109, 1905-1913.

Hess, L.M. y Insel, K.C. (2007). Chemotherapy-related change in cognitive function: a conceptual model. *Oncology Nursing Forum*, 34, 981-994.

Hilarius, D.L., Kloeg, P.H.A.M, Detmar, S.B., Muller, M.J. y Aaronson, N.K. (2007). Level of agreement between patient self-report and observer ratings of health-related quality of live communication in oncology. *Patient Education and Counseling*, 65, 95-100.

Hurria, A., Gupta, S., Zauderer, M., Zuckerman, E.L., Cohen, H.J., Muss, H. et al. (2005). Developing a cancer-specific geriatric assessment: a feasibility study. *Cancer*, 104, 1998-2005.

Hurria, A., Goldfarb, S., Rosen, C., Holland, J., Zuckerman, E., Lachs, M.S. et al. (2006). Effect of adjuvant breast cancer chemotherapy on cognitive function from the older patient's perspective. *Breast Cancer Research and Treatment*, 98, 343-348.

Hurria, A., Rosen, C., Hudis, C., Zuckerman, E., Panaceas, K.S., Lachs, M.S. et al. (2006). Cognitive function of older patients receiving adjuvant chemotherapy for breast cancer: a pilot prospective longitudinal study [Abstract]. *Journal of the American Geriatrics Society*, 54, 925-931.

Hurria, A., Somlo, G. y Ahles, T. (2007). Renaming "chemobrain" [Abstract]. *Cancer Investigation*, 23, 373-377.

- Iconomou, G., Koutras, A., Karaivazoglou, K., Kalliolias, G.D., Assimakopoulos, K., Argyriou, A.A. et al. (2008). Effect of epoetin alpha therapy on cognitive function in anaemic patients with solid tumours undergoing chemotherapy [Abstract]. *European Journal of Cancer Care*, 17, 535-541.
- Iconomou, G., Mega, V., Koutras, A., Iconomou, A.V. y Kalofonos, H.P. (2004). Prospective assessment of emotional distress, cognitive function, and quality of life in patients with cancer treated with chemotherapy. *Cancer*, 101, 404-411.
- Inagaki, M., Yoshikawa, E., Matsuoka, Y., Sugawara, Y., Nakano, T., Akechi, T., Wada, N. et al. (2007). Smaller regional volumes of brain gray and white matter demonstrated in breast cancer survivors exposed to adjuvant chemotherapy. *Cancer*, 109, 146-156.
- Instituto de Salud Carlos III. (2005). *Informe sobre la salud de los españoles. Cáncer* [Versión electrónica]. Extraído el 28 de octubre, 2007 del sitio Web de Ministerio de Ciencia e Innovación:  
<http://www.isciii.es/htdocs/centros/epidemiologia/epi-cancer.jsp>
- Jacobsen, P.B., Garland, L.L., Booth-Jones, M., Donovan, K.A., Thors, C.L., Winters, E. et al. (2004). Relationship of haemoglobin levels to fatigue and cognitive functioning among cancer patients receiving chemotherapy. *Journal of Pain and Symptom Management*, 28, 7-18.
- Jansen, C.E., Dodd, M., Miaskowski, C.A., Dowling, G.A. y Kramer, J. (2008). Preliminary results of a longitudinal study of changes in cognitive function in breast cancer patients undergoing chemotherapy with doxorubicin and cyclophosphamide. *Psycho-Oncology*, 17, 1189-1195.
- Jansen, C.E., Miaskowski, C., Dodd, M., Dowling, G. y Kramer, J.A. (2005). A meta-analysis of studies of the effects of cancer chemotherapy on various domains of cognitive function. *Cancer*, 104, 2222-2233.
- Jansen, C.E., Miaskowski, C., Dodd, M., Dowling, G. y Kramer, J.A. (2005). Potential mechanisms for chemotherapy-induced impairments in cognitive function [Abstract]. *Oncology Nursing Forum*, 32, 1151-1163.
- Jansen, C.E., Miaskowski, C., Dodd, M. y Dowling, G. (2007). A meta-analysis of the sensitivity of various neuropsychological tests used to detect chemotherapy-induced cognitive impairment in patients with breast cancer [Abstract]. *Oncology Nursing Forum*, 34, 997-1005.
- Jenkins, V.A., Ambroisine, L.M., Atkins, L., Cuzick, J., Howell, A. y Fallowfield, L.J. (2008). Effects of anastrozole on cognitive performance in postmenopausal women: a randomised, double-blind chemoprevention trial (IBIS II). *Lancet Oncology*, 9, 953-951.
- Jenkins, V., Shilling, V., Deustsch, G., Bloomfield, D., Morris, R., Allan, S. et al. (2006). A 3-year prospective study of the effects of adjuvant treatments on

cognition in women with early stage breast cancer. *British Journal of Cancer*, 94, 828-834.

Jenkins, V., Shilling, V., Fallowfield, L., Howell, A. y Jutton, S. (2004). Does Hormone Therapy for the treatment of breast cancer have a detrimental effect on memory and cognition? A pilot study. *Psycho-Oncology*, 13, 61-66.

Jim, H.S.L., Donovan, K.A., Small, B.J., Andrykowski, M.A., Munster, P.N. y Jacobsen, P.B. (2009). Cognitive functioning in breast cancer survivors: a controlled comparison. *Cancer*, 115, 1776-1783.

Joshi, G., Hardas, S., Sultana, R., St. Clair, D.K., Vore, M. y Butterfield, D.A. (2007). Glutathione elevation by  $\gamma$ -glutamyl cysteine ethyl ester as a potential therapeutic strategy for preventing oxidative stress in brain mediated by in vivo administration of adriamycin: implication for chemobrain [Abstract]. *Journal of Neuroscience Research*, 85, 497-503.

Joshi, G., Sultana, R., Tangpong, J., Cole, M.P., St Clair, D., Vore, M. et al. (2005). Free radical mediated oxidative stress and toxic side effects in brain induced by the anti cancer drug adriamycin: insight into chemobrain. *Free Radical Research*, 39, 1147-1154.

Kayl, A.E. y Meyers, C.A. (2003). Does brain tumour histology influence cognitive function? *Neuro-Oncology*, 5, 255-260.

Kohli, S., Fisher, S.G., Tra, Y., Adams, M.J., Mapstone, M.G., Wesnes, K.A. et al. (2009). The effect of modafinil on cognitive function in breast cancer survivors [Abstract]. *Cancer*, 115, 2605-2616.

Kohli, S., Griggs, J.J., Roscoe, J.A., Jean-Pierre, P., Bole, C., Mustian, K.M. et al. (2007). Self-reported cognitive impairment in patients with cancer. *Journal of Oncology Practice*, 3, 54-59.

Konat, G.W., Kraszpulski, M., James, I., Zhang, H-T. y Abraham, J. (2008). Cognitive dysfunction induced by chronic administration of common cancer chemotherapeutics in rats. *Metabolic Brain Disease*, 23, 325-333.

Kreukels, V.P.C, Schagen, S.B., Ridderinkhof, K.R., Boogerd, W., Hamburger, H.L, Muller, M.J. et al. (2006). Effects of high-dose and conventional-dose adjuvant chemotherapy on long-term cognitive sequelae in patients with breast cancer: an electrophysiologic study. *Clinical Breast Cancer*, 7, 67-68.

Kreukels, B.P.C., Hamburger H.L., Ruiters M.B., van Dam F.S.A.M., Ridderinkhof, K.R., Boogerd, W. et al. (2008). ERP amplitude and latency in breast cancer survivors treated with adjuvant chemotherapy. *Clinical Neurophysiology*, 119, 533-341.

Lai, J.S., Butt, Z., Wagner, L., Sweet, J., Beaumont, J. Vardy, J. et al. (2009). Evaluating the dimensionality of perceived cognitive function. *Journal of Pain and Symptom Management*, 37, 982-995

- Le, A.T., Albo, D. y Berger, D.H. (2007). Quality of life in the elderly with rectal cancer. *Journal of the American College of Surgeons*, 205, 124-131.
- Lee, G.D. y Longo, D.L. (2006). Cancer chemotherapy and cognitive function in rodent models: memory impairment induced by cyclofosphamide in mice. *Clinical Cancer Research*, 12, 5000-5001.
- Lee, G.D., Longo, D.L., Wang, Y., Rifkind, J.M., Abdul-Raman, L., Mamczarz, J.A. et al. (2006). Transient improvement in cognitive function and synaptic plasticity in rats following cancer chemotherapy. *Clinical Cancer Research*, 12, 198-205.
- León-Carrión J.L. (1995). *Manual de neuropsicología humana*. Madrid: Siglo XXI.
- Lower, E.E., Fleishman, S., Cooper, A., Zeldis, J., Faleck, H., Yu, Z. et al. (2009). Efficacy of dexmethylphenidate for the treatment of fatigue after cancer chemotherapy: a randomized clinical trial [Abstract]. *Journal of Pain and Symptom Manage*, 38, 650-652.
- McAllister, T.W., Ahles, T.A., Saykin, A.J., Ferguson, R.J., McDonald, B.C., Lewis, L.D. et al. (2004). Cognitive effects of cytotoxic cancer chemotherapy: predisposing risk factors and potential treatments. *Current Psychiatry Reports*, 6, 364-371.
- McDonald, B.C., Conroy, S.K., Ahles, T., West, J.D. y Saykin, A.J. (2010). Gray matter reduction associated with systemic chemotherapy for breast cancer: A Prospective MRI study [Abstract]. *Breast Cancer Research and Treatment*, 123, 819-828. Extraído el 6 de enero de 2010 de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>
- Mahley, R.W., Weisgraber, K.H. y Huang Y. (2006). Apolipoprotein E4: A causative factor and therapeutic target in neuropathology, including Alzheimer's disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 103, 5644-5651.
- Maier, S.F. y Watkins, L.R. (2003). Immune-to-central nervous system communication and its role in modulating pain and cognition: implications form cancer and cancer treatment. *Brain, Behaviour, and Immunity*, 17, 125-131
- Mancuso, A., Migliorino, M., De Santis, S., Saponiero, A. y De Marinis, F. (2006). Correlation between anemia and fuctional/cognitive capacity in elderly lung cancer patients treated with chemotherapy. *Annals of Oncology*, 17, 146-150.
- Mar Fan, H.G., Clemons, M., Xu, W., Chemerynsky, I., Breunis, H., Braganza, S. et al. (2008). A randomised, placebo-controlled, double-bling trial of the effects of d-methylphenidate on fatigue and cognitive dysfunction in women undergoing adjuvant chemotherapy for breas cancer [Abstract]. *Supportive Care in Cancer*, 16, 364-371.
- Mar Fan, H.G., Houédé-Tchen, N., Yi, Q-L, Chemerynsky,I., Downie, F.P., Sabate, K. et al. (2005). Fatigue, menopausal symptoms, and cognitive function in women

after adjuvant chemotherapy for breast cancer: 1- and 2-year follow-up of a prospective controlled study. *Journal of Clinical Oncology*, 23, 8025-8032.

- Massa, E., Madeddu, C., Lusso, M.R., Gramignano, G. & Mantovani G. (2006). Evaluation of the effectiveness of treatment with erythropoietin on anemia, cognitive functioning and functions studied by comprehensive geriatric assessment in elderly cancer patients with anemia related to cancer chemotherapy. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 57, 175-182.
- Mateos-Beato, F. y de las Heras, S.R. (2002). Complicaciones neurológicas del cáncer sistémico y de su tratamiento. *Revista de Neurología*, 35, 285-290.
- Matsuda, T., Takayama, R., Tashiro, M., Nakamura, Y., Ohashi, Y. & Shimosuma, K. (2005). Mild cognitive impairment after adjuvant chemotherapy in breast cancer patients – evaluation of appropriate research design and methodology to measure symptoms. *Breast Cancer*, 12, 279-287.
- Mehlsen, M, Pedersen A.D., Jensen, A.B. y Zachariae, R. (2009). No indications of cognitive side-effects in a prospective study of breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy. *Psycho-Oncology*, 18, 248-257.
- Mehnert, A., Scherwath, A., Schirmer, L., Schleimer, B., Petersen, C., Schulz-Kindermann, F. et al. (2007). The association between neuropsychological impairment, self-perceived, cognitive deficits, fatigue and health related quality of life in breast cancer survivors following standard adjuvant vs. high-dose chemotherapy. *Patient Education and Counseling*, 66, 108-118.
- Mendoza, T.R., Wang, X.S., Cleeland, C.S., Morrissey, M., Johnson, B.A., Wendt, J.K. et al. (1999). The rapid assessment of fatigue severity in cancer patients: Use of the Brief Fatigue Inventory. *Cancer*, 85, 1186-1196.
- Meyers, C.A. (1999). Mood and cognitive disorders in cancer patients receiving cytokine therapy [Abstract]. *Advances in experimental medicine and biology*, 461, 75-81.
- Meyers, C.A. (2008). How chemotherapy damages the central nervous system. *Journal of Biology*, 7, article 11. Extraído el 12 de Enero, 2010, del sito Web: <http://jbiol.com/content/7/4/11>
- Meyers, C.A. y Abbruzzese, J.L. (1992). Cognitive functioning in cancer patients: effect of previous treatment [Abstract]. *Neurology*, 42, 434.
- Meyers, C.A., Byrne, K.S. y Komaki, R. (1995). Cognitive deficits in patients with small cell lung cancer before and after chemotherapy. *Lung Cancer*, 12, 231-235.
- Meyers, C.A. y Hess, K.R. (2003). Multifaceted end points in brain tumor clinical trials: cognitive deterioration precedes MRI progression. *Neuro-Oncology*, 5, 89-95.
- Meyers, J.S., Pierce, J. y Padernik, T. (2008). Neurotoxicology of chemotherapy in relation to cytokine release, the blood-brain barrier, and cognitive impairment. *Oncology Nursing Forum*, 35, 916-920.

- Miller, G.E., Cohen, S. y Ritchey, A.K. (2002). Chronic psychological stress and the regulation of pro-inflammatory cytokines: a glucocorticoid-resistance model. *Health Psychology, 21*, 531-541.
- Minisini, A., Atalay, G., Bottomley, A., Puglisi, F., Piccart, M. y Biganzoli, L. (2004). What is the effect of systemic anticancer treatment on cognitive function? *The Lancet Oncology, 5*, 273-282.
- Mitchell, R.L.C. y Phillips, L.H. (2007). The psychological, neurochemical and functional neuroanatomical mediators of the effects of positive and negative mood on executive functions. *Neuropsychologia, 45*, 617-629.
- Mustafa, S., Umka, J., Lyons, L., Salman, A., Chur-yoe, G.T., Bhalla, N. et al. (2010). Fluoxetine improves the memory deficits caused by the chemotherapy agent 5-fluorouracil [Abstract]. *Behavioural Brain Research, 208*, 112-117.
- Myers, J.S. (2009). A comparison of the theory of unpleasant symptoms and the conceptual model of chemotherapy-related changes in cognitive function [Abstract]. *Oncology Nursing Forum, 36*, 1-10.
- Myers, J.S., Sousa, V.D. y Donovan, H.S. (2010). Predictors of self-reported memory problems in patients with ovarian cancer who have received chemotherapy [Abstract]. *Oncology Nursing Forum, 35*, 596-603.
- National Institute of Cancer (NIC). Colon and rectal cancer. Extraído el 6 de Agosto, 2007 del sitio Web: <http://www.cancer.gov/espanol>
- Notteghem, P., Soler, C., Dellatolas, G., Kieffer-Renaux, V., Valteau-Couanet, D., Raimondo, G. et al. (2003). Neuropsychological outcome in long-term survivors of a childhood extracranial solid tumor who have undergone autologous bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplantation, 31*, 599-606.
- Oncomadrid (2005). *Guía nutricional enfermos oncológicos*. Madrid: Ed. Oncomadrid.
- Ordóñez, A., Feijoo, M. y González Barón M. (2006). Evaluación de la astenia. En M. González-Barón, M.A. Lacasta, A. Ordóñez (editores), *Valoración clínica en el paciente con cáncer* (pp. 79-87). Madrid: Médica Panamericana
- O'Shaughnessy, J.A. (2002). Effects of epoetin alfa on cognitive function, mood, asthenia, and quality of life in women with breast cancer undergoing adjuvant chemotherapy. *Clinical Breast Cancer, 3* (supplement 3), 116-120.
- O'Shaughnessy, J.A. (2003). Chemotherapy-related cognitive dysfunction in breast cancer [Abstract]. *Seminars of Oncology Nursing, 19*, 17-14.
- O'Shaughnessy, J.A., Vukelja, S.J., Holmes, F.A., Savin, M., Jones, M., Royall, D. et al. (2005). Feasibility of quantifying the effects of epoetin alfa therapy on cognitive function in women with breast cancer undergoing adjuvant or neoadjuvant chemotherapy. *Clinical Breast Cancer, 5*, 439-446.

- Paganini-Hill, A. y Clark, L.J. (2000). Preliminary assessment of cognitive function in breast cancer patients treated with tamoxifen. *Breast Cancer Research and Treatment*, 64, 165-176.
- Parkin, A.J. (1999). Lóbulos frontales y déficits ejecutivos. En A.J. Pakin: *Exploraciones en neuropsicología cognitiva* (pp. 251-275). Madrid: Editorial Médica Panamericana.
- Peña-Casanova J. (1990). *Manual Test Barcelona Revisado Programa integrado de exposición neuropsicológica*. Barcelona: Masson.
- Peña-Casanova, J. (1991). *Normalidad, semiología y patología neuropsicológicas: programa integrado de exploración neuropsicológica "Test Barcelona"*. Barcelona: Masson.
- Peña-Casanova J. (2001). *Programa integrado de exploración neuropsicológica "Test Barcelona" Normalidad, Semiología y Patología neuropsicológicas*. Barcelona: Masson.
- Peña-Casanova, J., Gramunt, N.F. & Gich, J.F. (2004). *Test neuropsicológicos. Fundamentos para una neuropsicología clínica basada en evidencias*. Barcelona: Masson.
- Phillips, K-A y Bernhard, J. (2003). Adjuvant breast cancer treatment and cognitive function: current knowledge and research directions. *Journal of the National Cancer Institute*, 95 (3), 190-197.
- Pies, R.W. (2000). *Manual de psicofarmacología básica*. Barcelona: Masson.
- Poon, M (2004). *Trail Making Test* [en línea]. Extraído el 7 de Julio, 2008. Disponible en [http://www.angelfire.com/retro/michaelpoon168/trail\\_making\\_test.htm](http://www.angelfire.com/retro/michaelpoon168/trail_making_test.htm)
- Poppelreuter, M., Weis, J. y Bartsch, H.H. (2009). Effects of specific neuropsychological training programs for breast cancer patients after adjuvant chemotherapy [Abstract]. *Journal of Psychosocial Oncology*, 2, 274-296.
- Poppelreuter, M., Weis, J., Külz, A.K., Tucha, O., Lange, K.W. y Bartsch, H.H. (2004). Cognitive dysfunction and subjective complaints of cancer patients. *European Journal of Cancer*, 40, 43-49.
- Quesnel, C., Savard, J. y Ivers, H. (2009). Cognitive impairments associated with breast cancer treatments: results from a longitudinal study [Abstract]. *Breast Cancer Research and Treatment*, 116, 113-123.
- Reiriz, A.B, Reolon, G.K., Preissles T, Rosado, J.O., Henriques, J.A.P., Roesler, R. et al. (2006). Letter to the Editor: Cancer chemotherapy and cognitive function in rodent models: memory impairment induced by cyclophosphamide in mice. *Clinical Cancer Research*, 12, 5000-5001.

- Reitan, R.M. Validity of the Trail Making Test as an indicator of organic brain damage. *Perceptual and Motor Skills*, 8, 271-276.
- Rodin, M.B., Wallace, J.A., Lacy, M., Kuball, K., Pykkonen, B., y Freming, G. (2006). Does adjuvant chemotherapy (CT) exacerbate cognitive impairment in elderly breast cancer (BC) patients? Results of a prospective, longitudinal study [Abstract]. *Journal of Clinical Oncology*, 24, (20 Supplement): 10530.
- Rodríguez, M.A. y Sánchez, J.L.R. (2004). Reserva cognitiva y demencia. *Anales de Psicología*, 20, 175-186.
- Rubio, B., Sirgo, A., Forcadell, E., Mele, M. y Guma, J. (2009). Deterioro cognitivo inducido por los tratamientos oncológicos sistémicos en el cáncer de mama no metastático: revisión de estudios. *Psicooncología*, 6, 83-120.
- Rugo, H.S. y Ahles, T. (2003). The impact of adjuvant therapy for breast cancer on cognitive function: current evidence and directions for research [Abstract]. *Seminars in Oncology*, 30, 749-762.
- Rzeski, W., Pruskil, S., Macke, A., Felderhoff-Mueser, U., Reiher, A.K., Hoerster, F. et al. (2004). Anticancer agents are potent neurotoxins in vitro and in vivo. *Annals of Neurology*, 56, 351-360.
- Sargent, D.J., Goldberg, R.M., Jacobson, S.D., Macdonald, J.S., Labianca, R., Haller, D.G. et al. (2001). A pooled analysis of adjuvant chemotherapy for resected colon cancer in elderly patients. *The New England Journal of Medicine*, 347, 1091-1097.
- Satoh, H., Tanaka, K., Ohara, G., Ishikawa, H., Ohtsuka, M. y Hizawa, N. (2007). Cognitive impairment assessment in elderly lung cancer patients. *Lung Cancer*, 58, 429-430.
- Saykin, A.J., Ahles, T.A. y McDonald, B.C. (2003). Mechanisms of chemotherapy-induced cognitive disorders: neuropsychological, pathophysiological, and neuroimaging perspectives. *Seminars in Clinical Neuropsychiatry*, 8, 201-216.
- Schagen, S.B., Boogerd, W., Muller, M.J., Huinink, W.T., Moonen, L., Meinhardt, W. et al. (2002). Cognitive complaints and cognitive impairment following BEP chemotherapy in patients with testicular cancer [Abstract]. *Acta Oncológica*, 47, 63-70.
- Schagen, S.B., Boogerd, W., Muller, M.J., Huinink, W.T., Moonen, L., Meinhardt, W. et al. (2008). Cognitive complaints and cognitive impairment following BEP chemotherapy in patients with testicular cancer. *Acta Oncológica*, 47, 63-70.
- Schagen, S.B. y van Dam F.S.A.M. (2006). Does cognitive impairment after chemotherapy for breast cancer improve over time or does practice make perfect? *Journal of Clinical Oncology*, 24, 5170-5171.

- Schagen, S.B., van Dam F.S.A.M, Muller, M.J., Boogerd, W., Lindeboom, J. y Bruning, P.F. (1999). Cognitive deficits after postoperative adjuvant chemotherapy for breast carcinoma. *Cancer*, 85, 640-650.
- Schagen, S.B., Hamburger, H.L., Muller, M.J., Boogerd, W. y van Dam F.S. (2001). Neurophysiological evaluation of late effects of adjuvant high-dose chemotherapy on cognitive function. *Journal of Neurooncology*, 51, 159-165.
- Schagen, S.B., Muller, M.J., Boogerd W., Mellenbergh G.J. y van Dam F.S.A.M. (2006). Change in cognitive function after chemotherapy: a prospective longitudinal study in breast cancer patients. *Journal of the National Cancer Institute*, 98, 1742-1745.
- Schagen, S.B, Muller, M.J., Boogerd, W., Rosenbrand, R.M., van Rhijn, D., Rodenhuis, S. et al. (2002). Late effects of adjuvant chemotherapy on cognitive function: a follow-up study in breast cancer patients. *Annals of Oncology*, 13, 1387-1397.
- Scheibel, R.S., Valentine, A.D., O'Brien, S. y Meyers, C.A. (2004). Cognitive dysfunction and depression during treatment with interferon-alpha and chemotherapy. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 16, 185-191.
- Scherwath, A., Mehnert, A., Scleimer, B., Schirmer, L., Fehlauer, F., Kreienberg, R. et al. (2006). Neuropsychological function in high-risk breast cancer survivors after stem-cell supported high-dose therapy versus standard-dose chemotherapy: evaluation of long-term treatment effects. *Annals of Oncology*, 17, 415-423.
- Schilder, C.M., Eggen, P.C., Seynaeve, C., Linn, S.C., Boogerd, W., Gundy, C.M. et al. (2009). Neuropsychological functioning in postmenopausal breast cancer patients treated with tamoxifen or exemestane after AC-chemotherapy: cross-sectional findings from the neuropsychological TEAM-side study. *Acta Oncológica*, 48, 76-85.
- Schilder, C.M., Seynaeve, C., Beex, L.V., Boogerd, W., Linn, S.C., Gundy, C.M. et al. (2010). Effects of tamoxifen and exemestane on cognitive function of postmenopausal patients with breast cancer: results from the neuropsychological side study of the tamoxifen and exemestane adjuvant multinational trial [Abstract]. *Journal of the Clinical Oncology*, 28, 1294-1300.
- Seigers, R., Schagen, S.B., Coppens, C.M., van der Most, P.J., van Dam, F.S., Koolhaas, J.M et al. (2009). Methotrexate decreases hippocampal cell proliferation and induces memory deficits in rats [Abstract]. *Behavioural Brain Research*, 201, 279-284.
- Shilling, V. y Jenkins, V. (2007). Self-reported cognitive problems in women receiving adjuvant therapy for breast cancer [Abstract]. *European Journal of Oncology Nursing*, 11, 6-15. Extraído el 12 de Agosto de 2010 del sitio Web: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16844416>

- Shilling V., Jenkins V., Morris R., Deutsch G. y Bloomfield D. (2005). The effects of adjuvant chemotherapy on cognition in woman with breast cancer-preliminary results of an observational longitudinal study. *The Breast*, 14, 142-150.
- Shilling, V., Jenkins, V. y Trapala, I.S. (2006). The (mis)classification of chemo-fog-methodological inconsistencies in the investigation of cognitive impairment after chemotherapy [Abstract]. *Breast Cancer Research and Treatment*, 95, 125-129.
- Silberfarb, P.M., Maurer, L.H. y Crouthamel, C.S. (1980). Psychosocial aspects of neoplastic disease: I. Functional status of breast cancer patients during different treatment regimens [Abstract]. *American Journal Psychiatry*, 137, 450-455.
- Sillamy, N. 1996. *Larousse Diccionario de Psicología*. Barcelona: Larousse Planeta.
- Silverman C.J., Steven, C.J, Castellon S.A., Lai J., Pio B.S., Abraham L. et al. (2007). Altered frontocortical, cerebellar, and basal ganglia activity in adjuvant-treated breast cancer survivors 5-10 years after chemotherapy. *Breast Cancer Research and Treatment*, 103, 303-311.
- Sioka, C. y Kyritsis, A.P. (2009). Central and peripheral nervous system toxicity of common chemotherapeutic agents [Abstract]. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 63, 761-767.
- Soussain, C., Ricard, D., Fike, J.R., Mazon, J-J., Psimaras, D. y Delattre, J-Y. (2009). CNS complications of radiotherapy and chemotherapy [Abstract]. *The Lancet*, 374, 1639-1651.
- Stern Y. (2002). What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 8, 448-460.
- Stewart, A., Bielajew, C., Collins, B., Parkinson, M. y Tomiak, E. (2006). A meta-analysis of the neuropsychological effects of adjuvant chemotherapy treatment in women treated for breast cancer. *The Clinical Neuropsychologist*, 20, 76-89.
- Stewart, A., Collins, B., Mackenzie, J., Tomiak, E., Verma, S. y Bielajew, C. (2008). The cognitive effects of adjuvant chemotherapy in early stage breast cancer: a prospective study. *Psycho-Oncology*, 17, 122-130.
- Scott, N.W., Fayers, P.M., Aaronson, N. K., Bottomley, A., de Graeff, A., Groenvold, M. et al. (2008). *EORTC QLQ-C30 Reference Values*. Extraído el 1 Enero de 2009 del sitio Web:  
[http://groups.eortc.be/qol/downloads/reference\\_values\\_manual2008.pdf](http://groups.eortc.be/qol/downloads/reference_values_manual2008.pdf)
- Swayampakula, A.K., Alkhouri, N., Haut, M.W. y Abraham J. (2007). Cognitive impairment with significant brain parenchymal volume loss following standard adjuvant chemotherapy in a patient with breast cancer. *Clinical Advanced in Hematology & Oncology*, 5, 985-987.

- Tager, F.A., Mckinley, P.S., Schnabel, F.R., El-Tamer, M., Cheung, Y.K.K., Fang Y. et al. (2010). The cognitive effects of chemotherapy in post-menopausal breast cancer patients: a controlled longitudinal study. *Breast Cancer Research and Treatment*, 123, 25-34.
- Taillibert, S., Voillery, D. y Bernard-Marty, C. (2007). Chemobrain: is systemic chemotherapy neurotoxic? [Abstract]. *Current Opinion in Oncology*, 19, 623-627.
- Tangpong, J., Cole, M.P., Sultana, R., Estus, S., Vore, M., St. Clair, W. et al. (2007). Adriamycin-mediated nitration of manganese superoxide dismutase in the central nervous system: insight into the mechanism of chemobrain. *Journal of Neurochemistry*, 100, 191-201.
- Tannock, I.F., Ahles, T.A., Ganz, P.A. y van Dam F.S. (2004). Cognitive impairment associated with chemotherapy for cancer: Report of a Workshop. *Journal of Clinical Oncology*, 22, 2233-2239.
- Tchen, N., Juffs, H.G., Downie, F.P., Yi, Q.-L., Hu, H. y Chemerynsky, I. (2003): Cognitive function, fatigue, and menopausal symptoms in women receiving adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 21, 4175-4183.
- Tombaugh, T.N. (2004). Trail Making Test A and B: Normative data stratified by age and education. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 19, 203-214.
- Trujillo Mendoza, H. M. (1998). *Métodos de investigación en psicología: Bases Conceptuales*. Depósito legal: GR-242-98.
- Vademécum (2005). *Oxaliplatino*. Extraído el 4 de Marzo, 2010 del sitio Web: <http://iqb.es/cbasicas/farma/farma04/o013.htm>
- Vardy, J. (2008). Neurocognitive effects of chemotherapy in adults. *Australian Prescriber*, 31, 22-24.
- Vardy, J. (2009). Cognitive function in survivors of cancer. *American Society of Clinical Oncology Educational*, 1, 570-574.
- Vardy, J. y Dhillon, H. (2010). The fog hasn't lifted on "chemobrain" yet: ongoing uncertainty regarding the effects of chemotherapy and breast cancer on cognition. *Breast Cancer Research and Treatment*, 123, 35-37.
- Vardy, J., Dhillon, H., Xu, W., Dodd, A., Park, A., Rourke, S.B. et al. (2009). Cognitive function and fatigue in colorectal cancer (CRC) patients: baseline assessments prior to chemotherapy [Abstract]. *Journal of Clinical Oncology*, 27, No 15S (20 Supplement), 9557.
- Vardy, J., Rourke, S., Galica, J. Pond, G.R., Park, A., Zhand, H. et al. (2006). Cytokine levels in patients (pts) with localized colorectal cancer (CRC) after surgery and their relationship to fatigue and cognitive function [Abstract]. *Journal of Clinical Oncology*, 24 (18 Supplement): 3623.

- Vardy, J., Rourke, S., Pond, G.R., Galica, J. Park, A., Dhillon, H et al. (2007). Cognitive function and fatigue in cancer patients after chemotherapy: a longitudinal cohort study in patients with colorectal cancer (CRC) [Abstract]. *Journal of Clinical Oncology*, 25, N°18S (20 Supplement): 9099.
- Vardy, J., Rourke, S. y Tannock, I.F. (2007). Evaluation of cognitive function associated with chemotherapy: A review of published studies and recommendations for future research. *Journal of Clinical Oncology*, 25, 2455-2463.
- Vardy, J. y Tannock, I.F. (2007). Cognitive function after chemotherapy in adults with solid tumours. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 63, 183-202.
- Vardy, J., Wefel, J.S., Ahles, T., Tannock, I.F. y Schagen, S.B. (2008). Cancer and cancer-therapy related cognitive dysfunction: an international perspective from the Venice cognitive workshop. *Annals of Oncology*, 19, 623-629.
- Vardy, J., Wong, K., Yi, Q., Park, A., Maruff, P., Wagner, L. et al. (2006). Assessing cognitive function in cancer patients. *Support Care Cancer*, 14, 1111-1118.
- Vardy, J.L., Xu, W., Booth, C.M., Park, A., Dodd, A., Rourke, S. et al. (2008). Relation between perceived cognitive function and neuropsychological performance in survivors of breast and colorectal cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 26 (Supplement 15): 6016.
- Vázquez, J.M.M., Docobo F.D. y Charlo T.D. (2000). Estado actual del tratamiento quirúrgico del cáncer colorrectal. *Cirugía Española*, 68, 150-156.
- Vearncombe, K.J., Rolfe, M., Wright, M., Pachana, N.A., Andrew, B. y Beadle, G. (2009). Predictors of cognitive decline after chemotherapy in breast cancer patients. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 15, 951-962.
- Wagner, L.I., Sweet, J.J., Butt, Z., Beaumont, J., Havlin, K.A., Sabatino, T. et al. (2006). Trajectory of cognitive impairment during breast cancer treatment: a prospective analysis. *Journal of Clinical Oncology*, 24 (Supplement 20): 8500.
- Wahlin, T-B.R., Bäckman, L., Wahlin, A. y Winblad, B. (1996). Trail Making Test performance in a community-based sample of healthy very old adults: effects of age on completion time, but not on accuracy. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 22, 87-102.
- Wefel, J.S., Lenzi, R., Theriault, R., Buzdar, A.U., Cruickshank, S. y Meyers, C.A. (2004). 'Chemobrain' in breast carcinoma?: A prologue *Cancer*, 101, 466-475.
- Wefel, J.S., Lenzi, R., Theriault, R.L., Davis, R.N. y Meyers, C.A. (2004). The cognitive sequelae of standard-dose adjuvant chemotherapy in women with breast carcinoma. *Cancer*, 100, 2292-2299.
- Wefel, J.S. y Meyers, C.A. (2005). Cancer as a risk factor for dementia: A house built on shifting sand. *Journal of the National Cancer Institute*, 97, 788-789.

- Wefel, J.S., Saleeba, A.K., Buzdar, A.U. y Meyers, C.A. (2010). Acute and late onset cognitive dysfunction associated with chemotherapy in women with breast cancer. *Cancer, 116*, 3348-3356.
- Weiss, B. (2008). Chemobrain: A translational challenge for neurotoxicology. *Neurotoxicology, 29*, 891-898. Extraído el 12 de Agosto, 2010, del sitio Web: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2583256/pdf/nihms72902.pdf>
- Wieneke, M.H. y Dienst, E.R. (1995). Neuropsychological assessment of cognitive functioning following chemotherapy for breast cancer [Abstract]. *Psycho-Oncology, 4*, 61-62.
- Winocur, G., Vardy, J., Binns, M.A., Kerr, L. y Tannock I. (2006). The effects of the anti-cancer drugs, methotrexate and 5-fluorouracil, on cognitive function in mice [Abstract]. *Pharmacological Biochemical Behaviour, 85*, 65-75.
- Wolf, F.M. (1986). *Meta-analysis: Quantitative Methods for Research Synthesis*. Beverly Hills, CA: Sage.
- Yoshikawa, E., Matsuoka, Y., Inagaki, M., Nakano, T., Akechi, T., Kobayakawa, M. et al. (2005). No adverse effects of adjuvant chemotherapy on hippocampal volume in Japanese breast cancer survivors. *Breast Cancer Research and Treatment, 92*, 81-84.
- Zigmond, A. S. y Snaith, R. P. (1983). The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatrica Scandinavica, 67*, 361-370.
- Zysset, S., Schroeter, M.L., Neumann, J. y von Cramon, D.Y. (2007). Stroop interference, homodynamic response and aging: An event-related fMRI study. *Neurobiology of Aging, 28*, 937-046.