

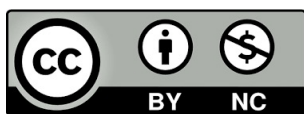
Patricia Iranzo Gómez

Factores de riesgo de deterioro  
cognitivo asociado a cáncer en  
pacientes con carcinoma de mama  
y colon que reciben tratamiento  
con quimioterapia

Director/es

Menao Guillén, Sebastián  
Andrés Conejero, Raquel

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



Universidad de Zaragoza  
Servicio de Publicaciones

ISSN 2254-7606



**Universidad**  
Zaragoza

Tesis Doctoral

FACTORES DE RIESGO DE DETERIORO  
COGNITIVO ASOCIADO A CÁNCER EN  
PACIENTES CON CARCINOMA DE MAMA Y  
COLON QUE RECIBEN TRATAMIENTO CON  
QUIMIOTERAPIA

Autor

Patricia Iranzo Gómez

Director/es

Menao Guillén, Sebastián  
Andrés Conejero, Raquiel

**UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA**  
**Escuela de Doctorado**

Programa de Doctorado en Medicina

2024





**Universidad**  
Zaragoza

## Tesis Doctoral

FACTORES DE RIESGO DE DETERIORO COGNITIVO  
ASOCIADO A CÁNCER EN PACIENTES CON  
CARCINOMA DE MAMA Y COLON QUE RECIBEN  
TRATAMIENTO CON QUIMIOTERAPIA

Autora

Patricia Iranzo Gómez

Directores

Raquel Andrés Conejero

Sebastián Menao Guillén

Facultad de Medicina de Zaragoza

2023



A mi familia

## **Agradecimientos**

En primer lugar, agradecer profundamente a los directores de mi tesis, la Dra. Andrés y el Dr. Menao, su disponibilidad y ayuda a lo largo de todo el proyecto. Gracias por la paciencia y por mantener la confianza.

A los pacientes y sus familias, por su disponibilidad y por habernos entregado parte de su tiempo de manera desinteresada, en un momento especialmente complicado para ellos. Aprendimos mucho de las tardes en su compañía.

Al servicio de Oncología Médica del Hospital Clínico Lozano Blesa. En especial a la Dra. Isla porque con su capacidad de trabajo y organización ha sido el mejor referente posible en el inicio de mi carrera profesional. También a todo el resto de adjuntos por su ayuda y orientación desde el comienzo del trabajo.

Y a todos los residentes que me acompañaron en los 5 años. A Mara, Alexia, Elisa y Alberto por crear un ambiente estupendo de trabajo y permitirme darme cuenta de la importancia de lo personal.

A los compañeros de Psicología del hospital Clínico Lozano Blesa porque nos orientaron desde el primer momento y nos han ayudado en cada paso durante todos estos años.

A mi madre, por haberme protegido y apoyado. Porque me ha ensañado la importancia del cuidado. A mi hermana, simplemente porque es una gran suerte tenerla.

A la familia Gómez, a Carmen y a Fernando por estar SIEMPRE ahí. A Quique, que ha contribuido a mi "esencia Irazo" desde pequeña.

A todas mis amigas; a pAMI por crear un vínculo tan difícil de romper y a Ana, Andrés, Marta y Clara, que lo hacen todo fácil. A Carmen, Bea y Mariana porque no hay nada más reparador que unas horas con ellas.

A Ana, por supuesto. Por lanzar la idea y permitirme unirme a ella. Podemos decir que esto ha sido una prueba de fuego. Pero no solo en este momento; millones de gracias por el apoyo increíble y constante y, sobre todo, por poder recordar a diario la importancia de la amistad.

Y, a mi padre; a pesar de que lo académico nunca fue lo más importante para él, seguro que le habría hecho una ilusión tremenda este nuevo paso.



## Abreviaturas

**ADN:** Ácido Desoxirribonucleico

**ANKK1:** Ankyrin repeat and Kinase domain containing 1

**APOE:** Apolipoproteína E

**BDNF:** Factor neurotrófico derivado del cerebro

**CeGen:** Centro Nacional de Genotipado

**CEICA:** Comité de ética de Investigación Clínica de Aragón

**COMT:** Catecol O-metiltransferasa

**CRCI:** *Cancer and Chemotherapy-Related Cognitive Impairment*

**D-01:** Diferencia de puntuación M0-M1

**D-12:** Diferencia de puntuación M1-M2

**DRD2:** Receptor de dopamina D2

**DT:** Desviación típica

**ECOG:** Escala de estado funcional *Eastern Cooperative Oncology Group*

**FAST:** Fluencia verbal semántica y subtest Fluencia Verbal Fonética

**HT:** Tratamiento hormonal

**IC:** Intervalo de confianza

**IC-I:** Límite inferior del intervalo de confianza

**IC-S:** Límite superior del intervalo de confianza

**ICCTF:** *The International Cognition and Cancer Task Force*

**IL:** Interleuquina

**IPA:** Índice Paquetes-Año

**LEPR:** Receptor de leptina

**M0:** Momento de evaluación basal

**M1:** Momento de evaluación post-quimioterapia

**M2:** Momento de evaluación de seguimiento a largo plazo

**MMSE:** *Mini-Mental State Examination*

**NCAM1:** Molécula de adhesión celular neural 1

**QT:** Quimioterapia

**RAVLT:** Test De Aprendizaje Auditivo-Verbal De Rey

**RIC:** Rango intercuartílico

**RT:** Radioterapia

**RTHC:** Radioterapia holocraneal

**SNC:** Sistema Nervioso Central

**SNPs:** Polimorfismos genéticos de un Solo Nucleótido

**TMT:** Trail making test

**TNF:** Factor de necrosis tumoral

**TOP:** Topoisomerasa

**WAIS-IV:** Escala de inteligencia de Wechsler para adultos-IV

**WMS-III:** Escala de memoria de Wechsler para adultos-III

# ÍNDICE

<b>1</b>	<b>INTRODUCCIÓN</b>	<b>9</b>
<b>1.1</b>	<b>DETERIORO COGNITIVO</b>	<b>10</b>
1.1.1	Definición de deterioro cognitivo	10
1.1.2	Etiología del deterioro cognitivo en la población global	10
1.1.3	Mecanismos implicados en el deterioro cognitivo	11
1.1.4	Evaluación del deterioro cognitivo	11
<b>1.2</b>	<b>DETERIORO COGNITIVO ASOCIADO A CÁNCER: <i>Cancer and Chemotherapy-Related Cognitive Impairment (CRCI)</i></b>	<b>12</b>
1.2.1	Deterioro cognitivo: factores relacionados con la neoplasia	14
1.2.1.1	Tumores en Sistema Nervioso Central (SNC)	14
1.2.1.2	Tumores fuera del SNC	14
1.2.2	Deterioro cognitivo: factores relacionados con el tipo de tratamiento antineoplásico recibido	15
1.2.2.1	Deterioro cognitivo inducido por quimioterapia	15
1.2.2.2	Deterioro cognitivo asociado a otros tratamientos antineoplásicos	16
1.2.3	Evaluación del deterioro cognitivo en pacientes con cáncer	17
1.2.4	Evolución temporal de deterioro inducido por quimioterapia: deterioro inmediato y deterioro a largo plazo	18
<b>1.3</b>	<b>MECANISMOS IDENTIFICADOS EN EL DETERIORO COGNITIVO INDUCIDO POR QUIMIOTERAPIA</b>	<b>19</b>
1.3.1	Toxicidad directa sobre células de sistema nervioso	19
1.3.2	Neuroinflamación mediada por citoquinas	20
1.3.3	Estrés oxidativo y daño del ADN	20
1.3.4	Alteraciones en niveles hormonales	21
<b>1.4</b>	<b>FACTORES DE RIESGO DE CRCI</b>	<b>21</b>
1.4.1	Factores socio-demográficos	22
1.4.2	Factores médicos y psicológicos	23
1.4.3	Factores genéticos: Polimorfismos genéticos de un Solo Nucleótido (SNPs)	24
1.4.3.1	Polimorfismo de gen Apolipoproteína E (APOE)	25
1.4.3.2	Polimorfismo de gen de receptor de leptina ( <i>LEPR</i> )	27
1.4.3.3	Polimorfismo de gen factor neurotrófico derivado del cerebro ( <i>BDNF</i> )	28
1.4.3.4	Polimorfismo de gen Ankyrin repeat and Kinase domain containing 1 ( <i>ANKK1</i> )	30
1.4.3.5	Polimorfismo de gen Interleuquina 6 ( <i>IL-6</i> )	31
1.4.3.6	Polimorfismo de gen de Factor de Necrosis Tumoral $\alpha$ ( <i>TNF<math>\alpha</math></i> )	32
1.4.3.7	Polimorfismo de gen Topoisomerasa II $\alpha$ ( <i>TOP2A</i> )	33
<b>2</b>	<b>HIPÓTESIS DEL ESTUDIO Y OBJETIVOS</b>	<b>36</b>
<b>2.1</b>	<b>HIPÓTESIS</b>	<b>37</b>
<b>2.2</b>	<b>OBJETIVOS</b>	<b>37</b>
2.2.1	Objetivos principales	37
2.2.2	Objetivos secundarios	37
<b>3</b>	<b>MATERIAL Y MÉTODOS</b>	<b>38</b>
<b>3.1</b>	<b>POBLACIÓN DEL ESTUDIO</b>	<b>39</b>
<b>3.2</b>	<b>CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN</b>	<b>39</b>
<b>3.3</b>	<b>EVALUACIÓN NEUROPSICOLÓGICA</b>	<b>40</b>
3.3.1	Realización de los test	40
3.3.2	Test cognitivos utilizados	40
3.3.3	Criterios para valoración de nivel cognitivo	45
<b>3.4</b>	<b>ANÁLISIS DE SNPs</b>	<b>45</b>

3.4.1	Obtención de ácidos nucleicos .....	45
3.4.2	ADN y genotipado de las muestras .....	46
<b>3.5</b>	<b>ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....</b>	<b>46</b>
3.5.1	Variables recogidas para cada paciente .....	46
3.5.2	Procedimientos del análisis estadístico .....	47
<b>3.6</b>	<b>CONSIDERACIONES ÉTICAS.....</b>	<b>48</b>
<b>4</b>	<b>RESULTADOS.....</b>	<b>49</b>
<b>4.1</b>	<b>DATOS SOCIODEMOGRÁFICOS Y CLÍNICOS DE LA MUESTRA .....</b>	<b>50</b>
4.1.1	Datos sociodemográficos.....	50
4.1.2	Características de la neoplasia y del tratamiento oncoespecífico. ....	52
<b>4.2</b>	<b>ANÁLISIS DE POLIMORFISMOS .....</b>	<b>52</b>
<b>4.3</b>	<b>EVALUACIÓN NEUROCOGNITIVA.....</b>	<b>53</b>
<b>4.4</b>	<b>EVALUACIÓN NEUROCOGNITIVA Y ESTUDIO DE LA RELACIÓN CON LOS DIFERENTES FACTORES .....</b>	<b>54</b>
4.4.1	Edad .....	56
4.4.1.1	Análisis de relación entre edad y puntuaciones. ....	56
4.4.2	Sexo.....	58
4.4.2.1	Análisis de relación entre sexo y puntuaciones. ....	58
4.4.3	Nivel de estudios.....	60
4.4.3.1	Análisis de relación entre nivel de estudios y puntuaciones. ....	60
4.4.4	Estado civil .....	61
4.4.4.1	Análisis de relación entre estado civil y puntuaciones. ....	61
4.4.5	Comorbilidades .....	63
4.4.5.1	Análisis de relación entre presencia de comorbilidades y puntuaciones. ....	63
4.4.6	Hipertensión arterial.....	65
4.4.6.1	Análisis de relación entre HTA y puntuaciones.....	65
4.4.7	Situación funcional/ sintomática (ECOG).....	67
4.4.7.1	Análisis de relación entre situación funcional/sintomática y puntuaciones. ....	67
4.4.8	Tabaco y Alcohol .....	68
4.4.8.1	Análisis de relación entre tóxicos y puntuaciones. ....	68
4.4.9	Apoyo social percibido.....	70
4.4.9.1	Análisis de relación entre apoyo social percibido y puntuaciones. ....	70
4.4.10	Tratamiento oncológico específico .....	72
4.4.10.1	Análisis de relación entre tipo de tratamiento oncoespecífico y puntuaciones. ....	72
4.4.11	Polimorfismos .....	76
4.4.11.1	Análisis de relación entre SNPs y puntuaciones. ....	76
<b>4.5</b>	<b>EVOLUCIÓN TEMOPRAL NEUROCOGNITIVA.....</b>	<b>83</b>
4.5.1	Diferencias entre los 3 momentos evaluados .....	83
4.5.2	Diferencias entre los periodos .....	87
<b>4.6</b>	<b>CORRELACIÓN ENTRE FACTORES ESTUDIADOS Y EVOLUCIÓN NEUROCOGNITIVA 88</b>	
4.6.1	Creación de variables .....	88
4.6.2	Distribución por test .....	90
4.6.3	Relación entre evolución del rendimiento cognitivo y factores estudiados .....	92
4.6.3.1	Edad.....	92
4.6.3.2	Nivel de estudios, comorbilidades, Nº de comorbilidades e HTA.....	93
4.6.3.3	Nº de fármacos de tratamiento concomitante .....	95
4.6.3.4	Situación funcional/sintomática .....	96
4.6.3.5	Tóxicos (Alcohol y Tabaco) .....	96
4.6.3.6	Tratamiento oncológico específico .....	97
4.6.3.7	Relación entre rendimiento cognitivo y polimorfismos genéticos. ....	98
4.6.3.8	Otros factores.....	100

4.7	ANÁLISIS MULTIVARIANTE .....	101
5	DISCUSIÓN .....	103
6	CONCLUSIONES .....	114
7	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	117
8	ANEXO .....	130
8.1	VARIANTES DE SNPs EN CADA SUJETO.....	131
8.2	CLÚSTERES DE LOS POLIMORFISMOS ESTUDIADOS EN CEGEN.....	132
8.3	EVALUACIÓN NEUROCOGNITIVA Y ESTUDIO DE LA RELACIÓN CON LOS DIFERENTES FACTORES .....	135
8.4	RELACIÓN ENTRE EVOLUCIÓN DEL RENDIMIENTO COGNITIVO Y FACTORES ESTUDIADOS .....	158
8.5	CONSENTIMIENTO INFORMADO Y HOJA INFORMATIVA PARA PACIENTES.....	180
8.6	HOJA DE RECOGIDA DE DATOS.....	185

# 1 INTRODUCCIÓN

### 1.1 DETERIORO COGNITIVO

#### 1.1.1 Definición de deterioro cognitivo

A lo largo del tiempo se han utilizado diferentes criterios para definir el deterioro cognitivo resultando difícil encontrar una definición universal.

En todas las propuestas recogidas, el término se utiliza para referirse a personas sin criterios diagnósticos de demencia pero con déficits cognitivos medidos con diferentes herramientas (1).

Por tanto, puede definirse deterioro cognitivo como la entidad clínica en la que se observa una alteración parcial o total de las funciones intelectuales. El grado de alteración puede incluir desde un deterioro leve hasta una demencia severa. Además, puede acompañar a otros problemas de salud como depresión, alteraciones del estado de ánimo, enfermedades neoplásicas, metabólicas y cardiovasculares (2).

En 2003, un grupo de trabajo internacional propone los siguientes criterios para el diagnóstico de deterioro cognitivo leve: (i) la persona no presenta capacidad cognitiva normal ni cumple criterios de demencia; (ii) existe evidencia de deterioro cognitivo valorado mediante evaluaciones objetivas a lo largo del tiempo y/o apreciación subjetiva de deterioro por parte de la propia persona y/o un informante junto con evidencias objetivas de déficit cognitivo; y (iii) las actividades de la vida diaria se encuentran preservadas y las funciones instrumentales complejas se encuentran intactas o mínimamente afectadas (1).

#### 1.1.2 Etiología del deterioro cognitivo en la población global

En la población general, las enfermedades neurodegenerativas constituyen la primera causa de demencia. Otras etiologías menos frecuentes incluyen la demencia relacionada con el alcohol, encefalopatía por traumatismo, hidrocefalia u otras afectaciones del sistema nervioso central (3). Sin embargo, son numerosos los factores que pueden exacerbar o desencadenar déficits cognitivos. Comorbilidades como la insuficiencia renal crónica, la diabetes mellitus o la insuficiencia cardiaca han sido ampliamente estudiadas como factores implicados en la aparición o desarrollo de deterioro cognitivo.

Hay que tener presente que todos estos factores identificados como patológicos, interactúan con los procesos de envejecimiento fisiológico que originan cambios cognitivos asociados a la edad.

### 1.1.3 Mecanismos implicados en el deterioro cognitivo

La etiología del deterioro cognitivo es multifactorial; la comprensión de los mecanismos que conducen a su aparición continúa siendo un reto.

El proceso que conduce a la aparición de deterioro cognitivo implica una interacción estrecha entre factores inherentes al individuo y otros dependientes del entorno.

Los factores de riesgo más estudiados suelen estar directamente relacionados con la etiopatogenia de diferentes enfermedades por lo que pueden utilizarse para identificar a aquellos individuos con mayor riesgo de presentar deterioro cognitivo ante diferentes estímulos. Sin embargo, la mayoría de estos elementos no tienen la suficiente sensibilidad ni especificidad para ser utilizados como marcadores diagnósticos y/o pronósticos (4).

Los principales factores de riesgo identificados hasta el momento son: edad, nivel educativo, raza, hipertensión arterial, isquemia cardiaca, lesiones en sustancia blanca cerebral, diagnóstico de depresión y alelo E4 de Apolipoproteína (APOE). La interacción de todos ellos condiciona la aparición de déficits cognitivos.

También se ha incrementado de manera importante el conocimiento acerca de la relación entre inflamación y estrés oxidativo así como sobre su repercusión en la fisiopatología del deterioro cognitivo (Fig. 1) (5).

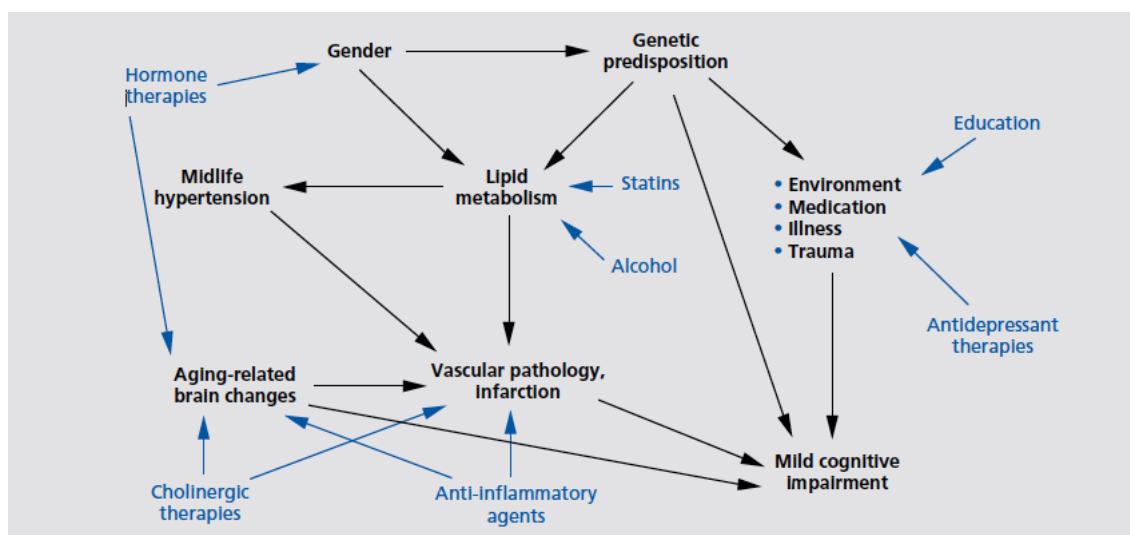


Figura 1. Propuesta de relación entre factores etiológicos (en negro) y posibles tratamientos e intervenciones (en azul) (5).

### 1.1.4 Evaluación del deterioro cognitivo

La capacidad cognitiva puede ser medida, analizada e interpretada mediante diferentes escalas y test.

La evaluación neuropsicológica es un pilar fundamental en el diagnóstico, evaluación y tratamiento de los pacientes con alteraciones neurológicas, principalmente en el deterioro cognitivo.

Como primera valoración, se recomienda realizar un despistaje con herramientas breves y sencillas como Mini-Mental State Examination (MMSE) o el Test de 7 Minutos (6).

Cuando se desconoce el dominio afectado, seleccionar las mejores herramientas de análisis supone un reto en el diagnóstico, la planificación de las intervenciones y el control evolutivo de los pacientes (7).

Por tanto, antes de seleccionar los test a utilizar, hay que tener en cuenta: (i) el objetivo de la evaluación, (ii) la fiabilidad y validez del test utilizado y (iii) la sensibilidad y especificidad del mismo.

Desde el punto de vista clínico, el resultado de los test neuropsicológicos debe complementarse con el juicio clínico y valorarse de manera global junto con el resto de procedimientos diagnósticos y herramientas de evaluación (1).

La complejidad de la ejecución, la necesidad de evaluaciones seriadas y prolongadas y el alto coste económico son algunos de los factores que limitan la realización de estudios epidemiológicos longitudinales que evalúen de manera global la incidencia del deterioro y el papel de los diferentes factores implicados (genéticos, biológicos, demográficos y ambientales) tanto en su origen como en su desarrollo.

## 1.2 DETERIORO COGNITIVO ASOCIADO A CÁNCER: *Cancer and Chemotherapy-Related Cognitive Impairment (CRCI)*

La supervivencia global de los pacientes con tumores sólidos está aumentando de manera progresiva en los últimos años como consecuencia de las mejoras en diagnóstico y de los nuevos tratamientos disponibles.

El número absoluto de cánceres diagnosticados en España ha aumentado a causa del incremento poblacional, el envejecimiento de la población (la edad es un factor de riesgo fundamental en el desarrollo del cáncer y de deterioro cognitivo), la exposición a factores de riesgo (tabaco, alcohol, contaminación, obesidad, sedentarismo) y, en algunos tipos de cáncer, el aumento de la detección precoz (8).

De manera paralela, en los pacientes con neoplasias se describen alteraciones neurocognitivas cada vez con mayor frecuencia (9).

Las primeras referencias al deterioro cognitivo asociado con las neoplasias o el tratamiento oncológico se recogen en torno a 1980 pero no es hasta 1990 cuando se



## INTRODUCCIÓN

ponen en marcha estudios para evaluar y registrar, de manera objetiva, el impacto del proceso oncológico sobre la función cognitiva (10).

El deterioro cognitivo relacionado con el cáncer afecta a diversos dominios entre los que se incluyen la memoria, la atención, las funciones ejecutivas y la velocidad de procesamiento (11).

Estos cambios no aparecen de manera homogénea en todos los pacientes. La incidencia, secuencia temporal y dominios afectados son diferentes entre los individuos por lo que la intensidad y duración del deterioro puede variar en función de los subgrupos estudiados (12).

Este deterioro tiene un impacto sobre la actividad diaria de los pacientes, disminuyendo su autoconfianza y su capacidad de trabajo (13,14).

El cáncer en sí mismo puede causar deterioro cognitivo con alrededor del 30% de los pacientes presentando problemas cognitivos antes de iniciar cualquier terapia (15).

Además, la disminución de las capacidades cognitivas también se ha reportado tras el tratamiento de quimioterapia (QT) adyuvante en estudios que evaluaban el funcionamiento cognitivo, principalmente en pacientes con cáncer de mama y colon (16).

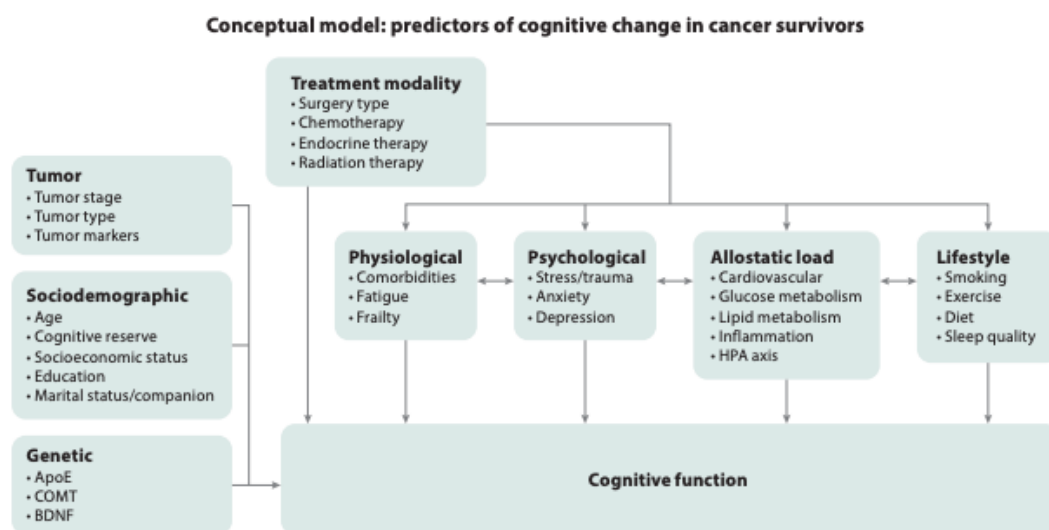
La propia neoplasia y la quimioterapia no son los únicos elementos que pueden favorecer el desarrollo de déficit cognitivo (Tabla 1).

Tabla 1. Factores asociados con impacto sobre funciones cognitivas en pacientes con cáncer.

FACTORES DEL PACIENTE	FACTORES DE LA NEOPLASIA	FACTORES DEL TRATAMIENTO
Sistema Inmune	Tipo de neoplasia	Tipo tratamiento
Factores genéticos	Localización del tumor	Duración
Estado mental basal	Estadio del tumor	Dosis
Estatus nutricional	Alteraciones secundarias	

También la cirugía, la anestesia, el tratamiento hormonal, la menopausia, la ansiedad, la depresión, la astenia, otras medicaciones concomitantes, comorbilidades, los fenómenos paraneoplásicos o la predisposición genética han demostrado tener un papel en la incidencia y evolución del deterioro (17).

En la figura 2 se muestra de manera esquemática los diferentes factores que juegan un papel en la aparición del deterioro cognitivo asociado al cáncer (18).



**Figure 1**

Cancer treatment can have a direct effect on cognition and can interact with various risk factors. The factors on the left side of the figure represent predisposing risk factors, whereas the remaining factors (physiological, psychological, allostatic load, and lifestyle) are both predisposing factors and factors that can be modified by treatment.

Figura 2. Factores predisponentes de deterioro cognitivo relacionado con el cáncer (18).

## 1.2.1 Deterioro cognitivo: factores relacionados con la neoplasia

### 1.2.1.1 Tumores en Sistema Nervioso Central (SNC)

A nivel del SNC se pueden desarrollar tanto tumores primarios como metástasis. Los tumores primarios de SNC se asocian con importante morbilidad, incluyendo deterioro cognitivo mediado tanto por la propia enfermedad como por los tratamientos aplicados (19,20).

Los efectos neurocognitivos directos de la enfermedad dependen del tamaño y la localización de la lesión, de la histología y de la reserva funcional previa. Los pacientes con tumores más agresivos presentan mayor nivel de deterioro (21).

Una revisión sistemática de varios estudios de pacientes con gliomas de bajo grado, registra una prevalencia de deterioro cognitivo que varía entre el 19 y el 83% (22). Este amplio margen se justifica por las diferencias entre estudios en cuanto a las características del glioma, el momento de la evaluación y los límites establecidos para considerar el deterioro.

### 1.2.1.2 Tumores fuera del SNC

Varios estudios, llevados a cabo fundamentalmente en pacientes con cáncer de mama y cáncer colorrectal, identifican una incidencia de CRCI de hasta el 43% en pacientes con estadios I-III antes de recibir tratamiento con cirugía o quimioterapia (23,24). También se ha identificado deterioro de funciones cognitivas antes del inicio de

tratamiento en estudios con pacientes afectos de tumores testiculares, tumores de cabeza y cuello y neoplasias hematológicas (25–27).

### **1.2.2 Deterioro cognitivo: factores relacionados con el tipo de tratamiento antineoplásico recibido**

#### **1.2.2.1 Deterioro cognitivo inducido por quimioterapia**

El tratamiento antineoplásico y, más concretamente, la quimioterapia se ha establecido como uno de los principales responsables del déficit cognitivo en pacientes con tumores sólidos. Se han acuñado términos como “chemobrain” o “chemofog” para referirse a estas alteraciones.

Se desconoce su incidencia real pero se estima que hasta el 75% de los pacientes que reciben quimioterapia registran algún tipo de empeoramiento en funciones cognitivas durante dicho tratamiento (28). Varios meta-análisis han demostrado la asociación entre quimioterapia y deterioro cognitivo (29,30).

El deterioro cognitivo inducido por quimioterapia es multifactorial. Se han propuesto un gran número de vías y reacciones inflamatorias como posibles responsables de la aparición, progresión y mantenimiento de las limitaciones neurocognitivas.

La quimioterapia interfiere con los procesos de división celular lo que puede originar aumentos en los niveles de citoquinas tanto durante como después de su administración, conduciendo a la neurotoxicidad de intensidad y características diferentes en función del fármaco administrado (31).

Los pacientes de mayor edad se consideran de especial riesgo ya que las agresiones originadas por el tratamiento quimioterápico sobre el sistema nervioso comparten mecanismos biológicos con los procesos neurodegenerativos (32).

Los porcentajes reportados de frecuencia de deterioro cognitivo presentan una alta variabilidad que se explica fundamentalmente por cuatro factores: (i) la población evaluada, (ii) las herramientas diagnósticas y test utilizados para realizar la evaluación, (iii) la diferente metodología empleada en los estudios y (iv) los criterios utilizados para definir el deterioro cognitivo.

También la intensidad del déficit cognitivo varía entre los diferentes estudios. Se ha correlacionado el grado de deterioro cognitivo con las dosis de quimioterapia recibida, presentando mayor impacto aquellos pacientes que reciben quimioterapia de altas dosis (33).

Otro aspecto importante que puede repercutir sobre las tasas reportadas, son las posibles diferencias entre lo percibido por el paciente y lo valorado de manera objetiva

mediante test. Se ha observado una estrecha relación entre la percepción del deterioro cognitivo y la presencia de ansiedad, depresión, astenia y peor calidad de vida (34) lo que pone de manifiesto la posible influencia del estrés psicológico sobre la memoria y la capacidad de concentración (35).

### **1.2.2.2 Deterioro cognitivo asociado a otros tratamientos antineoplásicos**

#### **Tratamiento hormonal (HT)**

El tratamiento hormonal es ampliamente utilizado como estrategia terapéutica en pacientes con cáncer de mama o cáncer de próstata.

Los estrógenos son fundamentales en la neuroprotección y neuroplasticidad.

En pacientes con cáncer de mama tratadas con tamoxifeno, dos estudios han demostrado que, tras 1 año de tratamiento, las pacientes obtienen peores resultados en velocidad de procesamiento, memoria verbal y funciones ejecutivas si se comparan con controles sanos (36,37).

Un meta análisis de pacientes que reciben tratamiento hormonal para cáncer de próstata reporta peor función visomotriz en pacientes con deprivación androgénica en comparación con la evaluación previa a dicho tratamiento y también comparados con controles sanos (38).

El empleo de la hormonoterapia como tratamiento combinado secuencial con quimioterapia produce mayor deterioro, fundamentalmente en alteración de memoria de trabajo, que si se administra quimioterapia u hormonoterapia como tratamiento único (39). Sin embargo, sus efectos a largo plazo continúan en investigación ya que no se han identificado diferencias a lo largo de 6 años entre mujeres con cáncer de mama precoz con tratamiento hormonal frente a las que no reciben terapia endocrina (40).

#### **Radioterapia (RT)**

Los problemas cognitivos constituyen uno de los principales efectos secundarios del tratamiento con radioterapia sobre el SNC, empleado como tratamiento de los tumores primarios de SNC pero también de las metástasis cerebrales de otros tumores primarios. Los pacientes tratados con radioterapia holocraneal (RTHC) presentan déficits en velocidad de procesamiento, atención, memoria verbal, función ejecutiva y destreza motora (41).

Los factores de riesgo asociados al deterioro por radioterapia son la edad, dosis superiores a 2 Gy por fracción, dosis totales elevadas, esquemas de hiperfraccionamiento, antecedentes de eventos cerebrovasculares, tratamiento con quimioterapia concomitante o posterior y amplio volumen cerebral irradiado (42).

Los mecanismos fisiológicos por los que se produce, no están completamente establecidos pero se considera que ocurre fundamentalmente por la activación del sistema inmune, por cambios en la barrera hemato-encefálica y por alteración de microambiente (17).

A largo plazo, los efectos pueden aparecer o persistir hasta años después de la radioterapia y pueden incluir pérdidas severas e irreversibles de memoria (43).

### **1.2.3 Evaluación del deterioro cognitivo en pacientes con cáncer**

La evaluación de la capacidad cognitiva en los pacientes con cáncer puede contribuir a identificar las alteraciones en una fase temprana, a valorar el impacto sobre la calidad de vida y, como consecuencia, puede orientar en las estrategias de prevención y manejo del déficit.

En el plan de evaluación neurocognitiva se recomienda incluir una evaluación basal previa al inicio del tratamiento y posteriormente realizar evaluaciones seriadas para poder identificar los cambios a lo largo del tiempo y comprobar la persistencia o reversibilidad de los mismos.

Las herramientas empleadas se deben focalizar en la evaluación de red cortico-subcortical, incluyendo memoria y aprendizaje, así como función ejecutiva, velocidad de procesamiento y coordinación (43) ya que se trata de las áreas más afectadas por las agresiones externas.

En este momento no existe una batería de test estandarizada para la evaluación de los pacientes con neoplasias. Esta falta de unificación da lugar a una heterogeneidad en los datos que conduce a problemas de interpretación de resultados y de aplicabilidad de los mismos.

The International Cognition and Cancer Task Force (ICCTF) fue creado en 2006 con el objetivo de: (i) unificar los criterios para definir el deterioro cognitivo y los cambios cognitivos y (ii) realizar recomendaciones sobre los test de evaluación más adecuados para utilizar en la población de pacientes con tumores primarios fuera del SNC (Tabla 2) (44).

Tabla 2. Recomendaciones de ICCTF sobre los dominios a evaluar y las herramientas de evaluación recomendadas (43).

CORE ASSESSMENT			
Recommended Cognitive Domain	Recommended Cognitive Assessment Measures	Specific Cognitive Skills Evaluated	Similar Cognitive Assessment Measures
Learning and memory	Hopkins Verbal Learning Test–Revised (HVLT-R)	Verbal learning and memory assessed by list learning, immediate recall, delayed recall, and recognition	California Verbal Learning Test – II (CVLT-II), Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVT), Brief Visuospatial Memory–Revised (BVRT-R, Visual Learning and Memory)
Executive function	Trail Making Test	Multiple cognitive skills involved in performing task, including attention, working memory, information processing speed, and mental flexibility	Delis–Kaplan Executive Function Scale (D-KEFS) Trail Making
	Controlled Oral Word Association (COWA) (also known as FAS Test)	Spontaneous generation of words	Delis–Kaplan Executive Function Scale (D-KEFS) Verbal Fluency
Processing speed	Trail Making Test	Multiple cognitive skills involved in performing task, including attention, working memory, information processing speed, and mental flexibility	Delis–Kaplan Executive Function Scale (D-KEFS) Trail Making, Wechsler Adult Intelligence Scale–IV (WAIS–IV) Coding, Symbol Digit Modalities Test (SDMT)
SUPPLEMENTAL ASSESSMENT			
Recommended Cognitive Domain	Recommended Cognitive Assessment Measures	Specific Cognitive Skills Evaluated	
Working memory	Auditory Consonant Trigrams (ACT)	Short term or working memory task requiring on-line maintenance of information while performing an interference task during a delay	
	Paced Auditory Serial Attention Test (PASAT)	Serial attention task assessing working memory, divided attention, and information processing speed	
	Brief Test of Attention (BTA)	Auditory divided attention	
	Wechsler Adult Intelligence Scale –IV (WAIS–IV) Letter Number Sequencing	Working memory, attention, and mental control	

### 1.2.4 Evolución temporal de deterioro inducido por quimioterapia: deterioro inmediato y deterioro a largo plazo

Entre los supervivientes de cáncer se ha reportado la existencia de déficits cognitivos no solo durante el tiempo que reciben tratamiento sino también a medio y largo plazo. En los últimos años los estudios longitudinales han permitido conocer mejor la evolución de las funciones cognitivas en los diferentes momentos de la enfermedad.

Janelins et al. describen que hasta el 30% de los pacientes con cáncer presentan deterioro antes de recibir tratamiento (45). Hasta un 20-30% de los pacientes con cáncer de mama obtienen, antes del inicio de la quimioterapia, peores resultados en test neurocognitivos que los esperados de acuerdo a su edad y nivel educativo (23).

Este déficit basal no parece estar asociado con la presencia de ansiedad o depresión ni con la realización de intervenciones quirúrgicas previas como tratamiento de la neoplasia (32), sino con factores individuales y alteraciones fisiológicas propias de la neoplasia como fenómenos inflamatorios o alteraciones en los mecanismos de reparación de Ácido Desoxirribonucleico (ADN) (46).

Además, el porcentaje de pacientes con deterioro en algún dominio cognitivo aumenta hasta el 75% durante el tratamiento.

En cuanto a la recuperación posterior, no existe un consenso claro. El 35% de ellos continuarán presentando alteraciones en los meses o años posteriores al fin de la quimioterapia (45). Estos datos confirman la necesidad de incluir un seguimiento a largo plazo. Una serie que incluyó 196 pacientes con cáncer de mama tratadas con quimioterapia hace más de 20 años registró que presentaban peores resultados en memoria verbal, velocidad de procesamiento, función ejecutiva y velocidad psicomotora que la población control (47). Esto apoya la idea de la persistencia del déficit. Sin embargo, otros estudios identifican mejoría con alrededor del 50% de los pacientes presentando mejoría en la evaluación 6 meses o 12 meses después de haber completado el tratamiento (39,48).

En las evaluaciones que incluyen deterioro autopercebido, el 45.2% de los pacientes aquejan déficit cognitivo tras quimioterapia frente al 10.4% de pacientes sanos con la misma edad. Esa diferencia persiste a los 6 meses de finalizar el tratamiento con 36.5% de los pacientes en brazo de tratamiento frente a 13.6% en el de los sanos (15).

No obstante, conviene tener presente que muchas de las herramientas de evaluación disponibles no están diseñadas para realizar evaluaciones repetidas por lo que su empleo en estudios longitudinales debe realizarse con precaución y asociado a las recomendaciones en la interpretación de resultados.

### 1.3 MECANISMOS IDENTIFICADOS EN EL DETERIORO COGNITIVO INDUCIDO POR QUIMIOTERAPIA

El origen del deterioro cognitivo inducido por quimioterapia es un proceso complejo y multifactorial.

En modelos animales se han identificado diversos factores de daño directo: inhibición de la neurogénesis en hipocampo, daño oxidativo, daño sobre la sustancia blanca, disminución de la actividad en eje hipotálamo-hipófisis y descenso en vascularización (49).

Mediado por quimioterapia, se produce daño mediante neurotoxicidad directa pero también como consecuencia de los cambios hormonales inducidos por la QT (46).

#### 1.3.1 Toxicidad directa sobre células de sistema nervioso

El daño neuronal inducido por el tratamiento se produce fundamentalmente a través de tres vías: el daño neuronal directo, las alteraciones microvasculares y la alteración en los niveles de neurotransmisores. Se ha demostrado que, en pacientes tratados con cisplatino, se produce una alteración de las redes estructurales cerebrales identificada mediante tomografía computarizada (50) mientras que la administración de taxanos,

conduce a pérdida de sustancia blanca y gris a nivel de lóbulos frontales e hipocampo (51).

### 1.3.2 Neuroinflamación mediada por citoquinas

La administración de quimioterapia y la enfermedad neoplásica conducen a una respuesta inflamatoria en el organismo.

Se han identificado mayores niveles de citoquinas proinflamatorias en aquellos pacientes con neoplasias en tratamiento que en sujetos sanos. Los niveles de Interleuquina-6 (IL-6) y Factor de Necrosis Tumoral  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) son mayores en pacientes con cáncer que en los controles (52). Estos niveles elevados de citoquinas se relacionan con menor volumen en hipocampo izquierdo y con déficit en memoria visual y función ejecutiva (53,54).

Aunque este aumento de citoquinas varía en función del régimen de quimioterapia, se han identificado asociaciones entre el aumento de niveles de citoquinas y alteraciones en dominios cognitivos (Tabla 3) (46).

Tabla 3. Impacto cognitivo asociado a elevación de citoquinas inflamatorias. Elaboración propia a partir de (12).

CITOQUINA INCREMENTADA	IMPACTO COGNITIVO
TNF alfa	Disminución memoria visual a corto plazo
	Astenia
IL-6	Disminución de función ejecutiva
	Astenia
IL-1	Astenia
IL-8	Mantenimiento memoria

### 1.3.3 Estrés oxidativo y daño del ADN

El estrés oxidativo es una de las causas más frecuentes de daño en el ADN, especialmente a nivel neuronal.

En pacientes con neoplasia, el estrés oxidativo se produce a través de la exposición a sustancias exógenas como la quimioterapia, pero también como consecuencia de procesos endógenos.

Varios agentes quimioterápicos producen apoptosis de células neoplásicas a través del daño al ADN e incremento de radicales libres junto con reducción de la capacidad antioxidante (46). La quimioterapia también incrementa la posibilidad de daño neurológico por su impacto sobre la longitud de los telómeros.

Schroder et al. (55) encontraron que en las pacientes con cáncer de mama tratadas con quimioterapia, tanto a altas dosis como a dosis estándar, se producía un acortamiento en los telómeros de los leucocitos.



Por tanto, la quimioterapia es una causa de daño sistémico del ADN y los pacientes con mecanismos de reparación deficientes se encuentran en mayor riesgo de sufrir deterioro cognitivo y tienen menor probabilidad de recuperación.

### **1.3.4 Alteraciones en niveles hormonales**

El impacto de los tumores sobre los niveles hormonales se produce fundamentalmente por los cambios mediados por los tratamientos administrados.

La quimioterapia altera los niveles hormonales en las mujeres pudiendo inducir menopausia, con disminución de los niveles de estrógenos, lo que se ha asociado con cambios en diferentes funciones cognitivas, especialmente en memoria del trabajo (56). Como factor de riesgo ya previamente reportado, el tratamiento hormonal empleado en cáncer de mama (tamoxifeno e inhibidores de aromatasa) y en cáncer de próstata (bloqueo androgénico) impacta de manera detrimental en las capacidades cognitivas (57,58).

## **1.4 FACTORES DE RIESGO DE CRCI**

Actualmente en oncología, la mayoría de pacientes reciben tratamiento multimodal (incluyendo cirugía, radioterapia, tratamiento hormonal y/o quimioterapia). Por tanto, no solo los efectos de la quimioterapia deben tenerse en cuenta a la hora de valorar el deterioro cognitivo.

Identificar aquellos factores que hacen a un paciente más vulnerable a las agresiones, condicionadas por la enfermedad y su tratamiento, resulta fundamental para poder desarrollar herramientas diagnósticas, profilácticas y terapéuticas que permitan optimizar el manejo de estas consecuencias sobre las funciones neurocognitivas.

Se trata de un proceso complejo con múltiples síntomas que pueden exacerbarse por otros factores asociados al propio individuo (Fig.3).

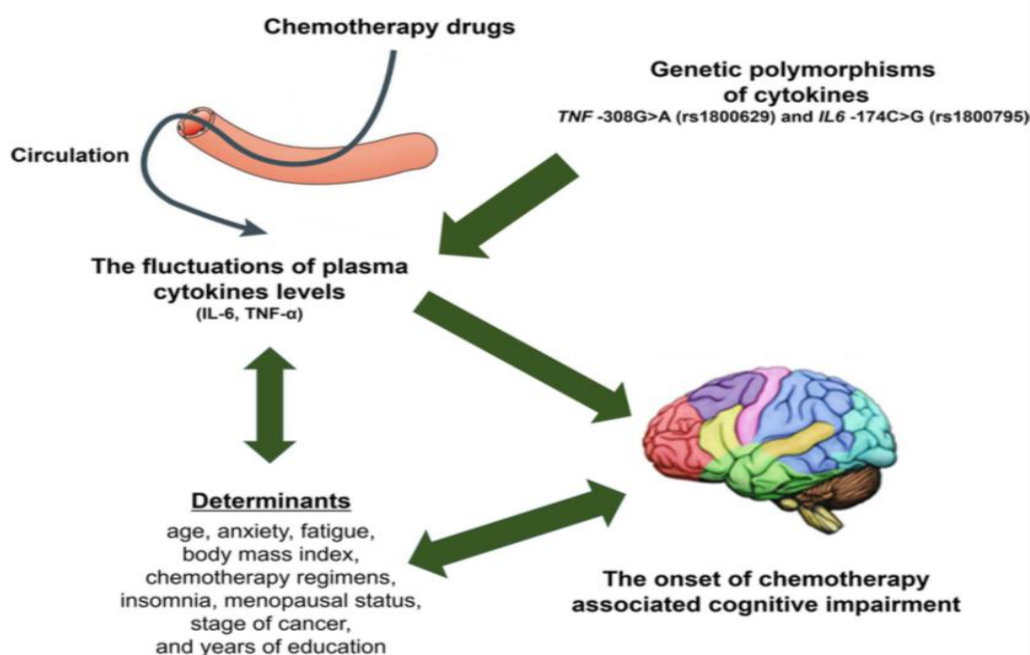


Fig 1. A conceptual framework including determinants that might affect cognitive impairment in chemotherapy-treated breast cancer patients. This study was performed to evaluate the downstream effects of *TNF-308* and *IL6-174* polymorphisms on the circulating *TNF-α* and *IL-6* levels, and the occurrence of chemotherapy-associated cognitive impairment.

Figura 3. Determinantes que pueden influir en la aparición de deterioro cognitivo inducido por quimioterapia (59).

Entre los posibles factores de riesgo se incluyen factores sociodemográficos, psicológicos, médicos y genéticos(60).

### 1.4.1 Factores socio-demográficos

Los siguientes factores han sido identificados como potenciales factores de riesgo para el CRCI:

- **Edad:** La edad es un factor de riesgo conocido para el deterioro cognitivo en la población general pero también en pacientes con tumores sólidos.

El cáncer y la edad están íntimamente relacionados con un aumento de la incidencia de cáncer con la edad. El envejecimiento se asocia con cambios biológicos que favorecen el deterioro cognitivo (senescencia celular, daño al ADN, estrés oxidativo y acortamiento de telómeros) (61). Por tanto, se ha planteado la posibilidad de que los pacientes de mayor edad resulten más vulnerables ante los efectos adversos del cáncer y su tratamiento sobre la reserva cognitiva.

En los estudios transversales, los supervivientes de mayor edad presentan peores puntuaciones en atención dividida, función ejecutiva y memoria que los controles de la misma edad sin historia de cáncer (47,62).

Los estudios longitudinales muestran que las pacientes de mayor edad con cáncer de mama presentan cambios objetivos en funciones cognitivas de

manera más precoz (63). Dichos estudios resultan útiles para poder valorar si el descenso en funciones cognitivas se produce a la misma velocidad (*Phase Shift Hypothesis*) que en los individuos sanos o de manera más profunda y rápida (*Accelerated Aging Hypothesis*) (Fig. 4) (18).

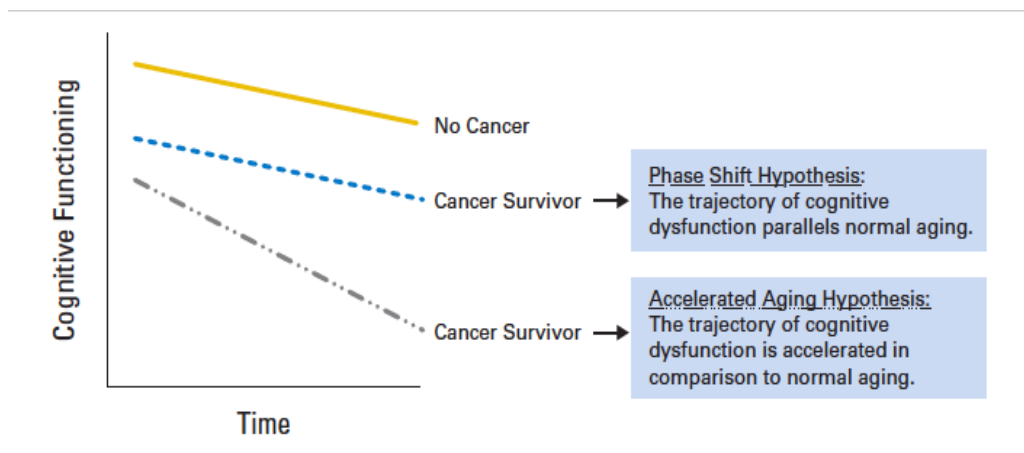


Figura 4. Hipótesis sobre posibles trayectorias del deterioro cognitivo (18).

Del mismo modo, la edad impacta en la función cognitiva entre las pacientes que reciben hormonoterapia. Aquellas mayores de 65 años tratadas con tamoxifeno, presentan alteraciones en mayor número de dominios que las de menor edad (36).

- **Reserva cognitiva:** Hace referencia a la capacidad cognitiva innata y desarrollada; esta última influenciada por la educación y el estilo de vida. Se ha asociado con la resiliencia (pacientes con reserva cognitiva alta) o la vulnerabilidad (pacientes con reserva cognitiva baja) al deterioro cognitivo después de agresiones cerebrales de diferentes tipos (32). Los pacientes con menor reserva cognitiva presentan un deterioro significativamente superior tras el tratamiento QT (32).
- **Otros factores** como el nivel educativo, la raza, la etnia y el antecedente de estrés postraumático también se han planteado como posibles factores de riesgo (60).

### 1.4.2 Factores médicos y psicológicos

- **Comorbilidades:** En un estudio de evaluación pretratamiento de pacientes con reciente diagnóstico de cáncer y controles sanos (64) se objetivó que la presencia de comorbilidades se asociaba con el deterioro cognitivo en pacientes

con neoplasia pero no entre los controles sanos (odds ratio ajustada, 8,77; 95% IC, 2,06 – 37,4;  $p= 0,003$ ) (Fig.5).

Además, la tasa de deterioro era significativamente superior en aquellos con neoplasia y antecedente de diabetes (41% vs. 11%) o enfermedad cardiovascular (22% vs. 5%). Sin embargo, el deterioro no se asoció con dichas comorbilidades entre los controles.

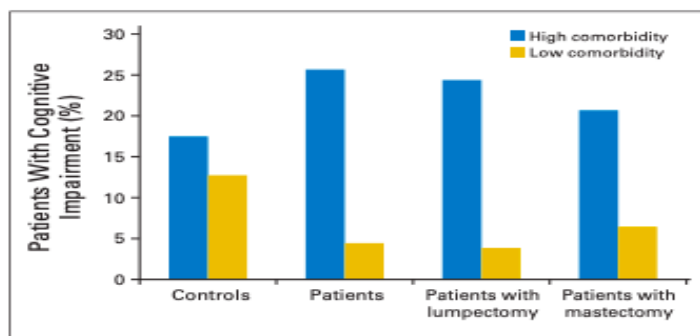


Figura 5. Porcentaje de pacientes de cáncer de mama con deterioro cognitivo según la presencia de comorbilidades. Se considera nivel de comorbilidad alto a aquellas con  $\geq 2$  comorbilidades (64).

- **Factores psicológicos:** Los trastornos psicológicos inducen deterioro cognitivo y déficit de atención. Los pacientes con cáncer son más propensos a sufrir depresión y ansiedad que los pacientes sanos. La ansiedad, depresión, astenia e insomnio se han relacionado con peores resultados en evaluaciones neurocognitivas, fundamentalmente en las que la evaluación se realiza con herramientas subjetivas (deterioro autopercebido).

El insomnio contribuye a la severidad del deterioro en pacientes con cáncer con una relación directa entre la intensidad del insomnio y la alteración cognitiva (60). Además, la existencia de problemas psicológicos se asocia con mayor impacto negativo de los cambios cognitivos sobre la calidad de vida (65).

### 1.4.3 Factores genéticos: Polimorfismos genéticos de un Solo Nucleótido (SNPs)

Dentro del genoma humano se pueden identificar genes asociados a susceptibilidad ante diferentes enfermedades.

El conocimiento de las secuencias de estos genes nos permite entender la fisiología de la enfermedad, identificar dianas para la intervención terapéutica, establecer medidas preventivas en pacientes de alto riesgo e individualizar el tratamiento.

Sobre esta base y, teniendo en cuenta que determinados pacientes sufren un mayor impacto cognitivo con la terapia antineoplásica, se plantea la posibilidad de que el

## INTRODUCCIÓN

deterioro cognitivo inducido por quimioterapia pueda verse influenciado por variaciones en determinados genes.

En los últimos años, se han realizado estudios de asociación entre el deterioro cognitivo inducido por quimioterapia y polimorfismos de determinados genes implicados en la capacidad cognitiva y en procesos neurodegenerativos.

En una revisión realizada en el año 2001 por Ahles y Saykin (66) se sugiere que tan solo un subgrupo de pacientes con cáncer que reciben tratamiento quimioterápico se encuentran en riesgo de sufrir déficit cognitivo a largo plazo. Estos autores realizan un análisis de los factores que podrían inducir o modular los cambios cognitivos asociados al uso de quimioterapia. Los autores subrayan que la genética del individuo tiene un peso importante en el desarrollo y evolución de dicho deterioro.

Las diferencias individuales en cuanto a la vulnerabilidad previa de cada paciente, debida a polimorfismos genéticos, pueden incrementar el riesgo de padecer deterioro cognitivo. Por tanto, además de factores físicos, psicológicos y demográficos, los determinantes genéticos han sido planteados como potenciales factores de riesgo.

### 1.4.3.1 Polimorfismo de gen Apolipoproteína E (APOE)

#### Gen

El gen de apolipoproteína E (*APOE*) se localiza en cromosoma 19q13.32 (Fig.6)

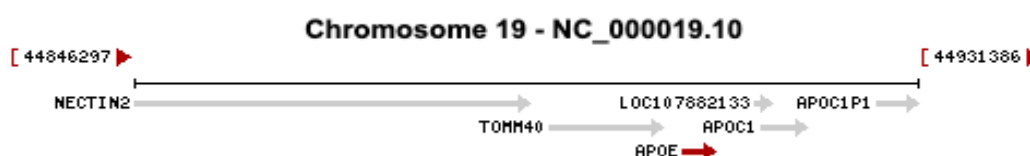


Figura 6. Localización de gen *APOE* (67).

Interviene en la formación de ApoE que desempeña un papel fundamental en el transporte de lípidos y colesterol en el sistema nervioso central (Fig.7) (68).

Sus mutaciones o alteraciones se han asociado con dis- $\beta$ -lipoproteinemia familiar, Enfermedad de Alzheimer, hipoacusia asociada a la edad, degeneración macular asociada a la edad, hiperlipoproteinemia de tipo III y demencia con cuerpos de Lewy (69).

## INTRODUCCIÓN

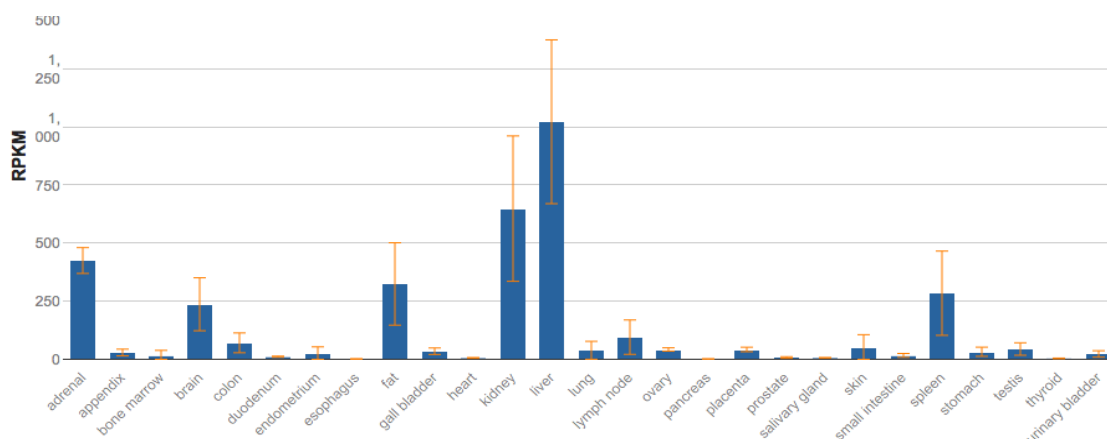


Figura 7. Expresión de la proteína en los diferentes tejidos (70).

### **Polimorfismos**

Es un gen polimórfico dando lugar a los 3 alelos más frecuentes nombrados como APOE  $\epsilon$ 2,  $\epsilon$ 3,  $\epsilon$ 4 que se heredan de forma codominante.

Las tres variantes más comunes de APOE están determinadas por los siguientes SNPs:

- rs7412: Origina un cambio C>T dando lugar a una variante missense.
- rs429358: Implica cambio T>C originando una variación de nucleótido único (SNV) con variante missense.

Estas variaciones originan diferencias en los aminoácidos y alteran la estructura y la función de APOE. En cuanto a su función, APOE  $\epsilon$ 3 se asocia con la isoforma conservada para todas las funciones mientras que APOE  $\epsilon$ 4 y APOE  $\epsilon$ 2 pueden ser disfuncionales.

El genotipo más frecuente es  $\epsilon$ 3/  $\epsilon$ 3 representando entre el 43% y el 74% dependiendo de la etnia (71).

### **Importancia clínica**

Son numerosos los estudios que han reportado la relación de polimorfismos de APOE con la reparación neuronal (72), el metabolismo cerebral de la glucosa (73), el mantenimiento de la plasticidad en la sinapsis y la neurogénesis (74).

El polimorfismo rs429358 de APOE ( $\epsilon$ 4) se ha asociado con mayor riesgo de enfermedad Alzheimer (75), déficit cognitivo tras cirugía de bypass cardiaco (76) o daño cerebral por traumatismo (77).

En una revisión sistemática, incluyendo 3 estudios longitudinales y un estudio transversal, se identifica el alelo  $\epsilon$ 4 como factor de riesgo de CRCI(37,78–80).

Los pacientes con alelos  $\epsilon$ 4 de APOE obtuvieron peores resultados que aquellos sin este alelo en test de lenguaje, memoria visual, memoria espacial y funciones ejecutivas (46).

## INTRODUCCIÓN

Recientemente, se ha descrito también un posible papel protector del alelo  $\epsilon 2$  frente al deterioro cognitivo en supervivientes de cáncer de mama (81).

Estos datos apoyan la idea de que APOE puede resultar útil como marcador de riesgo de desarrollo de déficit cognitivo inducido por quimioterapia.

### 1.4.3.2 Polimorfismo de gen de receptor de leptina (*LEPR*)

#### Gen

El gen del receptor de leptina (*LEPR*) se localiza en cromosoma 1p31.3 (Fig 8).

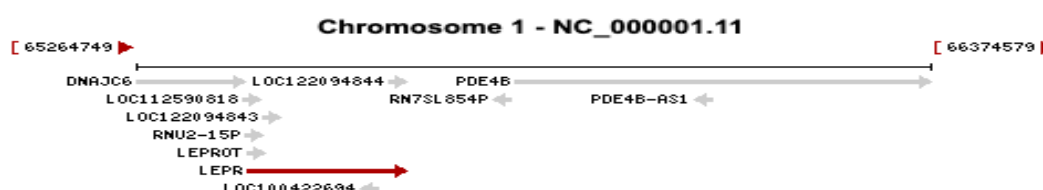


Figura 8. Localización de gen *LEPR* (67).

La proteína codificada pertenece a la familia gp130 de receptores de citoquinas responsables de la estimulación de la transcripción mediante la activación de proteínas STAT (Signal Transducer and Activator of Transcription).

El receptor de leptina participa en la regulación del metabolismo lipídico y de una vía hematopoyética necesaria para la linfopoyesis. Se expresa en la superficie de las células de numerosos órganos, entre ellos el hipotálamo (Fig.9).

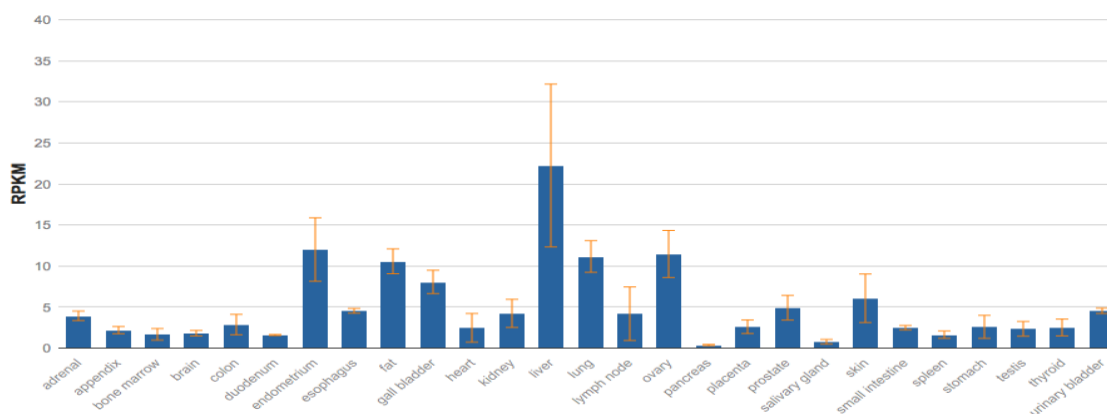


Figura 9. Expresión de la proteína en los diferentes tejidos (70).

#### Polimorfismos

Los polimorfismos rs1137100(K109R;c.326A>G) y rs1137101(Q223R;c.668A > G) localizados en los exones 4 y 6 están implicados en la regulación del metabolismo lipídico y de la resistencia a insulina (82).

**Importancia clínica**

Los polimorfismos de genes responsables de la regulación del metabolismo se han asociado con varios efectos tardíos en supervivientes de neoplasias.

En una serie de 125 pacientes con antecedente de leucemia linfoblástica aguda se observa que la dislexia, el deterioro cognitivo y las alteraciones en la memoria fueron significativamente más frecuentes en pacientes con genotipo AA de rs1137101(Q223R) en gen LEPR ( $p=0.03$ ) aunque no se ha logrado identificar el mecanismo por el cual se produce (83).

**1.4.3.3 Polimorfismo de gen factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF).**

**Gen**

El gen de *BDNF* se encuentra en cromosoma 11p.14.1 (Fig.10).

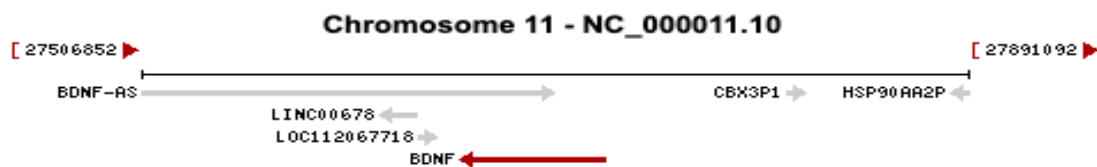


Figura 10. Localización de gen *BDNF* (67).

*BDNF* se localiza fundamentalmente en el cerebro y en la médula espinal y participa en el crecimiento, la maduración/diferenciación y el mantenimiento de neuronas promoviendo su supervivencia (Fig. 11).

En el cerebro, la proteína es activa a nivel de la sinapsis ayudando a regular la plasticidad neuronal necesaria para el aprendizaje y la memoria.

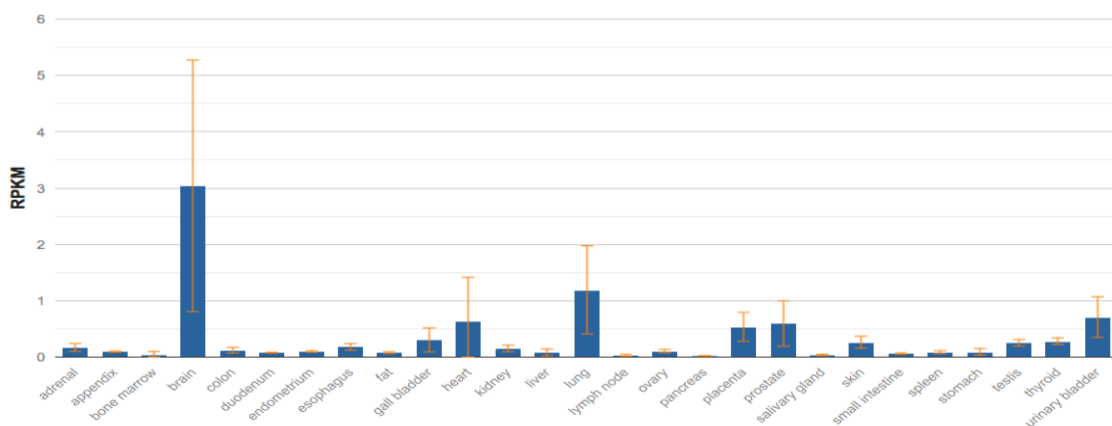


Figura 11. Expresión de la proteína en los diferentes tejidos (70).

Niveles de *BDNF* disminuidos se han asociado con diversos déficits funcionales. La inhibición de *BDNF* vía gen knockout deteriora la capacidad de aprendizaje espacial y



memoria en roedores (84,85) y los niveles de BDNF pueden aumentar como consecuencia de la experiencia y de diversos estímulos ambientales (86).

### **Polimorfismos**

Se han estudiado numerosos polimorfismos del gen *BDNF*: rs11030104, rs16917204, rs7103411, rs6265 and rs2030324.

El más estudiado es rs6265 con una variación de un solo nucleótido que origina un cambio del aminoácido valina por metionina en la posición 66 (Val66Met o V66M).

Determinados polimorfismos de *BDNF* se han asociado con la plasticidad neuronal y con mayor riesgo de desarrollar alteraciones psiquiátricas como trastorno bipolar, ansiedad y trastornos de la conducta alimenticia.

### **Importancia clínica**

#### ***rs6265***

El polimorfismo rs6265 se ha asociado con alteraciones morfológicas a nivel cortical.

Estudios con resonancia magnética en sujetos sanos han asociado la existencia de alelo Met del polimorfismo con reducción en volumen en lóbulos temporal y occipital, en córtex prefrontal y en hipocampo (87,88).

En un estudio que valoraba la capacidad de aprendizaje motor se observó que la presencia de este polimorfismo se asociaba con diferencias en la función motora, con alteraciones en la plasticidad a corto plazo y con mayor error a corto plazo (89). También se ha asociado con peor resultado en Glasgow Outcome Scale tras hemorragia subaracnoidea (90) y peor recuperación tras ictus isquémico (89).

Se plantea la posibilidad de que entre los sujetos con al menos un alelo Met existan niveles insuficientes de BDNF como respuesta a estímulos o agresiones y por tanto experimenten peor reparación y recuperación funcional tras los tratamientos antineoplásicos.

También se ha reportado que la presencia de alelo Met implica peor reserva a nivel de fluencia verbal y capacidad multitarea (91).

Sin embargo, en 2016 se identificó un potencial efecto protector del polimorfismo *BDNF* Val66Met frente al deterioro cognitivo por quimioterapia en una cohorte asiática de pacientes con cáncer de mama (92). Un meta-análisis posterior confirmó el efecto protector frente al CRCI subjetivo en dominios de memoria, multitarea y fluencia verbal. No obstante, no se detecta asociación entre dicho SNP y la capacidad cognitiva objetiva (93).

### 1.4.3.4 Polimorfismo de gen Ankyrin repeat and Kinase domain containing 1 (*ANKK1*)

#### Gen

El gen *ANKK1* se localiza en cromosoma 11q23.2. El gen del receptor de dopamina D2 (*DRD2*) se localiza también en cromosoma 11 (11q23) adyacente a *ANKK1* y gen de Molécula de adhesión celular neuronal 1 (*NCAM1*). Los polimorfismos en estos genes presentan desequilibrio de ligamiento (Fig.12).

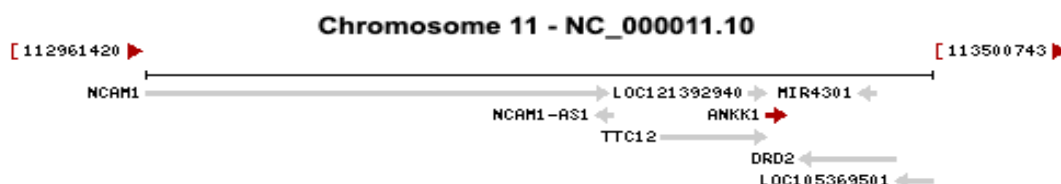


Figura 12. Localización de gen *ANKK1* (67).

*ANKK1* pertenece a la familia de proteínas quinasa Ser/Thr participando en las vías de transducción (Fig.13).

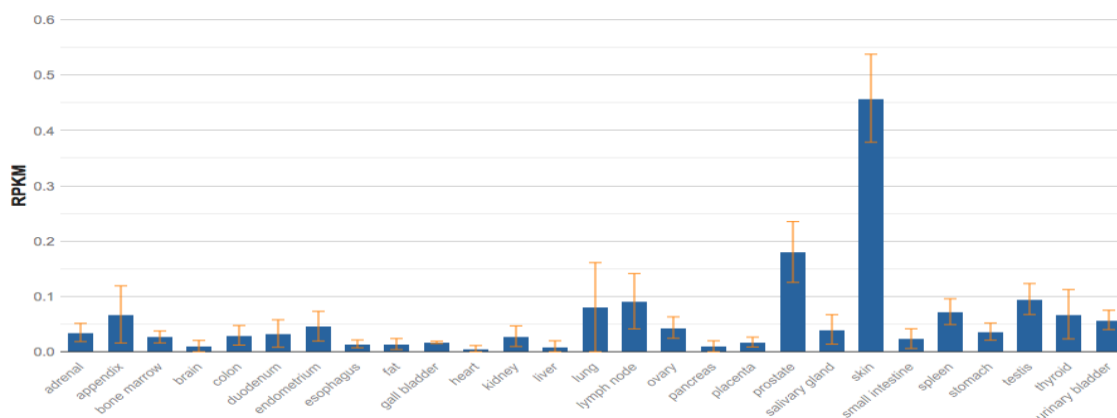


Figura 13. Expresión de la proteína en los diferentes tejidos (70).

#### Polimorfismos

El polimorfismo rs1800497 es un SNP localizado en gen *ANKK1*, aunque inicialmente se consideraba parte de *DRD2*.

La presencia de alelo T se ha asociado con una reducción de hasta el 40% en la expresión de receptores de dopamina en cuerpo estriado.

Con un mecanismo no conocido completamente, el alelo T de este polimorfismo se ha asociado con deterioro cognitivo tras daño cerebral traumático (94) y con otras alteraciones cognitivas, psiquiátricas y del comportamiento(95).

**Importancia clínica**

A pesar de encontrarse localizado en *ANKK1*, rs1800497, presenta desequilibrio de ligamiento con polimorfismos en *DRD2* y puede actuar como marcador de alteraciones en uno o ambos genes (95).

Se ha estudiado la posible interacción entre diferentes variaciones genotípicas en *APOE*, *BDNF* y *ANKK* y la cognición.

En un estudio realizado para valorar la relación entre el genotipo y las diferencias en función ejecutiva en individuos sanos, se determinó que aquellos con alelo Val de Catecol-O-metiltransferasa (*COMT*) y alelo T de *ANKK1* presentaban los peores resultados. Esta interacción sugiere que las variaciones genéticas implicadas en la regulación dopaminérgica a nivel de sistema nervioso pueden influenciar conjuntamente las habilidades ejecutivas (96).

**1.4.3.5 Polimorfismo de gen Interleuquina 6 (*IL-6*)****Gen**

Se localiza en el cromosoma 7p15.3 (Fig. 14).

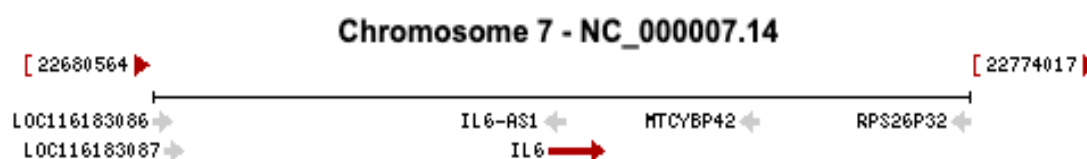


Figura 14. Localización de gen *IL-6* (67).

Codifica a una citoquina que participa en fenómenos inflamatorios y en la maduración de células B (97).

IL-6 se produce fundamentalmente en tejidos con inflamación aguda o crónica. Allí se libera produciendo una respuesta inflamatoria mediante su unión al receptor alpha de IL-6 (Fig. 15).

## INTRODUCCIÓN

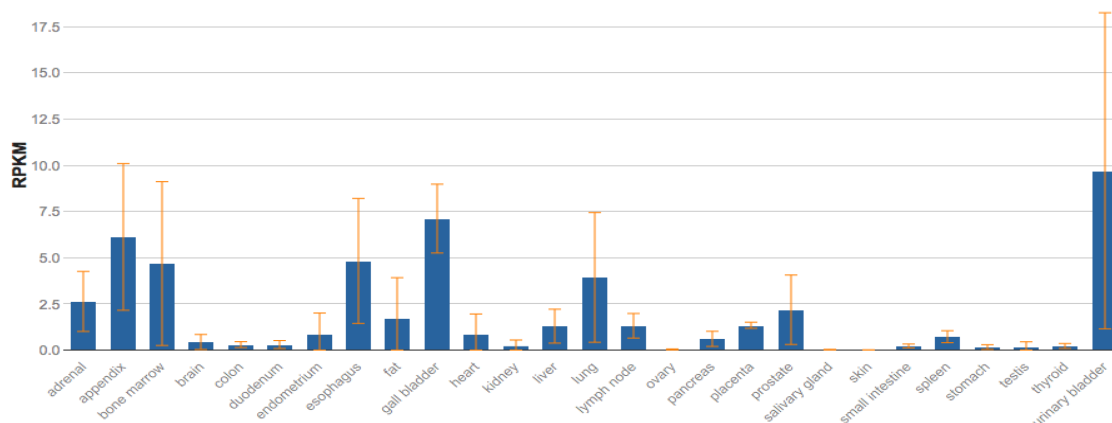


Figura 15. Expresión de la proteína en los diferentes tejidos (70).

### **Polimorfismos**

La evidencia disponible apoya el hecho de que la expresión de citoquinas proinflamatorias depende de SNPs en las regiones promotoras de los genes correspondientes.

El polimorfismo rs1800795 (IL6-174) es un SNP con influencia sobre la expresión de IL-6. Los portadores de alelo G presentan mayores concentraciones de IL-6 en plasma (98).

### **Importancia clínica**

Los portadores de alelo G presentaban peores resultados en test de atención (99). Otro trabajo mostró que los alelos con mayor expresión de IL6-174 y TNF-308 influyen en la memoria y en el grado de astenia en pacientes con cáncer de mama en estadios iniciales (100).

#### **1.4.3.6 Polimorfismo de gen de Factor de Necrosis Tumoral $\alpha$ ( $TNF\alpha$ )**

##### **Gen**

El gen  $TNF\alpha$  se localiza en cromosoma 6p21.33 (Fig.16).

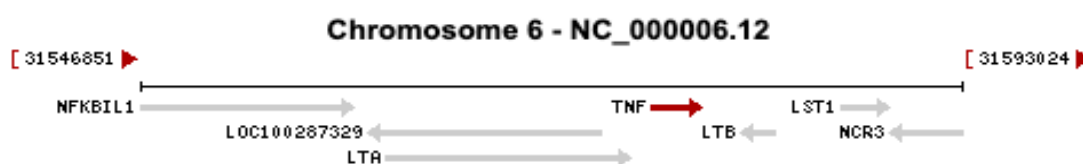


Figura 16. Localización de gen  $TNF\alpha$  (67).

Codifica una proteína multifuncional que pertenece a la familia de TNF (101). Regula un gran número de procesos biológicos entre los que se encuentran la proliferación celular y la apoptosis (Fig.17).

## INTRODUCCIÓN

Su alteración está implicada en enfermedades autoinmunes y neoplasias. En estudios in vitro también se ha identificado función neuroprotectora (101).

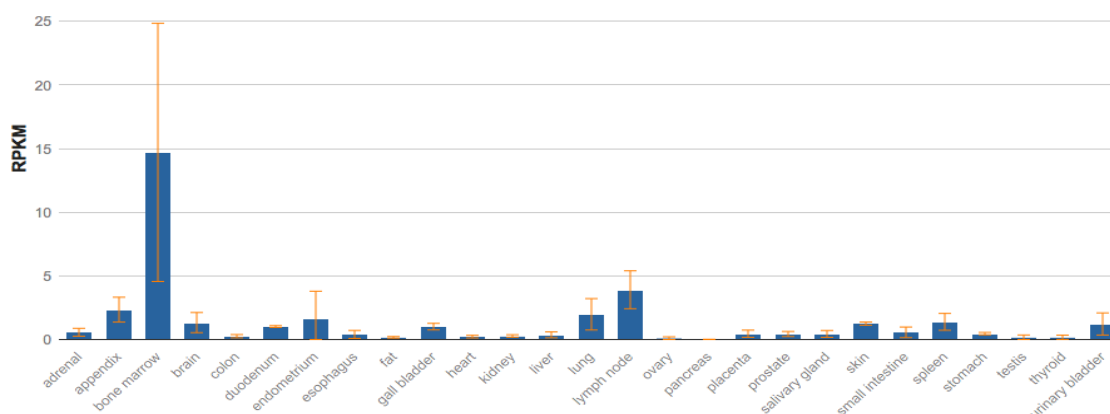


Figura 17. Expresión de la proteína en los diferentes tejidos (70).

### **Polimorfismo**

El polimorfismo TNF-308 G>A (rs1800629) juega un papel en la regulación de la transcripción y producción de TNF- $\alpha$ .

### **Importancia clínica**

La quimioterapia incrementa los niveles de citoquinas tanto durante su administración como después de la misma.

Los estudios en supervivientes de cáncer de mama sugieren que la inflamación inducida por la quimioterapia puede ser una vía importante en la etiología del deterioro cognitivo con un papel relevante de las citoquinas y los receptores solubles (52). TNF-308 G>A, regulando los niveles de TNF- $\alpha$  se ha asociado con peores resultados en test de memoria en pacientes con cáncer de mama (100).

### **1.4.3.7 Polimorfismo de gen Topoisomerasa II $\alpha$ (TOP2A)**

#### **Gen**

Se localiza en el cromosoma 17q21.2 y codifica a la proteína ADN-topoisomerasa II  $\alpha$  (Fig. 18).

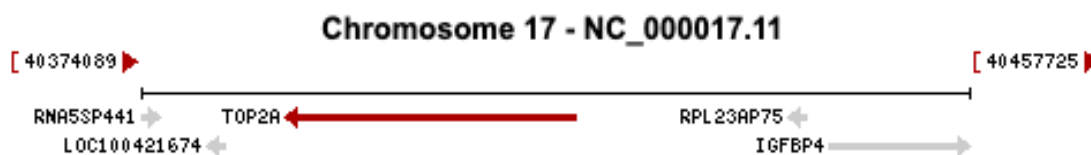


Figura 18. Localización de gen *TOP2A* (67).

TOP2A es una enzima nuclear que regula la estabilidad de la doble hélice de ADN necesaria para la replicación y la transcripción (Fig.19).

Funciona como diana de diferentes fármacos antineoplásicos y las mutaciones en este gen se han asociado con el desarrollo de resistencia a estos fármacos (102).

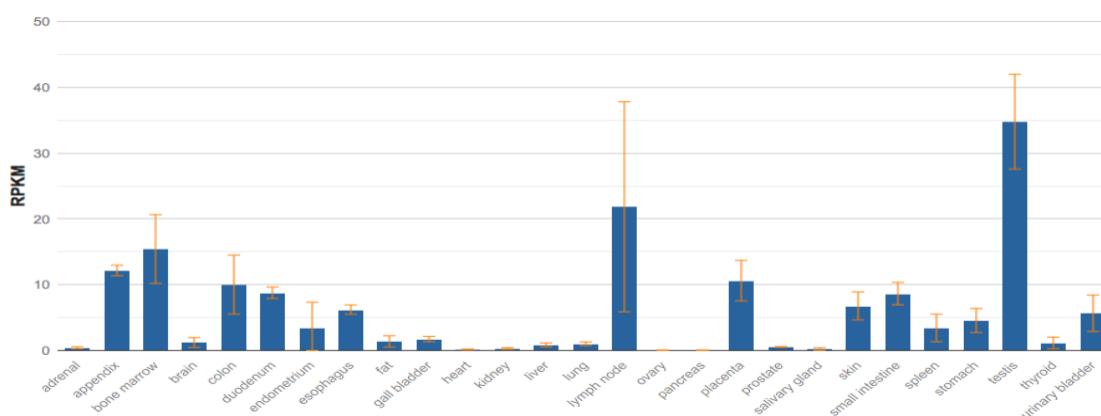


Figura 19. Expresión de la proteína en los diferentes tejidos (70).

### **Polimorfismos**

El polimorfismo rs471692 (T>A/T>C) se ha asociado con alteraciones en nivel de atención auto percibida. Concretamente, el genotipo AA se ha relacionado con deterioro de atención tras tratamiento quimioterápico (103).

### **Importancia clínica**

La enzima ADN-topoisomerasa II alpha es la diana molecular de las antraciclinas. La doxorrubicina actúa inhibiendo su actividad por lo que los polimorfismos en este gen pueden alterar la respuesta a tratamiento. La cognición también puede verse afectada por alterar el transporte y por tanto el paso a través de la barrera hematoencefálica de dichos fármacos, lo que puede condicionar mayores efectos negativos sobre el sistema nervioso central (104).



## **2 HIPÓTESIS DEL ESTUDIO Y OBJETIVOS**



## 2.1 HIPÓTESIS

Diferentes factores clínicos y genéticos modulan los efectos que el cáncer y sus tratamientos producen sobre la cognición y pueden aumentar el riesgo de CRCI en pacientes con cáncer de mama y colon sometidos a tratamiento con quimioterapia.

## 2.2 OBJETIVOS

### 2.2.1 Objetivos principales

1. Identificar a los pacientes con mayor predisposición a CRCI evaluando el impacto de diferentes factores individuales sobre el rendimiento cognitivo en pacientes tratados con quimioterapia.

### 2.2.2 Objetivos secundarios

2. Evaluar el rendimiento cognitivo de los pacientes sometidos a quimioterapia en diferentes momentos temporales concretos y su evolución.
3. Describir la frecuencia de los diferentes factores identificados previamente en la bibliografía como potenciales factores de riesgo de CRCI.
4. Analizar la relación entre los diferentes factores de riesgo y el CRCI en los tres momentos temporales evaluados y en la evolución longitudinal.
5. Evaluar el impacto de la quimioterapia y los factores de riesgo sobre los dominios neurocognitivos.
6. Identificar los test con mayor utilidad para evaluar el impacto de los factores de riesgo sobre la cognición.
7. Objetivo específico subestudio SNPs: Describir la frecuencia de los SNPs en nuestra población. Estudiar la relación de las variantes de SNPs con los resultados obtenidos en test neurocognitivos en adultos tratados con quimioterapia.

## **3 MATERIAL Y MÉTODOS**

### 3.1 POBLACIÓN DEL ESTUDIO

Este estudio se llevó a cabo en el Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza perteneciente al sector sanitario Zaragoza III del Servicio Aragonés de Salud. Se trata de un estudio de cohortes prospectivo longitudinal con un seguimiento de 1 año realizado sobre 62 sujetos que reciben tratamiento con quimioterapia adyuvante o neoadyuvante como tratamiento de carcinoma de mama o colon en el servicio de Oncología Médica de dicho centro hospitalario.

El Servicio de Oncología Médica se encuentra incluido dentro del grupo de investigación GIIS-025 del Instituto de Investigación Sanitaria de Aragón (IIS Aragón).

### 3.2 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Los criterios de inclusión y exclusión fueron los siguientes:

**Criterios de inclusión:**

- Edad comprendida entre los 18 y los 75 años en el momento de la firma del consentimiento informado.
- Autorización para la participación en el estudio mediante firma de consentimiento informado.
- Diagnóstico de carcinoma infiltrante de mama en estadio I-III candidatos a recibir tratamiento de quimioterapia adyuvante/neoadyuvante basada en taxanos con/sin antraciclinas o diagnóstico de carcinoma de colon en estadio II-III candidato a recibir tratamiento de quimioterapia adyuvante basado en fluoropirimidinas con/sin oxaliplatino.
- **Criterio específico para participación en subestudio de polimorfismos genéticos:** Haber completado los test cognitivos en los 3 momentos establecidos en el estudio principal “Evaluación del déficit cognitivo en pacientes con carcinoma de mama o de colon que reciben tratamiento con quimioterapia adyuvante/neoadyuvante” y aceptar la participación mediante la firma de consentimiento informado adicional.

**Criterios de exclusión:**

- Exposición en los 5 años previos a quimioterapia de cualquier tipo o radioterapia sobre sistema nervioso central.
- Historia previa de: enfermedad neurológica (p. ej. Enfermedad de Parkinson, Enfermedad de Alzheimer, demencia, accidente cerebrovascular con secuelas neurocognitivas), alcoholismo, abuso de sustancias o traumatismo

craneal moderado-severo (pérdida de consciencia mayor de 60 minutos o cambios estructurales cerebrales).

- Antecedente de enfermedad psiquiátrica de acuerdo a la clasificación diagnóstica DSM-IV-R (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders).

### 3.3 EVALUACIÓN NEUROPSICOLÓGICA

#### 3.3.1 Realización de los test

Personal cualificado y entrenado realizó las evaluaciones neurocognitivas en tres momentos temporales diferentes (Fig. 20):

- **Basal (M0):** previo al inicio del tratamiento con quimioterapia (desde 4 semanas hasta 48 horas antes).

En este momento, además de realizar los test neurocognitivos, se recogieron datos sociodemográficos y clínicos.

- **Post-quimioterapia (M1):** tras la finalización del tratamiento (entre una y cuatro semanas tras su finalización).
- **De seguimiento a largo plazo (M2):** 24-30 semanas tras la finalización del tratamiento con quimioterapia.

En este momento, se recogió información sobre otros tratamientos recibidos y se ofrece la posibilidad de participar en subestudio con SNPs.

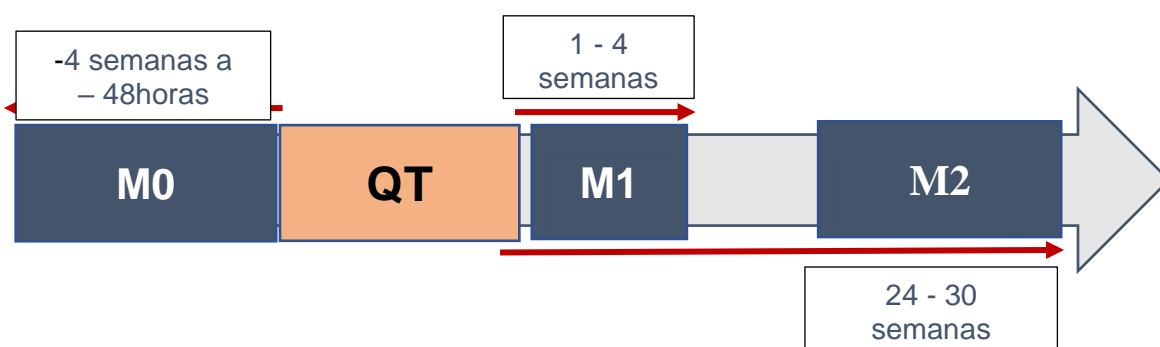


Figura 20. Representación esquemática de los momentos de evaluación neurocognitiva.

#### 3.3.2 Test cognitivos utilizados

Se emplearon 11 test para evaluar diferentes capacidades neurocognitivas:

### **Test De Aprendizaje Auditivo-Verbal De Rey (RAVLT) (105,106)**

Proporciona un análisis de aprendizaje y de la capacidad de retención valorando la memoria episódica verbal a corto y a largo plazo.

El test consta de una lista con 15 palabras que no guardan relación entre sí.

Se realiza una primera lectura de la lista a razón de una palabra por segundo y se pide al sujeto que intente recordar todas las que pueda para repetirlas después y anotando las respuestas el examinador.

Luego se realiza una segunda lectura de la lista y se le recuerda al sujeto que debe decir todas las que recuerde, incluidas las dichas la primera vez, anotándose igualmente sus respuestas.

Seguidamente se realiza el mismo procedimiento por tercera, cuarta y quinta vez.

La puntuación que se otorga para cada ensayo es el número total de palabras recordadas. La puntuación total es la suma de los aciertos de los 5 ensayos.

A los 30 minutos se realiza la prueba de Recuerdo Demorado, en la que se le pide que vuelva a decir las palabras que aún recuerda, procediendo igualmente a anotar sus respuestas.

Mediante este test podemos obtener información para conocer el modo y la severidad de los déficits de memoria del paciente. La información que se obtiene se encuentra relacionada con: a) memoria inmediata en condiciones de sobrecarga (ensayo 1), b) nivel de adquisición final (ensayo 5), c) cantidad de aprendizaje en los 5 ensayos, d) recuerdo demorado (cantidad de información que es capaz de retener el sujeto a largo plazo) y reconocimiento (número de palabras que el sujeto ha aprendido realmente pero que por un problema de evocación no puede decirlas, aunque las haya retenido).

Se registra el número de palabras recordadas en la primera repetición, el número de palabras recordadas en la quinta repetición y la suma del total de palabras recordadas en cada repetición (número total de palabras recordadas: de 0 a 45, relación directa).

### **Escala de inteligencia de Wechsler para adultos-IV (WAIS-IV) (107)**

Es un instrumento clínico de aplicación individual para evaluar la inteligencia de adultos de 16 a 89 años. WAIS-IV ofrece puntuaciones compuestas que reflejan el funcionamiento intelectual en cuatro áreas cognitivas (comprensión verbal, razonamiento perceptivo, memoria de trabajo y velocidad de procesamiento) y una puntuación compuesta que representa la aptitud intelectual general. Cada área cognitiva se evalúa a través de diferentes subpruebas.

La forma de realización es verbal precisando en algunas pruebas materiales adicionales como tableros, bloques o libros de láminas.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se encuentra estandarizada para adolescentes y adultos con edades comprendidas entre los 16 y los 89 años. Las respuestas del examinado, se codificaron en una hoja estandarizada de respuestas, con puntuaciones específicas por subpruebas. El sistema de corrección permite obtener puntuaciones escalares ajustadas por edad y nivel de estudios, índices y percentiles estandarizados por edad.

En nuestro estudio seleccionamos las siguientes subpruebas:

### **- Clave de números**

Evalúa la velocidad de procesamiento y atención.

El sujeto debe copiar una serie de símbolos que aparecen emparejados cada uno a un número. El sujeto debe dibujar debajo de cada número el símbolo que le corresponda. La puntuación obtenida vendrá determinada por el número de símbolos correctos dibujados en un tiempo límite de 120 segundos con una puntuación directa máxima 137 y registrando también puntuación estimada.

### **- Letras y números**

Evalúa la memoria de trabajo.

El examinador lee una serie de letras y números, el sujeto debe repetirlas, diciendo primero los números en orden creciente y luego las letras ordenadas alfabéticamente. Se realizan un total de 7 series con 3 elementos cada una obteniendo 1 punto por cada serie correcta. Se recoge puntuación directa con un valor máximo de 21 y puntuación estimada.

### **-Cubos**

Evalúa el razonamiento perceptivo.

El sujeto debe reproducir, con los cubos de colores rojo y blanco, un modelo proporcionado por el examinador de complejidad creciente.

Se recoge la puntuación directa con un valor máximo de 68 y la puntuación estimada.

## **Escala de memoria de Wechsler para adultos-III (WMS-III) (108)**

Se encuentra estandarizada para adolescentes y adultos con edades comprendidas entre los 16 y los 89 años. Las respuestas del examinado, se codificaron en una hoja estandarizada de respuestas, con puntuaciones específicas por subpruebas. El sistema de corrección permite obtener puntuaciones escalares, índices y percentiles.

En nuestro estudio seleccionamos las siguientes subpruebas:

### **- Dígitos**

Evalúa memoria de trabajo.

El examinador lee una serie de dígitos y el examinado debe repetirlos en el mismo orden con 8 series de 2 elementos. A continuación, se repite la tarea, pero el examinado ha de decir las cifras en orden inverso con 7 series de 2 elementos.

Se registra la puntuación directa con valor máximo de 30 y la puntuación estimada.

### **Fluencia Verbal Semántica Animales de la Batería de Evaluación de la Memoria Semántica (EMSDA) (7)**

Es una prueba que valora tanto la fluidez verbal y/o producción restringida, como el conocimiento de ejemplares de categorías.

Esta prueba pretende evaluar la capacidad del sujeto para generar en un tiempo determinado (1 minuto) una serie de tipos o ejemplos pertenecientes a la categoría semántica que se le da como punto de referencia.

En nuestro trabajo se empleó la categoría “animales”.

Se evalúan como correctos cada uno de los ejemplos producidos o generados que realmente pertenezcan a la categoría, y se suma el total para cada una de ellas.

### **Test de Barcelona(109,110)**

El Test de Barcelona se incluye dentro del Programa Integrado de Exploración Neuropsicológica (PIEN). Su objetivo es *“diseñar, proponer y discutir un instrumento original de exploración de las actividades mentales superiores que permitiera avanzar en el conocimiento clínico de los pacientes neuropsicológicos”*

#### **- Subtest Fluencia Verbal Fonética (FAS)**

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

En esta tarea, se le pide que a la persona que diga palabras que empiecen con una letra estipulada de antemano. Generalmente, lo más aceptado es emplear las letras “F”, “A”, “S”, (FAS).

Se evaluó de manera conjunta con fluencia verbal semántica animales de EMSDA registrando la puntuación directa con el número total de palabras y la puntuación estimada.

#### **- Subtest memoria visual inmediata**

Los subtests de memoria visual pretenden estudiar las capacidades de registro de material no verbal. En el test de memoria visual inmediata se presenta una figura durante 10 segundos y a continuación el paciente debe reconocerla entre cuatro alternativas.

Se puntúa 1 con cada acierto y se registra la puntuación total con un máximo de 10 y el percentil ajustado por edad.

### **Test de STROOP(111)**

Valora la función ejecutiva y la capacidad de inhibir selectivamente una respuesta automatizada resistiendo la interferencia de tipo verbal.

El test consta de 3 láminas que contienen cinco columnas de 20 elementos separadas entre sí por unos tres centímetros que deben ser administradas en el siguiente orden:

1. Lectura de Palabras (P), cada uno de los elementos de la página número uno, es el nombre de los tres colores empleados en los test repetidos de manera aleatoria e impresos en tinta negra. La persona deberá leer durante 45 segundos los nombres de los colores "rojo", "verde" y "azul", impresos en negro. Se puntúa el número de aciertos. (p. ej. **VERDE ROJO AZUL**).
2. Denominación de Colores (C), la página número dos, está formada por cinco columnas de símbolos tipo "XXX" coloreados de manera aleatoria con los tres colores empleados en el test. Se pide a la persona, durante 45 segundos, que denomine los colores impresos en cada fila. Se puntúa el número de aciertos. (p. ej. **XXXXXXXXX**).
3. Por último, la condición de interferencia, Palabras-Colores (PC). En la página número tres aparece de nuevo el nombre de los tres colores empleados en el test, pero impresos en tinta coloreada, de manera aleatoria y sin concordancia entre el nombre del color y el color de la tinta en que está impreso. La persona, durante 45 segundos, debe nombrar el color de la tinta con la que está impresa la palabra ignorando el significado. Se puntúa el número de aciertos. (p. ej. **VERDEROJOAZUL**).

Se registró la valoración de interferencia y la puntuación corregida por edad.

### **TRAIL MAKING TEST (TMT)** (112–114)

Evalúa la función ejecutiva: planificación, flexibilidad cognitiva, atención e inhibición.

El Trail Making Test se compone de dos partes:

- Parte A (numérica): el sujeto tiene que unir de forma consecutiva 25 círculos desordenados y numerados del 1 al 25. La puntuación deriva de los segundos que el sujeto tarda en resolver la tarea. Esta parte de la prueba mide habilidades motoras, viso-espaciales de búsqueda visual y atención sostenida.
- Parte B (alfanumérica): requiere la conexión de números y letras secuencialmente y de forma alternante (ej., 1, A, 2, B, etc.). Esta parte de la



prueba además de las habilidades de la prueba anterior Implica además flexibilidad mental y atención dividida.

La evaluación fue realizada en base al tiempo de ejecución de la prueba, teniendo en cuenta que, a mayor tiempo registrado, peor ejecución. Se calcula también el percentil correspondiente.

### 3.3.3 Criterios para valoración de nivel cognitivo

De acuerdo a las recomendaciones en neuropsicología clínica se ajustaron las puntuaciones brutas obtenidas por edad y escolarización en la mayoría de los test de acuerdo a las recomendaciones extraídas del proyecto NEURONORMA (115) con población española. Cuando se encontraban disponibles, se registró también el percentil del paciente.

Es importante tener presente que, en todos los test, mayor puntuación implica mejor funcionalidad excepto en TMT-A y TMT-B, en los que mayor puntuación implica peor capacidad ya que registra los segundos necesarios para completar la prueba.

Se consideró cambio cognitivo a cualquier variación estadísticamente significativa en comparación con los valores del propio sujeto en otro momento temporal.

## 3.4 ANÁLISIS DE SNPs

### 3.4.1 Obtención de ácidos nucleicos

La obtención de ADN se llevó a cabo a partir de muestra total de sangre periférica tras autorización específica por parte de los pacientes. La obtención de la sangre se realizó en el mismo acto que la venopunción realizada para analítica prevista dentro de seguimiento protocolizado en consultas externas de Oncología Médica. Las extracciones sanguíneas se realizaron en Unidad Central de Laboratorios del hospital Clínico Lozano Blesa (Zaragoza).

La extracción del ADN se realizó a partir de sangre total utilizando el kit “DNA PSS MagLead DNA extraction” mediante el equipo de extracción automática “Magtration 12GC System”.

La concentración y pureza del ADN se calculó mediante un espectrofotómetro “nanodrop” monitorizando la absorbancia a 260 y 280 nanómetros.

La muestra de ADN con una concentración entre 12-110.2 ng/μL, se almacenó en tubos Eppendorf® a -20°C, con el fin de evitar tanto la degradación progresiva del ADN como su posible contaminación por microorganismos.

### 3.4.2 ADN y genotipado de las muestras

El ADN se utilizó como molde para amplificar y estudiar SNPs.

Los SNPs se seleccionaron tras una revisión bibliográfica de la evidencia científica actual. Los polimorfismos estudiados se resumen en la tabla 4.

Tabla 4. Polimorfismos estudiados en cada gen.

GEN	Número dbSNP	Polimorfismo
LEPR	rs1137101	A>G,T
ANKK1 (DRD2)	rs1800497	T> C
TNF- $\alpha$ -308	rs1800629	G > A
IL-6	rs1860795	T>A,C,G
TOP2A	rs471692	T>A,C
BDNF	rs6265	G>A
APOE	rs429358	T>C

El genotipado de rs1800629, rs1800497, rs1137101, rs6265, rs471692 y rs1860795 se llevó a cabo en el nodo de la Universidad de Santiago de Compostela (USC) del Centro Nacional de Genotipado (CeGen)-PRB3-ISCIII; auspiciado por el proyecto PT17/0019, del PE I+D+i 2013-2016, financiado por Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) y Fondo Europeo de Desarrollo Regional (ERDF). Es una plataforma tecnológica creada en el año 2003 y que actualmente forma parte de la Plataforma en Red de Recursos Biomoleculares y Bioinformáticos (PRB3) del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) (CeGen-ISCIII). Se utilizó como plataforma de genotipado iPLEX GOLD de Agena Bioscience.

El SNP rs429358 se analizó en el laboratorio de Bioquímica del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza mediante secuenciación Sanger.

## 3.5 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

### 3.5.1 Variables recogidas para cada paciente

**Variables sociodemográficas:** edad actual (años), sexo (masculino, femenino), estado civil (soltero, casado, separado o viudo), nivel de estudios (básico, secundaria, formación profesional, bachillerato, estudios universitarios), apoyo social percibido (sí, no).

**Variables clínicas:** hábitos tóxicos: consumo de alcohol (leve, moderado o severo), tabaquismo (leve, moderado, severo). Comorbilidades (diabetes mellitus, hipertensión

arterial), número de comorbilidades, síntomas físicos (síntomas leves-asintomáticos, síntomas moderados/severos).

**Variables relacionadas con la neoplasia:** tipo de neoplasia (mama, colon), quimioterapia (neoadyuvante, adyuvante), fármacos recibidos (antraciclinas, taxanos, oxaliplatino, capecitabina), hormonoterapia, tratamiento de radioterapia.

**SNPs estudiados:** rs1137101(*LEPR*), rs1800497(*ANKK1*), rs1800629(*TNF- $\alpha$ -308*), rs1800795(*IL-6*), rs471692(*TOP2A*), rs6265(*BDNF*), rs429358(*APOE*).

### 3.5.2 Procedimientos del análisis estadístico

Para realizar el análisis estadístico de este estudio se ha utilizado el programa estadístico SPSS para Windows versión 25.0 (IBM SPSS Statistics, IBM Corporation, Chicago, IL).

Las variables continuas se reportan mediante la media y la desviación estándar (DE) cuando cumplían criterios de normalidad y mediante mediana y rango intercuartílico cuando no se había confirmado la normalidad. Las variables categóricas se recogieron mediante frecuencias y porcentajes.

En el análisis descriptivo se incluyó la prueba de normalidad de las variables cuantitativas para, en futuros contrastes de hipótesis, saber si debemos aplicar test paramétricos o no paramétricos.

Cuando el número de datos es mayor de 50 se consideró para la prueba de normalidad el estadístico de Kolmogorov-Smirnov y si es menor de 50 el de Shapiro-Wilk. Cuando el p-valor de la prueba de normalidad es significativo ( $p < 0,05$ ) podemos aceptar la hipótesis de que la variable no tiene distribución normal. En cambio, si el p-valor sale no significativo ( $p > 0,05$ ) aceptaríamos la hipótesis de que la variable si tiene distribución normal.

Las medidas y test utilizados para la obtención de los resultados fueron:

- Test *U de Mann-Whitney* (cuando la variable categórica tiene 2 categorías) y la prueba de *Kruskal Wallis* (3 o más grupos) para estudiar el nivel de dependencia de los resultados neurocognitivos respecto a las variables identificadas como factores.
- Test de Wilcoxon de muestras relacionadas para valorar si existía diferencia significativa en los valores de una variable (resultados en un test) entre los diferentes momentos temporales.

- Test de la Chi-cuadrado para estudiar el nivel de dependencia entre los factores preidentificados y los cambios neurocognitivos de cada una de las evaluaciones temporales con respecto a las otras.
- En aquellos test en los que no se cumple el supuesto necesario para utilizar Chi-cuadrado, por haber más de un 25% de las casillas de la tabla cruzada con frecuencia inferior o igual a 5, se utiliza el test de Fisher.
- Análisis de regresión lineal múltiple por pasos hacia atrás, utilizando la puntuación en la prueba como variable dependiente e incluyendo las variables del estudio como variables independientes.

### 3.6 CONSIDERACIONES ÉTICAS

Durante todo el proyecto, se ha mantenido la confidencialidad tanto en la identidad de las pacientes como en el uso de los datos y la información clínica obtenida.

El proyecto global “Evaluación del déficit cognitivo en pacientes con carcinoma de mama o de colon que reciben tratamiento con quimioterapia adyuvante/neoadyuvante” fue aprobado por el Comité de ética de Investigación Clínica de Aragón (CEICA) en su reunión con acta 04/2016.

El subestudio “Relación entre genotipo y deterioro cognitivo inducido por quimioterapia en pacientes con carcinoma de mama y colon que reciben tratamiento con quimioterapia adyuvante / neoadyuvante” fue aprobado por CEICA en su reunión del día 24 de mayo de 2017, acta número 10/2017. Dicho subestudio se asocia con un anexo al consentimiento informado principal.

## 4 RESULTADOS

## 4.1 DATOS SOCIODEMOGRÁFICOS Y CLÍNICOS DE LA MUESTRA

Un total de 62 pacientes fueron incluidos inicialmente en el estudio.

Entre aquellos que completaron las 3 evaluaciones, se seleccionaron los participantes en el subestudio de SNPs.

La figura 21 muestra las pérdidas durante el estudio y el motivo de las mismas.

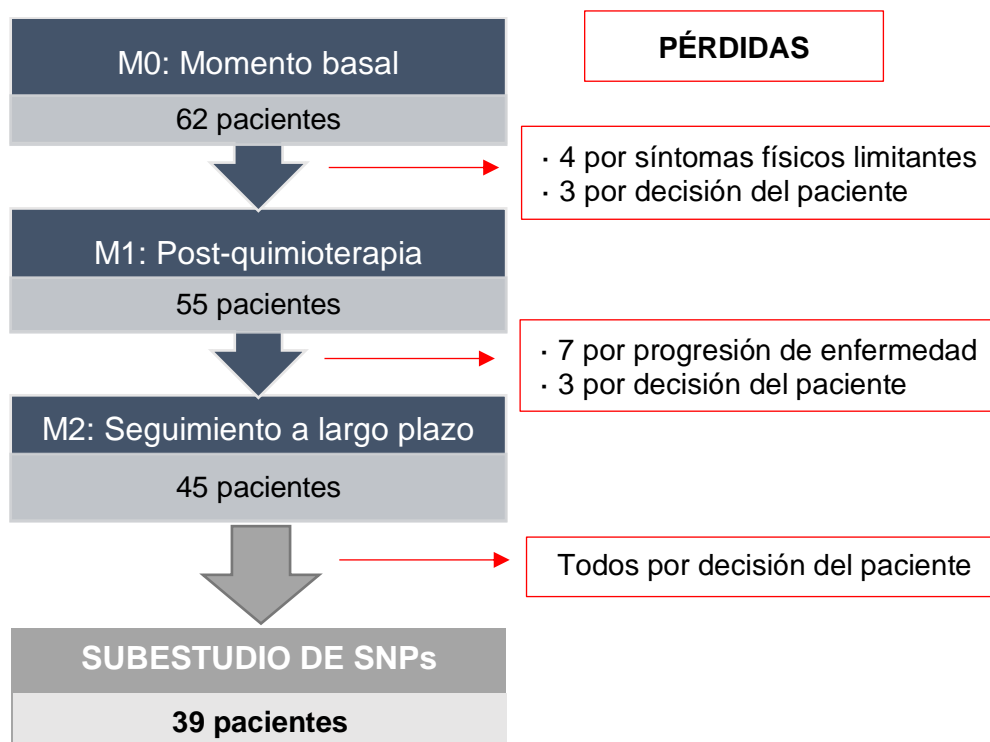


Figura 21. Número de sujetos incluidos en cada una de las evaluaciones con pérdidas producidas.

### 4.1.1 Datos sociodemográficos

Se incluyen un total de 62 pacientes con una mediana de edad de 56 años (rango 30 a 74). El 82,3% eran mujeres; la mediana de edad en el grupo de mujeres fue de 55 años (rango 30 a 74), y en hombres 62 años (rango 51 a 72).

El 79% de los pacientes incluidos estaban casados en el momento de la valoración y el 21% eran solteros, separados o viudos.

En el momento de la inclusión, el 78% eran no fumadores. De entre los 13 pacientes fumadores, en 3 (23%) el consumo era leve (Índice Paquetes-Año (IPA) <5) y en 10 (77%) era moderado o severo (IPA >5).

El consumo de alcohol como posible factor de riesgo (> 3 Unidades de Bebida Estándar (UBE) en varones y > 2 UBE en mujeres) estaba presente en 19,4% de los pacientes.

## RESULTADOS

El 58,1% de pacientes presentaban comorbilidades en el momento de la inclusión en el estudio, la mayoría (67,7%) menos de 2. La mitad tomaban tratamiento para sus comorbilidades, precisando dos o más fármacos en casi el 40% de los casos (Tabla 5). El subestudio de SNP incluyó 39 participantes (62,9%) con una mediana de edad de 55 años (rango 30 a 72); el 82% eran mujeres y más de la mitad (59%) tenían estudios superiores (Tabla 5).

Tabla 5. Variables sociodemográficas y clínicas.

VARIABLE		GLOBAL N= 62 n(%)	Subestudio n=39 n(%)
EDAD	Mediana	56	55
	Rango	30-74	30-72
	≥ 55	26 (41,9)	18 (46,2)
SEXO	Hombre	11 (17,7)	7 (18)
	Mujer	51 (82,3)	32 (82)
NIVEL ESTUDIOS	Prim. - Sec.	31 (50)	16 (41)
	Est. Superiores	31 (50)	23 (59)
ESTADO CIVIL	Casado	49 (79)	22 (56,4)
	Otros	13 (21)	17 (43,6)
COMORBILIDADES	Sí	36 (58,1)	21 (53,8)
	No	26 (41,9)	18 (46,2)
NÚMERO COMORBILIDADES	< 2	42 (67,7)	27 (69,2)
	≥ 2	20 (32,3)	12 (30,8)
DM	Sí	9 (14,5)	6 (15,4)
	No	53 (85,5)	33 (84,6)
HTA	Sí	15 (24,2)	7 (18)
	No	47 (75,8)	32 (82)
SITUACIÓN FUNCIONAL/SINTOMÁTICA	Asintomático	51 (82,3)	31 (79,5)
	Con síntomas	11 (17,7)	8 (20,5)
TRATAMIENTO CONCOMITANTE	Sí	31 (50)	17 (43,6)
	No	31 (50)	22 (56,4)
NÚMERO DE FÁRMACOS	< 2	38 (61,3)	26 (66,7)
	≥ 2	24 (38,7)	13 (33,3)
TABACO	Sí	13 (21)	10 (25,6)
	No	49 (79)	29 (74,4)
ALCOHOL	Sí	12 (19,4)	9 (23,1)
	No	50 (80,7)	30 (76,9)
APOYO SOCIAL PERCIBIDO	Sí	57 (91,9)	33 (84,6)
	No	5 (9,1)	6 (15,4)

#### 4.1.2 Características de la neoplasia y del tratamiento oncoespecífico.

La tabla 6 muestra la distribución por tipo de neoplasia y tratamiento oncoespecífico recibido, con la mayoría de las pacientes (64,5%) con carcinoma de mama y recibiendo la quimioterapia como tratamiento adyuvante (67,7%).

Se muestra también el porcentaje de pacientes, con cáncer de mama, que reciben otros tratamientos antineoplásicos (radioterapia u hormonoterapia) durante el periodo del estudio.

Tabla 6. Tipo de neoplasia y tratamiento oncoespecífico recibido.

VARIABLE		N= 62
TIPO DE TUMOR	Mama	40 (64,5%)
	Colon	22 (35,5%)
QUIMIOTERAPIA	Neoadyuvante	20 (32,3%)
	Adyuvante	42 (67,7%)
RADIOTERAPIA ADYVANTE (MAMA n=40)	Sí	31 (77,5%)
	No	9 (22,5%)
HORMONOTERAPIA (MAMA n=40)	Sí	26 (65%)
	No	14 (35%)

Los fármacos incluidos en el esquema de tratamiento adyuvante en los pacientes con CCR eran capecitabina y oxaliplatino. El tratamiento de quimioterapia, neoadyuvante o adyuvante, en pacientes con carcinoma de mama incluía doxorrubicina, ciclofosfamida y paclitaxel.

#### 4.2 ANÁLISIS DE POLIMORFISMOS

Para cada uno de los genes analizados, se identifica la variante de polimorfismo presente en cada uno de los 39 pacientes que aceptaron participar en el subestudio de SNPs.

En el anexo (tabla S1) se muestran de manera detallada las variantes identificadas en cada polimorfismo estudiado en cada uno de los pacientes, así como los clústeres correspondientes (Figs. S1-S6).

Para facilitar el análisis posterior, se agrupa cada polimorfismo en 2 grupos en función de la presencia o ausencia de la variante identificada como potencial factor de riesgo o protector sobre el deterioro cognitivo (tabla 7). Esta selección se realiza en base a la evidencia científica actual.



## RESULTADOS

Tabla 7. Variantes de SNPs agrupadas.

SNP	Variante	n= 39 (%)
<b>rs1137101</b> <b>(LEPR)</b>	AA	12 (30,8%)
	No AA	27 (69,2%)
<b>rs1800497</b> <b>(ANKK1)</b>	T presente	15 (38,5%)
	T ausente	24 (61,5%)
<b>rs1800629</b> <b>(TNF<math>\alpha</math>)</b>	GG	25(64,1%)
	AG	14 (35,9%)
<b>rs1800795</b> <b>(IL-6)</b>	GT	17 (43,6%)
	GG	22 (56,4%)
<b>rs471692</b> <b>(TOP2A)</b>	CT	9 (23,1%)
	CC	30 (76,9%)
<b>rs6265</b> <b>(BDNF)</b>	GA	16 (41%)
	No GA	23 (59%)
<b>rs429358</b> <b>(APOE)</b>	$\epsilon$ 4 ausente	30 (76,9%)
	$\epsilon$ 4 presente	9 (23,1%)

### 4.3 EVALUACIÓN NEUROCOGNITIVA

La evaluación neurocognitiva se realiza mediante la batería de test previamente seleccionados.

En todos los test se recoge la puntuación estimada ajustada por edad y nivel educativo (de acuerdo a los valores normativos aprobados por cada test) excepto en test de memoria visual, en el que se emplea el percentil, y en TMT- A y B en el que se registran los segundos que se tarda en completar la actividad por resultar más representativa la interpretación de los resultados.

Las puntuaciones brutas (mediana) de cada test en cada uno de los momentos de la evaluación, tanto en la población global como en cada uno de los subgrupos según la neoplasia, se muestran en la tabla 8.

## RESULTADOS

Tabla 8. Mediana de puntuación en cada test en los tres momentos de evaluación en la población global y según tipo de tumor.

TEST		M0	M1	M2
FAST	Global	31,5	34	39
	Mama	34	37	42
	CCR	26,5	27	35
RAVLT-TOTAL	Global	45	39	45
	Mama	45,5	41	46
	CCR	41	38,5	42
Clave de números	Global	10	10	12
	Mama	10	10	11,5
	CCR	10,5	10	12
Cubos	Global	11	11	12
	Mama	11	11	12
	CCR	11	11,5	13
Dígitos	Global	10	10	12
	Mama	10	10	12
	CCR	10	10,5	12
Memoria visual (percentil)	Global	60	60	70
	Mama	60	60	80
	CCR	70	45	70
Letras y números	Global	11	9	11
	Mama	10	9	11
	CCR	11	10,5	11
Stroop	Global	50	50	51
	Mama	49,5	50	51
	CCR	51,5	53,5	52
TMT A (segundos)	Global	40	40	35
	Mama	37	36	37,5
	CCR	45,5	46,5	32
TMT B (segundos)	Global	97	90	80
	Mama	90	88	80
	CCR	118	105	91

## 4.4 EVALUACIÓN NEUROCOGNITIVA Y ESTUDIO DE LA RELACIÓN CON LOS DIFERENTES FACTORES

Con el objetivo de facilitar la interpretación de los resultados, al igual que se hace con los polimorfismos, también el resto de factores identificados se agrupan en 2 categorías. Para este análisis de los subgrupos, se utiliza de nuevo el valor de la puntuación estimada ajustada por edad y nivel educativo en todos los test excepto en memoria visual y TMT en los que se especifica la medida utilizada (percentil y tiempo medido en segundos, respectivamente).

## RESULTADOS

Para cada variable, los datos se muestran en una tabla que recoge la media, la desviación típica (DT) y el intervalo de confianza con límite inferior (IC-I) y límite superior (IC-S) de las puntuaciones obtenidas en cada uno de los test en los diferentes momentos de evaluación (M0-M2). Todos ellos se presentan subdivididos en las 2 categorías seleccionadas para cada factor.

Además, se analiza si las principales variables (puntuaciones obtenidas en los test) de nuestro trabajo son independientes respecto a los factores estudiados. Este análisis se lleva a cabo mediante la comparación de las medias de las distribuciones de la variable cuantitativa en los diferentes grupos establecidos por la variable categórica. En nuestro caso, debido al tamaño muestral por grupos, se utiliza el test U de Mann-Whitney.

Cuando el p-valor resulta significativo ( $p < 0,05$ , marcado en rojo) podemos con un 95% de confianza aceptar la hipótesis de que existe una diferencia estadísticamente significativa en el valor medio de la variable entre los diferentes grupos establecidos para cada factor.

En las tablas S2-S24 del anexo se muestran los datos al completo incluyendo todos los factores y test analizados.

### 4.4.1 Edad

Para estudiar la relación del deterioro con la edad, los pacientes se agrupan en menores de 55 años o pacientes con 55 años o más.

#### 4.4.1.1 Análisis de relación entre edad y puntuaciones.

Tabla 9. Puntuaciones en cada test en los momentos de evaluación según grupo de edad.

TEST	EDAD								U de Mann-Whitney
	<55				≥ 55				
	Media	DT	IC-I	IC-S	Media	DT	IC-I	IC-S	p
FAST M0	35,9	10,7	31,7	40,0	29,4	13,8	24,6	34,2	0,056
FAST M1	38,9	13,2	33,6	44,3	28,1	11,3	23,8	32,4	<b>0,006</b>
FAST M2	43,3	14,7	37,0	49,7	34,1	10,5	29,5	38,8	<b>0,031</b>
RAVLT-TOTAL M0	51,8	13,0	46,7	56,8	39,4	12,5	35,0	43,7	<b>0,001</b>
RAVLT-TOTAL M1	46,9	11,2	42,3	51,4	35,4	10,8	31,3	39,5	<b>0</b>
RAVLT-TOTAL M2	48,7	11,3	43,9	53,6	37,0	13,6	31,0	43,0	<b>0,007</b>
CLAVE DE NÚMEROS M0	10,1	2,7	9,0	11,1	10,8	2,2	10,0	11,5	
CLAVE DE NÚMEROS M1	9,9	3,6	8,5	11,4	10,1	2,4	9,2	11,1	
CLAVE DE NÚMEROS M2	11,8	3,3	10,4	13,2	11,7	2,1	10,8	12,6	
CUBOS M0	10,8	2,8	9,7	11,8	11,3	2,4	10,5	12,2	
CUBOS M1	11,1	3,7	9,6	12,6	10,7	2,4	9,8	11,6	
CUBOS M2	12,7	3,1	11,4	14,0	12,4	2,2	11,5	13,4	
DIGITOS M0	9,9	2,7	8,8	10,9	11,1	2,3	10,3	11,9	
DIGITOS M1	10,1	3,0	8,9	11,3	10,2	2,4	9,3	11,2	
DIGITOS M2	11,4	3,2	10,0	12,8	11,6	3,0	10,3	12,9	
VISUAL PERCENTIL M0	56,8	30,0	45,2	68,4	60,6	27,4	51,0	70,2	0,617
VISUAL PERCENTIL M1	59,8	28,4	48,3	71,3	51,4	32,5	39,0	63,8	0,332
VISUAL PERCENTIL M2	77,0	23,9	66,6	87,3	62,7	23,9	52,1	73,3	<b>0,036</b>
Letras y números M0	9,6	2,6	8,6	10,6	11,4	2,7	10,5	12,3	<b>0,017</b>
Letras y números M1	9,2	3,1	8,0	10,5	10,2	2,9	9,1	11,4	0,316
Letras y números M2	10,2	3,1	8,8	11,5	11,0	2,9	9,8	12,3	0,416
STROOP Interferencia M0	1,60	13,16	-3,51	6,70	2,02	10,94	-1,79	5,84	
STROOP Interferencia M1	2,11	10,03	-1,94	6,16	0,61	11,62	-3,81	5,03	
STROOP Interferencia M2	4,00	10,73	-,64	8,64	-0,21	7,87	-3,70	3,28	
TMT-A M0 (seg)	35,7	14,1	30,2	41,2	58,8	25,6	49,7	67,8	<b>0</b>
TMT-A M1 (seg)	36,6	18,0	29,3	43,8	51,5	17,9	44,7	58,3	<b>0</b>
TMT-A M2 (seg)	32,5	13,4	26,7	38,3	52,8	23,7	42,3	63,3	<b>0</b>
TMT-B M0 (seg)	94,3	61,3	70,5	118,0	142,4	102,4	106,1	178,7	<b>0,007</b>
TMT-B M1 (seg)	76,9	39,9	60,8	93,0	127,2	70,9	100,2	154,2	<b>0,001</b>
TMT-B M2 (seg)	77,3	36,8	61,4	93,3	118,5	62,5	90,7	146,2	<b>0,017</b>

\*DT: desviación típica. IC-I: Límite inferior del intervalo de confianza. IC-S: Límite superior del intervalo de confianza.

## RESULTADOS

A pesar de utilizar las puntuaciones estimadas, ya ajustadas por edad, existe una diferencia estadísticamente significativa (marcada en rojo) entre el valor medio de la puntuación, fundamentalmente en los test que evalúan la memoria y la función ejecutiva, en los 2 grupos de edad (tabla 9). Tanto en RAVLT como en TMT, las diferencias según edad se detectan en los 3 momentos evaluados.

## 4.4.2 Sexo

### 4.4.2.1 Análisis de relación entre sexo y puntuaciones.

Los estadísticos correspondientes a los resultados en cada uno de los test de acuerdo al sexo se muestran en la tabla 10.

Tabla 10. Puntuaciones en cada test en los momentos de evaluación según sexo.

TEST	SEXO								U de Mann-Whitney
	Mujer				Hombre				
	Media	DT	IC-I	IC-S	Media	DT	IC-I	IC-S	p
FAST M0	18,9	6,0	17,2	20,6	18,7	5,3	15,2	22,3	
FAST M1	19,0	7,9	16,6	21,3	16,8	4,1	13,6	19,9	
FAST M2	20,6	6,9	18,3	22,8	21,4	4,9	16,9	25,9	
RAVLT-TOTAL M0	46,4	15,0	42,1	50,6	38,5	5,7	34,6	42,3	
RAVLT-TOTAL M1	42,0	12,9	38,2	45,9	34,6	6,3	29,7	39,4	
RAVLT-TOTAL M2	43,7	14,4	38,9	48,4	39,4	8,9	31,2	47,7	
CLAVE DE NÚMEROS M0	10,4	2,6	9,7	11,1	10,7	1,7	9,6	11,9	
CLAVE DE NÚMEROS M1	10,1	3,2	9,1	11,0	9,8	1,4	8,7	10,8	
CLAVE DE NÚMEROS M2	11,8	2,9	10,9	12,8	11,3	1,8	9,6	12,9	
CUBOS M0	10,8	2,7	10,0	11,6	12,4	1,2	11,6	13,2	<b>0,017</b>
CUBOS M1	10,7	3,3	9,7	11,7	11,9	0,8	11,3	12,5	0,095
CUBOS M2	12,4	2,8	11,5	13,3	13,3	1,6	11,8	14,8	0,27
DIGITOS M0	10,5	2,7	9,7	11,3	10,8	1,8	9,6	12,0	
DIGITOS M1	10,1	2,8	9,3	10,9	10,6	2,3	8,8	12,3	
DIGITOS M2	11,3	3,2	10,2	12,3	12,6	2,1	10,7	14,5	
VISUAL PERCENTIL M0	55,3	28,9	47,2	63,4	75,5	19,4	62,4	88,5	<b>0,034</b>
VISUAL PERCENTIL M1	53,4	30,7	44,2	62,5	65,6	29,9	42,5	88,6	0,241
VISUAL PERCENTIL M2	68,9	25,7	60,5	77,4	75,7	18,8	58,3	93,1	0,608
Letras y números M0	10,3	2,5	9,5	11,0	12,1	3,3	9,9	14,3	0,069
Letras y números M1	9,3	3,0	8,4	10,2	12,0	2,3	10,2	13,8	<b>0,009</b>
Letras y números M2	10,1	3,0	9,2	11,1	13,1	1,9	11,4	14,9	<b>0,01</b>
STROOP Interferencia M0	0,60	11,48	-2,63	3,83	7,53	12,67	-0,98	16,04	0,07
STROOP Interferencia M1	0,22	11,14	-3,09	3,53	6,96	7,02	1,56	12,36	<b>0,038</b>
STROOP Interferencia M2	1,58	10,07	-1,73	4,88	3,94	6,46	-2,03	9,91	0,266
TMT-A M0 (seg)	48,3	23,5	41,6	55,0	47,5	27,3	29,2	65,9	
TMT-A M1 (seg)	44,7	19,8	38,9	50,6	43,0	17,9	29,3	56,7	
TMT-A M2 (seg)	44,2	22,9	36,7	51,7	32,9	6,7	26,6	39,1	
TMT-B M0 (seg)	122,7	92,0	96,5	148,9	109,4	74,4	59,4	159,4	
TMT-B M1 (seg)	102,7	61,6	84,4	120,9	107,2	74,5	50,0	164,5	
TMT-B M2 (seg)	99,0	58,4	79,8	118,2	88,9	26,2	64,6	113,1	

\*DT: desviación típica. IC-I: Límite inferior del intervalo de confianza. IC-S: Límite superior del intervalo de confianza.

## RESULTADOS

Según el sexo, existe una diferencia estadísticamente significativa en las puntuaciones de test que evalúan memoria visual, función ejecutiva y función visoconstructiva fundamentalmente en momento basal y en la evaluación inmediatamente posterior al fin de quimioterapia.

### 4.4.3 Nivel de estudios

#### 4.4.3.1 Análisis de relación entre nivel de estudios y puntuaciones.

Agrupados por nivel de estudios; con nivel de básico (primaria-secundaria) o superior (bachillerato-universitario), las puntuaciones se recogen en la tabla 11.

Tabla 11. Puntuaciones en cada test en los momentos de evaluación según nivel de estudios.

TEST	NIVEL DE ESTUDIOS								U de Mann-Whitney
	Básico				Superior				
	Media	DT	IC-I	IC-S	Media	DT	IC-I	IC-S	p
FAST M0	28,0	11,9	23,6	32,4	36,6	12,4	32,1	41,2	0,007
FAST M1	27,8	10,6	23,3	32,3	37,5	13,8	32,4	42,5	0,007
FAST M2	34,4	9,7	29,6	39,2	41,8	15,0	35,9	47,7	0,06
RAVLT-TOTAL M0	42,4	13,7	37,4	47,4	47,5	14,3	42,3	52,7	
RAVLT-TOTAL M1	38,1	12,6	32,8	43,4	42,9	11,9	38,6	47,3	
RAVLT-TOTAL M2	42,0	14,3	34,9	49,1	43,7	13,5	38,3	49,0	
CLAVE DE NÚMEROS M0	10,3	2,2	9,5	11,1	10,6	2,6	9,6	11,6	
CLAVE DE NÚMEROS M1	9,8	2,9	8,5	11,0	10,3	3,1	9,1	11,4	
CLAVE DE NÚMEROS M2	11,5	2,5	10,3	12,7	11,9	2,9	10,8	13,1	
CUBOS M0	11,0	2,6	10,1	12,0	11,1	2,6	10,1	12,1	
CUBOS M1	10,5	2,4	9,5	11,5	11,2	3,5	9,9	12,5	
CUBOS M2	12,3	2,4	11,2	13,5	12,7	2,9	11,6	13,8	
DIGITOS M0	10,9	2,5	10,0	11,9	10,2	2,6	9,2	11,1	
DIGITOS M1	10,3	2,3	9,3	11,2	10,1	3,0	9,0	11,2	
DIGITOS M2	11,5	3,5	9,8	13,2	11,5	2,8	10,4	12,6	
VISUAL PERCENTIL M0	55,6	27,3	45,6	65,7	62,1	29,5	51,3	72,9	
VISUAL PERCENTIL M1	49,6	32,0	36,1	63,1	59,8	29,3	49,1	70,6	
VISUAL PERCENTIL M2	64,4	25,4	51,8	77,1	73,7	24,0	64,2	83,2	
Letras y números M0	10,5	3,0	9,4	11,6	10,7	2,5	9,7	11,6	
Letras y números M1	10,0	3,2	8,6	11,4	9,6	2,9	8,5	10,6	
Letras y números M2	9,8	2,8	8,4	11,2	11,1	3,1	9,9	12,3	
STROOP Interferencia M0	-0,35	9,88	-3,98	3,27	4,02	13,42	-0,91	8,94	
STROOP Interferencia M1	1,53	12,74	-3,85	6,91	1,16	9,29	-2,25	4,57	
STROOP Interferencia M2	-0,47	9,34	-5,12	4,17	3,55	9,56	-0,23	7,33	
TMT-A M0 (seg)	58,2	27,4	48,1	68,3	37,8	13,8	32,6	43,0	0,003
TMT-A M1 (seg)	52,7	20,1	44,2	61,2	38,1	16,3	32,1	44,1	0,004
TMT-A M2 (seg)	51,1	25,7	38,3	63,9	36,6	16,2	30,2	43,1	0,093
TMT-B M0 (seg)	152,8	109,8	112,6	193,1	86,7	38,7	72,2	101,1	0,002
TMT-B M1 (seg)	129,8	77,4	97,2	162,5	82,9	39,9	68,3	97,6	0,008
TMT-B M2 (seg)	121,6	65,6	88,9	154,2	81,4	39,4	65,8	97,0	0,047

\*DT: desviación típica. IC-I: Límite inferior del intervalo de confianza. IC-S: Límite superior del intervalo de confianza.



## RESULTADOS

Según el nivel de estudios, existe una diferencia significativa en los resultados de FAST y TMT, que evalúan función ejecutiva y atención.

### 4.4.4 Estado civil

#### 4.4.4.1 Análisis de relación entre estado civil y puntuaciones.

Las puntuaciones de acuerdo a estado civil se reportan agrupadas en casados en el momento de la entrada en el estudio y no casados (solteros, separados y viudos).

Tabla 12. Puntuaciones en cada test en los momentos de evaluación según estado civil.

TEST	ESTADO CIVIL								U de Mann-Whitney
	Casado				No casado				
	Media	DT	IC-I	IC-S	Media	DT	IC-I	IC-S	P
FAST M0	32,1	12,4	28,5	35,6	33,2	14,8	24,3	42,2	
FAST M1	34,3	13,3	30,1	38,4	29,8	13,2	21,9	37,8	
FAST M2	39,4	14,0	34,8	44,0	35,9	10,6	26,1	45,7	
RAVLT-TOTAL M0	45,0	14,9	40,7	49,3	44,8	11,0	38,2	51,5	
RAVLT-TOTAL M1	41,7	13,2	37,6	45,9	37,8	8,7	32,6	43,1	
RAVLT-TOTAL M2	43,7	14,2	39,0	48,3	39,4	10,8	29,4	49,4	
CLAVE DE NÚMEROS M0	10,5	2,4	9,8	11,2	10,4	2,5	8,9	11,9	
CLAVE DE NÚMEROS M1	9,9	2,7	9,1	10,8	10,4	3,8	8,1	12,7	
CLAVE DE NÚMEROS M2	11,8	2,9	10,8	12,7	11,7	1,6	10,2	13,2	
CUBOS M0	11,2	2,6	10,5	12,0	10,5	2,4	9,0	11,9	
CUBOS M1	11,1	3,1	10,1	12,1	10,2	2,8	8,5	11,8	
CUBOS M2	12,6	2,8	11,6	13,5	12,6	2,1	10,7	14,5	
DIGITOS M0	10,5	2,6	9,7	11,2	10,8	2,6	9,2	12,3	
DIGITOS M1	10,5	2,7	9,6	11,3	9,3	2,7	7,7	11,0	
DIGITOS M2	11,3	2,8	10,4	12,3	12,3	4,5	8,1	16,4	
VISUAL PERCENTIL M0	57,3	28,7	49,1	65,6	64,6	27,7	47,9	81,4	
VISUAL PERCENTIL M1	58,6	30,2	49,2	68,0	45,0	31,2	26,2	63,8	
VISUAL PERCENTIL M2	69,3	25,0	61,1	77,6	73,6	24,8	50,6	96,5	
Letras y números M0	10,4	3,0	9,6	11,3	11,2	1,6	10,3	12,2	
Letras y números M1	9,9	3,2	8,9	10,9	9,3	2,4	7,9	10,8	
Letras y números M2	10,6	3,1	9,6	11,6	10,6	2,2	8,5	12,6	
STROOP Interferencia M0	2,44	12,58	-1,17	6,05	-0,47	8,87	-5,83	4,89	
STROOP Interferencia M1	1,80	10,98	-1,63	5,22	-0,21	10,56	-6,59	6,18	
STROOP Interferencia M2	1,88	9,77	-1,33	5,09	2,27	9,15	-6,19	10,73	
TMT-A M0 (seg)	44,2	21,8	37,9	50,6	62,8	26,6	46,7	78,8	<b>0,012</b>
TMT-A M1 (seg)	41,1	18,4	35,4	46,9	55,2	18,8	43,9	66,6	<b>0,016</b>
TMT-A M2 (seg)	41,0	21,4	34,0	48,0	50,1	22,4	29,4	70,9	0,308
TMT-B M0 (seg)	115,6	93,1	88,6	142,7	137,5	70,4	94,9	180,0	0,088
TMT-B M1 (seg)	90,4	45,1	76,3	104,4	145,5	92,0	89,9	201,1	<b>0,022</b>
TMT-B M2 (seg)	94,4	51,1	77,6	111,2	114,1	73,0	46,7	181,6	0,707

## RESULTADOS

De todos los test, solo los resultados obtenidos en Trail Making Test presentan una diferencia estadísticamente significativa según el estado civil en el momento basal (en TMT-A) y en M1 (TMT-A y TMT-B).

## 4.4.5 Comorbilidades

### 4.4.5.1 Análisis de relación entre presencia de comorbilidades y puntuaciones.

Las puntuaciones obtenidas en los pacientes con o sin comorbilidades aparecen en la tabla 13.

Tabla 13. Puntuaciones en cada test en los momentos de evaluación según presencia de comorbilidades.

TEST	COMORBILIDADES								U de Mann-Whitney
	Sí				No				
	Media	DT	IC-I	IC-S	Media	DT	IC-I	IC-S	P
FAST M0	29,3	11,8	25,3	33,3	36,5	13,2	31,2	41,8	0,029
FAST M1	29,3	11,4	25,2	33,4	38,7	14,0	32,7	44,8	0,016
FAST M2	34,2	10,3	29,9	38,4	44,7	15,0	37,7	51,7	0,011
RAVLT-TOTAL M0	42,2	14,3	37,3	47,0	48,8	13,1	43,5	54,1	0,043
RAVLT-TOTAL M1	36,2	9,9	32,6	39,8	47,2	12,7	41,7	52,7	0
RAVLT-TOTAL M2	38,6	13,9	32,9	44,4	48,5	11,5	43,1	53,8	0,024
CLAVE DE NÚMEROS M0	10,0	2,2	9,3	10,8	11,0	2,6	10,0	12,1	
CLAVE DE NÚMEROS M1	9,4	2,8	8,4	10,4	11,0	3,0	9,6	12,3	
CLAVE DE NÚMEROS M2	11,3	2,3	10,4	12,3	12,3	3,2	10,8	13,8	
CUBOS M0	10,8	2,5	10,0	11,7	11,4	2,7	10,3	12,5	
CUBOS M1	10,2	2,8	9,2	11,3	11,8	3,2	10,4	13,2	
CUBOS M2	12,2	2,2	11,3	13,1	13,0	3,2	11,5	14,5	
DIGITOS M0	10,8	2,7	9,8	11,7	10,3	2,3	9,3	11,2	
DIGITOS M1	9,9	2,5	9,0	10,8	10,5	3,0	9,2	11,8	
DIGITOS M2	11,6	3,1	10,3	12,8	11,4	3,1	10,0	12,8	
VISUAL PERCENTIL M0	61,3	29,2	51,4	71,1	55,6	27,5	44,5	66,7	
VISUAL PERCENTIL M1	53,1	31,2	41,9	64,4	58,5	30,3	45,4	71,6	
VISUAL PERCENTIL M2	68,0	26,1	57,2	78,8	72,5	23,4	61,6	83,4	
Letras y números M0	8,4	2,9	7,4	9,4	8,8	2,8	7,7	10,0	
Letras y números M1	8,4	3,3	7,2	9,6	8,5	3,0	7,2	9,8	
Letras y números M2	8,3	3,5	6,9	9,7	10,0	2,5	8,8	11,2	
STROOP Interferencia M0	2,10	9,89	-1,25	5,44	1,46	14,43	-4,37	7,29	
STROOP Interferencia M1	2,08	8,64	-1,04	5,19	0,27	13,43	-5,53	6,08	
STROOP Interferencia M2	,88	8,80	-2,75	4,52	3,27	10,54	-1,67	8,20	
TMT-A M0 (seg)	53,0	23,6	44,9	61,1	41,7	23,3	32,3	51,1	0,015
TMT-A M1 (seg)	48,3	20,1	41,0	55,5	39,2	17,3	31,7	46,6	0,079
TMT-A M2 (seg)	48,8	22,5	39,5	58,1	34,5	17,7	26,2	42,7	0,01
TMT-B M0 (seg)	130,4	96,6	97,2	163,6	106,7	76,5	75,7	137,6	0,068
TMT-B M1 (seg)	116,2	65,5	92,5	139,8	85,7	56,3	61,3	110,0	0,017
TMT-B M2 (seg)	114,3	57,5	90,6	138,1	76,3	43,2	56,1	96,6	0,009

\*DT: desviación típica. IC-I: Límite inferior del intervalo de confianza. IC-S: Límite superior del intervalo de confianza.

## RESULTADOS

La presencia o ausencia de comorbilidades se asocia con diferencias estadísticamente significativas en la puntuación en todas las evaluaciones de FAST y RAVLT, así como en la primera y última evaluación de TMT-A y en las dos evaluaciones post-quimioterapia de TMT-B.

### 4.4.6 Hipertensión arterial

#### 4.4.6.1 Análisis de relación entre HTA y puntuaciones.

Las puntuaciones medias de los grupos en función de la existencia de diagnóstico de hipertensión arterial aparecen en la siguiente tabla:

Tabla 14. Puntuaciones en cada test en los momentos de evaluación según antecedente de HTA.

TEST	HTA								U de Mann-Whitney
	Sí				No				
	Media	DT	IC-I	IC-S	Media	DT	IC-I	IC-S	p
FAST M0	24,5	11,7	18,1	31,0	34,8	12,3	31,2	38,4	<b>0,01</b>
FAST M1	26,3	12,5	18,7	33,9	35,4	12,9	31,4	39,4	0,055
FAST M2	32,5	12,4	23,6	41,4	40,7	13,4	36,0	45,3	0,116
RAVLT-TOTAL M0	37,8	7,5	33,7	41,9	47,2	15,0	42,8	51,6	<b>0,018</b>
RAVLT-TOTAL M1	36,0	8,5	30,9	41,1	42,3	13,0	38,3	46,4	0,09
RAVLT-TOTAL M2	40,0	13,1	30,6	49,4	43,9	13,9	39,1	48,6	0,325
CLAVE DE NÚMEROS M0	9,7	2,3	8,4	10,9	10,7	2,4	10,0	11,4	
CLAVE DE NÚMEROS M1	9,5	2,2	8,1	10,8	10,2	3,2	9,2	11,2	
CLAVE DE NÚMEROS M2	10,8	2,4	9,1	12,5	12,0	2,8	11,1	13,0	
CUBOS M0	11,2	2,0	10,1	12,3	11,0	2,8	10,2	11,8	
CUBOS M1	10,3	2,6	8,7	11,9	11,1	3,2	10,1	12,1	
CUBOS M2	11,8	2,3	10,2	13,4	12,8	2,8	11,8	13,7	
DIGITOS M0	11,0	2,0	9,9	12,1	10,4	2,7	9,6	11,2	
DIGITOS M1	9,8	1,7	8,7	10,8	10,3	3,0	9,4	11,2	
DIGITOS M2	11,8	2,7	9,8	13,8	11,4	3,2	10,3	12,5	
VISUAL PERCENTIL M0	57,0	28,8	41,0	73,0	59,5	28,6	51,1	67,9	
VISUAL PERCENTIL M1	57,3	29,8	39,3	75,3	54,8	31,3	45,0	64,5	
VISUAL PERCENTIL M2	73,0	18,1	60,0	86,0	69,1	26,5	60,0	78,2	
Letras y números M0	11,5	3,0	9,8	13,2	10,3	2,6	9,5	11,0	
Letras y números M1	10,7	3,1	8,8	12,6	9,5	3,0	8,5	10,4	
Letras y números M2	11,3	3,2	9,0	13,6	10,4	3,0	9,4	11,4	
STROOP Interferencia M0	5,09	12,05	-1,59	11,76	0,79	11,78	-2,67	4,25	
STROOP Interferencia M1	6,66	7,96	1,85	11,48	-0,33	11,13	-3,80	3,14	
STROOP Interferencia M2	2,93	6,43	-1,68	7,53	1,66	10,36	-1,90	5,22	
TMT-A M0 (seg)	54,6	25,4	39,9	69,2	46,3	23,5	39,4	53,1	
TMT-A M1 (seg)	49,5	20,0	37,4	61,6	42,9	19,0	36,9	48,8	
TMT-A M2 (seg)	51,3	27,9	31,4	71,2	39,9	19,1	33,3	46,4	
TMT-B M0 (seg)	143,8	137,4	64,5	223,1	113,3	68,6	93,2	133,4	
TMT-B M1 (seg)	134,3	89,2	80,4	188,2	93,8	50,3	78,2	109,5	
TMT-B M2 (seg)	114,1	59,1	71,8	156,4	92,7	53,1	74,4	110,9	

\*DT: desviación típica. IC-I: Límite inferior del intervalo de confianza. IC-S: Límite superior del intervalo de confianza.

## RESULTADOS

Existe una diferencia significativa en el resultado obtenido previo al inicio de la quimioterapia en FAST y RAVLT entre aquellos con antecedente de HTA y los que no la presentan.

### 4.4.7 Situación funcional/ sintomática (ECOG)

#### 4.4.7.1 Análisis de relación entre situación funcional/sintomática y puntuaciones.

Tabla 15. Puntuaciones en cada test en los momentos de evaluación según situación funcional-sintomática.

TEST	SITUACIÓN FUNCIONAL/SINTOMÁTICA								U de Mann-Whitney
	Asintomático				Con síntomas				
	Media	DT	IC-I	IC-S	Media	DT	IC-I	IC-S	p
FAST M0	31,9	12,6	28,3	35,5	34,3	14,1	24,8	43,7	
FAST M1	33,5	13,5	29,5	37,6	31,9	12,7	22,8	41,0	
FAST M2	38,2	14,2	33,6	42,9	42,1	8,6	34,2	50,1	
RAVLT-TOTAL M0	45,8	14,7	41,7	50,0	40,8	10,5	33,8	47,9	
RAVLT-TOTAL M1	40,9	11,8	37,4	44,5	40,3	15,2	29,4	51,2	
RAVLT-TOTAL M2	41,6	13,3	37,2	45,9	50,9	14,0	37,9	63,8	
CLAVE DE NÚMEROS M0	10,4	2,4	9,7	11,0	10,9	2,5	9,3	12,6	
CLAVE DE NÚMEROS M1	10,0	3,0	9,1	10,8	10,4	3,2	8,1	12,7	
CLAVE DE NÚMEROS M2	11,7	2,8	10,8	12,6	12,0	2,5	9,7	14,3	
CUBOS M0	10,8	2,4	10,1	11,5	12,5	3,0	10,5	14,5	
CUBOS M1	10,6	3,1	9,7	11,6	12,0	2,6	10,2	13,8	
CUBOS M2	12,4	2,6	11,6	13,3	13,3	3,0	10,5	16,1	
DIGITOS M0	10,3	2,6	9,5	11,0	11,8	1,9	10,5	13,1	0,032
DIGITOS M1	10,0	2,8	9,2	10,8	11,0	2,1	9,5	12,5	0,183
DIGITOS M2	11,4	3,2	10,4	12,5	11,9	2,1	9,9	13,8	0,925
VISUAL PERCENTIL M0	57,3	28,7	49,2	65,3	66,4	27,1	48,1	84,6	
VISUAL PERCENTIL M1	55,3	31,1	46,0	64,7	55,5	30,2	33,9	77,1	
VISUAL PERCENTIL M2	69,6	26,0	61,1	78,1	72,1	17,8	55,7	88,6	
Letras y números M0	10,5	2,9	9,7	11,3	10,9	1,6	9,8	12,0	
Letras y números M1	9,5	3,2	8,5	10,4	11,1	2,0	9,7	12,5	
Letras y números M2	10,4	3,2	9,3	11,4	11,7	1,4	10,4	13,0	
STROOP Interferencia M0	1,22	11,52	-2,02	4,46	4,65	13,75	-4,59	13,88	
STROOP Interferencia M1	1,72	9,76	-1,21	4,66	-0,49	15,24	-11,39	10,41	
STROOP Interferencia M2	1,27	10,01	-2,02	4,56	5,62	5,96	0,10	11,13	
TMT-A M0 (seg)	45,8	22,0	39,5	52,0	59,1	30,0	38,9	79,3	
TMT-A M1 (seg)	43,9	19,2	38,2	49,7	46,8	20,7	32,0	61,6	
TMT-A M2 (seg)	40,8	19,0	34,6	47,1	51,0	32,8	20,7	81,3	
TMT-B M0 (seg)	120,9	91,5	94,9	146,9	117,5	78,7	64,6	170,3	
TMT-B M1 (seg)	96,3	43,6	83,2	109,4	135,3	115,2	52,9	217,7	
TMT-B M2 (seg)	96,1	51,8	79,1	113,1	104,7	72,3	37,9	171,6	

\*DT: desviación típica. IC-I: Límite inferior del intervalo de confianza. IC-S: Límite superior del intervalo de confianza.

La existencia de síntomas solo se asocia con diferencia estadísticamente significativa en la puntuación del test de Dígitos en la evaluación inicial.

### 4.4.8 Tabaco y Alcohol

#### 4.4.8.1 Análisis de relación entre tóxicos y puntuaciones.

De acuerdo al consumo de alcohol y tabaco, se muestran los datos en las tablas 16 y 17.

Tabla 16. Puntuaciones en cada test en los momentos de evaluación según tabaquismo.

TEST	TABACO								U de Mann-Whitney
	Sí				No				
	Media	DT	IC-I	IC-S	Media	DT	IC-I	IC-S	p
FAST M0	31,7	13,3	27,9	35,5	34,7	11,0	28,0	41,4	
FAST M1	32,9	14,1	28,6	37,2	34,4	10,4	27,8	41,0	
FAST M2	39,9	14,7	34,8	45,1	35,5	8,5	29,7	41,2	
RAVLT-TOTAL M0	42,9	13,9	38,9	46,9	52,8	12,5	45,2	60,3	<b>0,024</b>
RAVLT-TOTAL M1	40,8	12,0	37,1	44,5	41,0	13,9	32,1	49,9	0,736
RAVLT-TOTAL M2	41,9	14,0	37,0	46,7	46,5	12,7	38,0	55,1	0,397
CLAVE DE NÚMEROS M0	10,2	2,5	9,5	10,9	11,2	2,3	9,9	12,6	
CLAVE DE NÚMEROS M1	10,0	3,1	9,0	10,9	10,3	2,7	8,6	12,0	
CLAVE DE NÚMEROS M2	11,5	2,9	10,4	12,5	12,6	1,8	11,4	13,8	
CUBOS M0	10,8	2,7	10,0	11,6	12,1	2,1	10,8	13,3	0,069
CUBOS M1	10,4	3,2	9,5	11,4	12,5	2,0	11,2	13,8	<b>0,006</b>
CUBOS M2	12,3	2,9	11,3	13,3	13,5	1,5	12,4	14,5	0,075
DIGITOS M0	10,3	2,3	9,7	11,0	11,4	3,2	9,4	13,3	
DIGITOS M1	9,8	2,6	9,0	10,6	11,5	2,9	9,6	13,4	
DIGITOS M2	11,1	3,3	10,0	12,3	12,6	2,1	11,3	14,0	
VISUAL PERCENTIL M0	54,7	28,3	46,6	62,8	74,6	23,5	60,4	88,8	
VISUAL PERCENTIL M1	51,0	30,3	41,7	60,4	70,8	27,8	53,2	88,5	
VISUAL PERCENTIL M2	66,0	26,4	56,8	75,2	82,3	13,3	73,3	91,2	
Letras y números M0	10,4	2,7	9,6	11,2	11,3	2,8	9,6	13,0	
Letras y números M1	9,3	3,0	8,4	10,3	11,3	2,9	9,4	13,1	
Letras y números M2	10,2	3,0	9,1	11,2	11,9	2,7	10,1	13,7	
STROOP Interferencia M0	0,21	10,45	-2,79	3,21	7,93	15,20	-1,26	17,12	0,164
STROOP Interferencia M1	1,74	10,09	-1,37	4,85	-0,18	13,52	-8,77	8,42	0,568
STROOP Interferencia M2	0	8,86	-3,09	3,09	7,96	9,56	1,53	14,38	<b>0,024</b>
TMT-A M0 (seg)	50,0	24,6	42,9	57,2	41,2	20,8	28,7	53,8	
TMT-A M1 (seg)	46,4	20,8	40,0	52,8	37,3	10,3	30,8	43,9	
TMT-A M2 (seg)	43,4	21,9	35,8	51,0	39,4	21,1	25,2	53,5	
TMT-B M0 (seg)	128,9	96,1	101,0	156,8	88,5	41,9	63,2	113,8	
TMT-B M1 (seg)	112,4	67,4	91,6	133,2	71,2	27,6	53,6	88,7	
TMT-B M2 (seg)	98,2	54,3	79,2	117,2	95,1	57,8	56,3	133,9	

\*DT: desviación típica. IC-I: Límite inferior del intervalo de confianza. IC-S: Límite superior del intervalo de confianza.



RESULTADOS

Tabla 17. Puntuaciones en cada test en los momentos de evaluación según tabaquismo.

TEST	ALCOHOL								U de Mann-Whitney
	Sí				No				
	Media	DT	IC-I	IC-S	Media	DT	IC-I	IC-S	P
FAST M0	31,0	12,2	23,2	38,8	32,6	13,1	28,9	36,4	
FAST M1	31,5	11,1	24,5	38,5	33,7	13,9	29,4	38,0	
FAST M2	36,2	11,2	28,2	44,2	39,6	14,1	34,7	44,5	
RAVLT-TOTAL M0	41,8	11,0	34,7	48,8	45,7	14,7	41,5	49,9	
RAVLT-TOTAL M1	42,8	13,9	33,9	51,6	40,3	12,0	36,6	44,0	
RAVLT-TOTAL M2	45,0	13,9	35,0	55,0	42,4	13,8	37,7	47,2	
CLAVE DE NÚMEROS M0	10,3	3,4	8,2	12,5	10,5	2,2	9,9	11,1	
CLAVE DE NÚMEROS M1	10,1	4,2	7,4	12,8	10,0	2,6	9,2	10,8	
CLAVE DE NÚMEROS M2	12,2	3,4	9,7	14,7	11,6	2,5	10,8	12,5	
CUBOS M0	11,7	3,4	9,5	13,8	10,9	2,4	10,2	11,6	
CUBOS M1	10,7	4,0	8,1	13,2	11,0	2,8	10,1	11,8	
CUBOS M2	13,1	3,0	11,0	15,2	12,4	2,6	11,5	13,3	
DIGITOS M0	10,1	2,6	8,4	11,8	10,7	2,6	9,9	11,4	
DIGITOS M1	9,5	3,3	7,4	11,6	10,4	2,5	9,6	11,2	
DIGITOS M2	10,2	3,8	7,5	12,9	11,9	2,8	10,9	12,8	
VISUAL PERCENTIL M0	62,5	30,6	43,0	82,0	58,0	28,1	50,0	66,0	
VISUAL PERCENTIL M1	64,6	31,6	44,5	84,7	52,8	30,3	43,5	62,1	
VISUAL PERCENTIL M2	81,5	16,7	69,6	93,4	66,7	25,8	57,8	75,6	
Letras y números M0	10,5	2,0	9,2	11,8	10,6	2,9	9,8	11,4	
Letras y números M1	9,2	3,0	7,2	11,1	9,9	3,0	9,0	10,9	
Letras y números M2	9,8	2,9	7,7	11,9	10,8	3,0	9,8	11,9	
STROOP Interferencia M0	2,39	16,76	-8,26	13,04	1,70	10,63	-1,33	4,72	0,936
STROOP Interferencia M1	4,56	11,43	-2,70	11,82	0,42	10,61	-2,85	3,68	0,267
STROOP Interferencia M2	6,14	8,49	0,07	12,21	0,74	9,64	-2,57	4,05	<b>0,038</b>
TMT-A M0 (seg)	42,0	22,6	26,8	57,2	49,5	24,2	42,6	56,4	
TMT-A M1 (seg)	41,1	22,8	26,6	55,6	45,4	18,4	39,7	51,1	
TMT-A M2 (seg)	37,3	25,8	18,8	55,8	43,9	20,3	36,9	50,9	
TMT-B M0 (seg)	92,6	31,3	71,6	113,7	126,4	96,0	99,1	153,7	
TMT-B M1 (seg)	96,8	57,5	60,2	133,3	105,3	65,2	85,2	125,3	
TMT-B M2 (seg)	101,4	71,8	50,1	152,7	96,3	49,8	79,2	113,4	

\*DT: desviación típica. IC-I: Límite inferior del intervalo de confianza. IC-S: Límite superior del intervalo de confianza.

La puntuación media de RAVLT en momento basal y Cubos en momento M1 varía de manera estadísticamente significativa entre pacientes fumadores y no fumadores.

La puntuación de Stroop en M2 presenta una diferencia estadísticamente significativa entre pacientes con consumo de tóxicos (tanto alcohol como tabaco) y pacientes sin consumo.

### 4.4.9 Apoyo social percibido

#### 4.4.9.1 Análisis de relación entre apoyo social percibido y puntuaciones.

La existencia o no de una red de apoyo social, valorada por el propio paciente, se emplea para identificar los grupos presentados en la tabla 18.

Tabla 18. Puntuaciones en cada test en los momentos de evaluación según la presencia de apoyo social percibido.

TEST	APOYO SOCIAL PERCIBIDO								U de Mann-Whitney
	Sí				No				
	Media	DT	IC-I	IC-S	Media	DT	IC-I	IC-S	P
FAST M0	31,7	12,8	28,3	35,1	39,0	12,8	23,1	54,9	
FAST M1	32,4	13,2	28,7	36,1	44,3	9,9	28,5	60,0	
FAST M2	38,1	13,7	33,8	42,4	46,3	9,6	30,9	61,6	
RAVLT-TOTAL M0	45,4	13,3	41,9	49,0	39,4	22,5	11,4	67,4	
RAVLT-TOTAL M1	40,9	12,5	37,4	44,4	39,8	11,1	22,2	57,3	
RAVLT-TOTAL M2	43,1	14,1	38,6	47,5	42,3	9,3	27,4	57,1	
CLAVE DE NÚMEROS M0	10,5	2,5	9,9	11,2	9,4	1,9	7,0	11,8	0,309
CLAVE DE NÚMEROS M1	10,2	3,0	9,4	11,1	7,8	2,2	4,2	11,3	0,089
CLAVE DE NÚMEROS M2	12,0	2,7	11,2	12,9	9,0	2,0	5,8	12,2	<b>0,031</b>
CUBOS M0	11,2	2,6	10,6	11,9	9,0	2,1	6,4	11,6	
CUBOS M1	11,0	3,1	10,1	11,9	9,8	2,1	6,5	13,0	
CUBOS M2	12,7	2,7	11,9	13,6	10,8	2,1	7,5	14,0	
DIGITOS M0	10,6	2,6	9,9	11,2	10,4	2,8	6,9	13,9	
DIGITOS M1	10,2	2,8	9,4	11,0	10,3	1,5	7,9	12,6	
DIGITOS M2	11,6	3,1	10,6	12,6	10,3	2,6	6,1	14,4	
VISUAL PERCENTIL M0	59,9	28,0	52,5	67,3	47,0	33,8	5,0	89,0	
VISUAL PERCENTIL M1	57,0	30,8	48,3	65,6	35,0	23,8	-2,9	72,9	
VISUAL PERCENTIL M2	72,2	23,8	64,7	79,7	47,5	26,3	5,7	89,3	
Letras y números M0	10,8	2,7	10,0	11,5	8,6	2,6	5,4	11,8	
Letras y números M1	9,8	3,0	8,9	10,6	9,8	4,3	2,8	16,7	
Letras y números M2	10,9	2,8	10	11,8	7,5	3,7	1,6	13,4	
STROOP Interferencia M0	2,19	12,04	-1,01	5,38	-2,23	10,26	-14,97	10,50	
STROOP Interferencia M1	1,87	10,91	-1,2	4,94	-5,68	7,29	-17,28	5,92	
STROOP Interferencia M2	2,64	9,59	-0,38	5,67	-5,25	6,41	-15,46	4,95	
TMT-A M0 (seg)	47,6	23,6	41,3	53,9	54,8	30,2	17,3	92,3	
TMT-A M1 (seg)	44,3	18,3	39,2	49,5	46,0	34,0	-8,1	100,1	
TMT-A M2 (seg)	42,6	21,8	35,7	49,5	40,3	21,2	6,6	73,9	
TMT-B M0 (seg)	121,6	91,5	97,1	146,1	105,4	51,5	41,4	169,4	
TMT-B M1 (seg)	103,2	63,6	85,3	121,1	105,5	65,9	0,6	210,4	
TMT-B M2 (seg)	95,6	54,5	78,4	112,8	116,0	59,1	22	210	

\*DT: desviación típica. IC-I: Límite inferior del intervalo de confianza. IC-S: Límite superior del intervalo de confianza.

## RESULTADOS

Existe una diferencia significativa en la puntuación de test clave de números en M2 entre aquellos que perciben la existencia de apoyo social y los que no.

### 4.4.10 Tratamiento oncológico específico

#### 4.4.10.1 Análisis de relación entre tipo de tratamiento oncoespecífico y puntuaciones.

Además del momento en el que se administra la quimioterapia, se recogen también las puntuaciones de aquellas pacientes que reciben HT y/o RT adyuvante.

Tabla 19. Puntuaciones en cada test en los momentos de evaluación según momento de administración de tratamiento de quimioterapia.

TEST	QUIMIOTERAPIA								U de Mann-Whitney
	Neoadyuvante				Adyuvante				
	Media	DT	IC-I	IC-S	Media	DT	IC-I	IC-S	P
FAST M0	36,5	9,8	31,9	41,1	30,3	13,7	26,1	34,6	0,063
FAST M1	39,8	13,5	33,3	46,4	29,8	11,9	25,7	33,8	<b>0,01</b>
FAST M2	43,9	13,3	37,0	50,7	35,8	12,9	30,8	40,8	0,056
RAVLT-TOTAL M0	43,5	15,8	36,1	50,9	45,6	13,3	41,5	49,8	
RAVLT-TOTAL M1	45,2	12,2	39,3	51,1	38,5	11,9	34,5	42,5	
RAVLT-TOTAL M2	47,1	13,5	40,1	54,0	40,5	13,4	35,3	45,7	
CLAVE DE NÚMEROS M0	10,2	2,9	8,8	11,5	10,6	2,2	9,9	11,3	
CLAVE DE NÚMEROS M1	10,0	3,5	8,3	11,7	10,1	2,7	9,1	11,0	
CLAVE DE NÚMEROS M2	12,1	3,4	10,3	13,8	11,6	2,3	10,7	12,5	
CUBOS M0	11,5	2,9	10,2	12,9	10,8	2,5	10,1	11,6	
CUBOS M1	11,5	4,0	9,6	13,4	10,6	2,4	9,7	11,4	
CUBOS M2	12,9	3,3	11,2	14,6	12,4	2,3	11,5	13,2	
DIGITOS M0	10,5	2,7	9,2	11,8	10,6	2,5	9,8	11,4	
DIGITOS M1	9,8	3,1	8,3	11,3	10,4	2,5	9,5	11,2	
DIGITOS M2	11,2	3,3	9,5	12,9	11,7	2,9	10,5	12,8	
VISUAL PERCENTIL M0	48,3	30,2	34,1	62,4	63,9	26,4	55,7	72,2	
VISUAL PERCENTIL M1	60,5	29,0	46,5	74,5	52,6	31,6	42,0	63,3	
VISUAL PERCENTIL M2	71,8	24,9	59,0	84,6	68,9	25,0	59,2	78,6	
Letras y números M0	10,2	2,4	9,1	11,4	10,7	2,9	9,8	11,6	
Letras y números M1	8,8	3,4	7,2	10,4	10,3	2,7	9,3	11,2	
Letras y números M2	10,6	3,4	8,8	12,4	10,6	2,8	9,5	11,7	
STROOP Interferencia M0	1,72	14,14	-4,90	8,33	1,88	10,86	-1,50	5,27	
STROOP Interferencia M1	1,02	8,32	-2,99	5,03	1,48	12,04	-2,59	5,56	
STROOP Interferencia M2	2,43	10,83	-3,14	8,00	1,65	8,92	-1,81	5,11	
TMT-A M0 (seg)	43,9	21,3	33,9	53,9	50,2	25,1	42,3	58,2	
TMT-A M1 (seg)	41,6	20,6	31,7	51,5	45,9	18,7	39,6	52,3	
TMT-A M2 (seg)	37,8	19,9	27,5	48,0	45,3	22,3	36,6	53,9	
TMT-B M0 (seg)	93,0	46,7	71,1	114,8	133,6	101,0	101,7	165,5	
TMT-B M1 (seg)	91,4	52,2	66,2	116,5	109,7	68,0	86,7	132,8	
TMT-B M2 (seg)	81,7	43,6	59,3	104,1	107,0	58,9	84,2	129,8	

\*DT: desviación típica. IC-I: Límite inferior del intervalo de confianza. IC-S: Límite superior del intervalo de confianza.

RESULTADOS

Tabla 20. Puntuaciones en cada test en los momentos de evaluación según administración de radioterapia adyuvante.

TEST	RADIOTERAPIA ADYUVANTE								U de Mann-Whitney
	Sí				No				P
	Media	DT	IC-I	IC-S	Media	DT	IC-I	IC-S	
FAST M0	35,5	12,5	30,9	40,1	29,2	12,6	24,6	33,8	0,046
FAST M1	37,0	14,1	31,5	42,4	29,4	11,4	24,9	33,9	0,048
FAST M2	40,0	14,5	34,1	45,8	37,3	12,2	31,4	43,2	0,621
RAVLT-TOTAL M0	45,3	16,3	39,4	51,3	44,6	11,7	40,3	48,9	
RAVLT-TOTAL M1	41,3	13,7	35,9	46,6	40,4	10,9	36,0	44,7	
RAVLT-TOTAL M2	42,8	15,8	36,5	49,2	43,2	10,4	38,2	48,2	
CLAVE DE NÚMEROS M0	10,4	2,8	9,4	11,4	10,5	2,0	9,8	11,3	
CLAVE DE NÚMEROS M1	10,3	3,0	9,1	11,5	9,8	3,0	8,6	11,0	
CLAVE DE NÚMEROS M2	11,8	3,2	10,6	13,1	11,6	2,0	10,7	12,6	
CUBOS M0	11,5	2,9	10,4	12,5	10,7	2,2	9,9	11,5	
CUBOS M1	11,4	3,2	10,1	12,7	10,4	2,8	9,3	11,5	
CUBOS M2	12,7	3,0	11,5	13,9	12,3	2,1	11,3	13,3	
DIGITOS M0	10,7	2,5	9,8	11,6	10,4	2,6	9,4	11,4	
DIGITOS M1	10,6	2,5	9,6	11,5	9,8	2,9	8,6	10,9	
DIGITOS M2	11,1	3,3	9,8	12,4	12,0	2,7	10,7	13,3	
VISUAL PERCENTIL M0	60	29,8	49,1	70,9	57,7	27,4	47,7	67,8	
VISUAL PERCENTIL M1	58,9	28,5	47,9	70	51,7	32,9	38,7	64,7	
VISUAL PERCENTIL M2	69,6	26,9	58,7	80,5	70,5	22,0	59,9	81,1	
Letras y números M0	10,1	2,4	9,2	11,0	11,1	3	9,9	12,2	
Letras y números M1	9,6	3	8,4	10,7	10	3,1	8,7	11,2	
Letras y números M2	10,3	3,3	9	11,7	11	2,5	9,8	12,2	
STROOP Interferencia M0	1,73	12,59	-2,89	6,35	1,93	11,37	-2,24	6,1	
STROOP Interferencia M1	-0,17	12,18	-4,89	4,55	2,87	9,18	-0,76	6,5	
STROOP Interferencia M2	2,56	9,64	-1,33	6,46	1,09	9,68	-3,57	5,76	
TMT-A M0 (seg)	43,9	21,6	35,8	52,0	52,3	25,7	42,9	61,7	
TMT-A M1 (seg)	43,0	21,3	34,7	51,2	46,0	17,3	39,1	52,9	
TMT-A M2 (seg)	44,2	24,1	34,5	54,0	39,9	17,8	31,4	48,5	
TMT-B M0 (seg)	99,9	63,6	76,1	123,7	140	104,9	101,6	178,5	0,03
TMT-B M1 (seg)	90,7	50,8	71	110,4	116,6	72,5	87,9	145,2	0,102
TMT-B M2 (seg)	99,0	61,0	74,3	123,6	95,4	45,8	73,3	117,5	0,756

\*DT: desviación típica. IC-I: Límite inferior del intervalo de confianza. IC-S: Límite superior del intervalo de confianza.

## RESULTADOS

Tabla 21. Puntuaciones en cada test en los momentos de evaluación según administración de hormonoterapia adyuvante.

TEST	HORMONOTERAPIA ADYUVANTE								U de Mann-Whitney
	Sí				No				
	Media	DT	IC-I	IC-S	Media	DT	IC-I	IC-S	P
FAST M0	35	11,8	30,3	39,8	30,4	13,4	25,8	34,9	
FAST M1	35,9	12	30,8	40,9	31,2	14,1	26	36,4	
FAST M2	39,6	13,6	33,4	45,8	38,2	13,7	32,4	43,9	
RAVLT-TOTAL M0	45,3	15,7	39	51,7	44,7	13	40,3	49,1	
RAVLT-TOTAL M1	40,9	12,8	35,5	46,3	40,7	12,2	36,3	45,2	
RAVLT-TOTAL M2	40,5	16,6	32,9	48,0	45,2	10,4	40,8	49,6	
CLAVE DE NÚMEROS M0	10,2	2,6	9,1	11,2	10,7	2,3	9,9	11,5	
CLAVE DE NÚMEROS M1	10,1	3,5	8,6	11,6	10	2,6	9	10,9	
CLAVE DE NÚMEROS M2	11,2	2,5	10,1	12,3	12,2	2,9	11,0	13,5	
CUBOS M0	10,9	3,1	9,7	12,2	11,2	2,2	10,4	11,9	
CUBOS M1	11	3,5	9,5	12,5	10,8	2,7	9,8	11,8	
CUBOS M2	12,2	2,8	11,0	13,5	12,8	2,5	11,8	13,9	
DIGITOS M0	10	2,6	9	11,1	10,9	2,5	10,1	11,8	
DIGITOS M1	10,2	2,5	9,1	11,2	10,2	2,9	9,1	11,3	
DIGITOS M2	10,7	2,9	9,4	12,0	12,2	3,1	10,9	13,5	
VISUAL PERCENTIL M0	55,6	32	42,6	68,5	61,3	25,7	52,6	69,9	
VISUAL PERCENTIL M1	55,4	32,6	41,6	69,2	55,3	29,6	44,5	66,2	
VISUAL PERCENTIL M2	67,1	28,7	54,1	80,2	72,5	20,9	63,7	81,3	
Letras y números M0	9,8	2,3	8,8	10,7	11,2	2,9	10,2	12,2	
Letras y números M1	9,2	2,7	8,1	10,4	10,2	3,2	9	11,4	
Letras y números M2	10,0	3,1	8,5	11,4	11,2	2,8	10	12,4	
STROOP Interferencia M0	2,87	11,48	-1,77	7,50	1,08	12,29	-3,08	5,24	
STROOP Interferencia M1	1,26	9,58	-2,79	5,30	1,37	11,85	-2,97	5,72	
STROOP Interferencia M2	3,2	10,54	-1,6	7,99	,85	8,72	-2,84	4,53	
TMT-A M0 (seg)	42	18,6	34,3	49,6	52,5	26,4	43,5	61,4	
TMT-A M1 (seg)	42,8	21,4	33,8	51,8	45,7	17,8	39,2	52,3	
TMT-A M2 (seg)	42,9	20,4	33,6	52,1	42	22,9	32,4	51,7	
TMT-B M0 (seg)	101,9	64,4	75,4	128,5	133,1	101,2	98,8	167,3	
TMT-B M1 (seg)	91,8	49,2	71	112,5	112,4	71,6	86,2	138,7	
TMT-B M2 (seg)	95,2	57,1	69,3	121,2	99,4	53,4	76,8	121,9	

\*DT: desviación típica. IC-I: Límite inferior del intervalo de confianza. IC-S: Límite superior del intervalo de confianza.

El momento de administración de la quimioterapia produce diferencias estadísticamente significativas en la media de la puntuación de FAST en momento post-quimioterapia (M1) mientras que el tratamiento con RT adyuvante impacta tanto en momento M0 como en M1.

## RESULTADOS

Además, también se detectan diferencias significativas en la evaluación basal de TMT-B, implicando un posible efecto sobre las funciones ejecutivas.

La hormonoterapia adyuvante no se relaciona de manera significativa con las puntuaciones obtenidas.

### 4.4.11 Polimorfismos

#### 4.4.11.1 Análisis de relación entre SNPs y puntuaciones.

Tabla 22. Puntuaciones en cada test en los momentos de evaluación según SNP rs1137101.

TEST	rs1137101 (LEPR)								U de Mann-Whitney
	No AA				AA				
	Media	DT	IC-I	IC-S	Media	DT	IC-I	IC-S	P
FAST M0	36	12,2	31,2	40,8	33,3	15,2	23,7	43	
FAST M1	34,2	12,5	29,3	39,2	36,1	17	25,3	46,9	
FAST M2	39	12,1	33,7	44,2	45,4	14,9	34	56,9	
RAVLT-TOTAL M0	44,4	11,8	39,7	49	53,3	16,1	43	63,5	
RAVLT-TOTAL M1	40,7	11,6	36,1	45,2	47,4	14,7	38,1	56,7	
RAVLT-TOTAL M2	44,3	13,1	38,6	49,9	48,6	14,6	37,3	59,8	
CLAVE DE NÚMEROS M0	10,6	2,2	9,7	11,4	10,2	2,7	8,5	11,9	
CLAVE DE NÚMEROS M1	10	2,7	8,9	11	10,8	3,3	8,7	12,8	
CLAVE DE NÚMEROS M2	11,8	2,2	10,8	12,7	13,2	3,7	10,4	16,1	
CUBOS M0	11,5	2,7	10,5	12,6	10,2	2,3	8,7	11,6	
CUBOS M1	11,1	3	10	12,3	11,3	3,3	9,2	13,4	
CUBOS M2	13	2,5	11,9	14	12,4	3	10,2	14,7	
DIGITOS M0	11	2,5	10	12	9,5	2,7	7,8	11,2	
DIGITOS M1	10,3	2,2	9,5	11,2	9,6	3,6	7,3	11,8	
DIGITOS M2	12,4	2,5	11,4	13,5	11,1	3,6	8,4	13,9	
VISUAL PERCENTIL M0	63,5	26,7	53	74,1	57,5	27,9	39,8	75,2	
VISUAL PERCENTIL M1	62,2	27,5	51,3	73,1	57,1	28,7	38,8	75,3	
VISUAL PERCENTIL M2	71,5	25,2	60,6	82,4	72,2	23,6	54,1	90,4	
Letras y números M0	10,7	2,5	9,7	11,6	10,7	3,6	8,4	12,9	
Letras y números M1	10,1	3	8,9	11,3	9,8	3,4	7,7	12	
Letras y números M2	11,1	2,8	9,9	12,3	10,6	3,5	7,9	13,2	
STROOP Interferencia M0	2,64	12,12	-2,15	7,44	,43	10,55	-6,28	7,13	
STROOP Interferencia M1	2,15	12,37	-2,74	7,05	-2,64	7,81	-7,6	2,33	
STROOP Interferencia M2	2,65	7,56	-0,62	5,92	-2,11	10,15	-9,91	5,69	
TMT-A M0 (seg)	46,9	23	37,8	55,9	37,9	15,3	28,2	47,7	
TMT-A M1 (seg)	42,8	18,8	35,4	50,3	39,0	17,0	28,2	49,8	
TMT-A M2 (seg)	42,7	22,9	32,7	52,6	35,8	16,4	23,2	48,4	
TMT-B M0 (seg)	107,0	67,3	80,4	133,6	105,4	56,7	69,4	141,4	
TMT-B M1 (seg)	95,7	57,6	72,9	118,5	84,1	36,9	60,6	107,5	
TMT-B M2 (seg)	97	53,8	73,8	120,3	79,2	40,9	47,8	110,7	

\*DT: desviación típica. IC-I: Límite inferior del intervalo de confianza. IC-S: Límite superior del intervalo de confianza.



RESULTADOS

Tabla 23. Puntuaciones en cada test en los momentos de evaluación según SNP rs1800497.

TEST	rs1800497 (ANKK1)								U de Mann-Whitney
	T presente				T ausente				
	Media	DT	IC-I	IC-S	Media	DT	IC-I	IC-S	P
FAST M0	35,4	12	30,3	40,4	34,9	15,1	26,5	43,2	
FAST M1	35,7	15,1	29,3	42	33,4		26,8	40	
FAST M2	40,5	15	33,6	47,3	41,4	8,5	35,6	47,1	
RAVLT-TOTAL M0	50	15,2	43,5	56,4	42,5	9,6	37,2	47,8	
RAVLT-TOTAL M1	46,4	13,2	40,9	52	36,9	9,9	31,4	42,4	
RAVLT-TOTAL M2	45,3	15,9	38,1	52,5	45,8	7,5	40,7	50,9	
CLAVE DE NÚMEROS M0	10,5	2,4	9,5	11,5	10,3	2,3	9	11,6	
CLAVE DE NÚMEROS M1	10,4	3,5	9	11,9	9,9	1,6	9	10,8	
CLAVE DE NÚMEROS M2	11,9	2,8	10,6	13,2	12,7	2,7	10,9	14,5	
CUBOS M0	10,9	3,1	9,6	12,2	11,5	1,6	10,6	12,4	
CUBOS M1	11,3	3,7	9,8	12,9	11	1,6	10,1	11,9	
CUBOS M2	12,8	3	11,4	14,2	12,8	1,7	11,7	13,9	
DIGITOS M0	10,4	2,9	9,1	11,6	10,9	2,2	9,7	12,1	
DIGITOS M1	10,2	2,9	8,9	11,4	10	2,4	8,7	11,3	
DIGITOS M2	11,5	2,7	10,3	12,8	13,1	2,9	11,2	15	
VISUAL PERCENTIL M0	54	29,2	41,6	66,3	74,0	17	64,6	83,4	<b>0,033</b>
VISUAL PERCENTIL M1	59,4	28,9	47,2	71,6	62,7	26,2	48,1	77,2	0,861
VISUAL PERCENTIL M2	69,8	26,5	57,7	81,8	75,5	20,4	61,7	89,2	0,622
Letras y números M0	10,2	2,8	9	11,4	11,4	2,7	9,9	12,9	
Letras y números M1	9,9	3,2	8,5	11,2	10,3	3	8,7	12,0	
Letras y números M2	10,3	2,8	9,1	11,6	12,2	3	10,2	14,2	
STROOP Interferencia M0	1,74	9,80	-2,40	5,87	2,32	14,33	-5,62	10,26	
STROOP Interferencia M1	1,10	8,34	-2,42	4,63	0	15,19	-8,41	8,42	
STROOP Interferencia M2	-0,64	8,52	-4,51	3,24	5,04	7,39	0,08	10	
TMT-A M0 (seg)	42,4	18,8	34,4	50,3	46,9	24,8	33,1	60,6	
TMT-A M1 (seg)	41,9	19,5	33,6	50,1	41,3	16,4	32,2	50,4	
TMT-A M2 (seg)	42,1	21,8	32,2	52	38,1	21,1	23,9	52,3	
TMT-B M0 (seg)	109,9	66,6	81,8	138	101,1	60,1	67,8	134,4	
TMT-B M1 (seg)	88,9	44,5	70,1	107,7	97,2	63,4	62,1	132,3	
TMT-B M2 (seg)	90,1	49,7	67,5	112,8	95,6	54,4	59,1	132,2	

\*DT: desviación típica. IC-I: Límite inferior del intervalo de confianza. IC-S: Límite superior del intervalo de confianza.

RESULTADOS

Tabla 24. Puntuaciones en cada test en los momentos de evaluación según SNP rs1800629.

TEST	rs1800629 (TNF $\alpha$ )								U de Mann-Whitney
	GG				AG				
	Media	DT	IC-I	IC-S	Media	DT	IC-I	IC-S	P
FAST M0	36,8	13	31,4	42,2	32,3	13,1	24,7	39,8	
FAST M1	36,4	14,2	30,5	42,2	32	13,2	24,4	39,6	
FAST M2	42,6	14,1	35,8	49,4	38,1	11,2	31,3	44,8	
RAVLT-TOTAL M0	51,1	11,9	46,2	56	39,9	14,1	31,8	48,1	<b>0,006</b>
RAVLT-TOTAL M1	44,4	12,8	39,1	49,6	39,9	12,7	32,5	47,2	0,117
RAVLT-TOTAL M2	47,7	11,1	42,4	53	42,2	16,3	32,4	52,1	0,299
CLAVE DE NÚMEROS M0	10,8	2,5	9,7	11,8	9,9	2	8,7	11	
CLAVE DE NÚMEROS M1	10,6	2,9	9,4	11,8	9,6	2,8	8	11,2	
CLAVE DE NÚMEROS M2	12,7	3	11,2	14,1	11,5	2,2	10,1	12,8	
CUBOS M0	10,7	2,4	9,7	11,7	11,8	2,9	10,1	13,5	
CUBOS M1	11,2	2,7	10,1	12,3	11,2	3,7	9,1	13,3	
CUBOS M2	12,7	2,6	11,4	13,9	13	2,8	11,3	14,7	
DIGITOS M0	10,9	3	9,7	12,1	9,9	1,9	8,9	11	
DIGITOS M1	9,9	3,1	8,6	11,2	10,4	1,7	9,4	11,4	
DIGITOS M2	12,4	3,1	10,9	13,9	11,6	2,5	10,1	13,1	
VISUAL PERCENTIL M0	63,8	25,6	53,2	74,4	57,9	29,5	40,8	74,9	0,553
VISUAL PERCENTIL M1	64,2	25,5	53,7	74,7	54,3	31,1	36,4	72,2	0,424
VISUAL PERCENTIL M2	78,7	24,1	67,1	90,3	61,5	21,8	48,3	74,7	<b>0,021</b>
Letras y números M0	10,8	3	9,6	12,1	10,4	2,5	8,9	11,8	
Letras y números M1	10,2	3,5	8,8	11,7	9,7	2,3	8,4	11	
Letras y números M2	11,2	2,9	9,8	12,6	10,6	3,2	8,7	12,5	
STROOP Interferencia M0	-0,44	10,44	-4,75	3,87	6,25	12,61	-1,03	13,54	0,095
STROOP Interferencia M1	-2,49	12,01	-7,45	2,46	6,35	7,23	2,17	10,53	<b>0,007</b>
STROOP Interferencia M2	2,29	8,3	-1,71	6,29	-0,11	8,87	-5,47	5,25	0,701
TMT-A M0 (seg)	39,8	16	33,2	46,5	51,7	27,1	36,1	67,3	
TMT-A M1 (seg)	38,6	14,1	32,8	44,4	47,1	23,4	33,6	60,7	
TMT-A M2 (seg)	36,7	18,3	27,9	45,5	46,5	24,6	31,7	61,4	
TMT-B M0 (seg)	90,3	36,1	75,4	105,2	135,5	89,3	84	187	
TMT-B M1 (seg)	78,6	31,7	65,5	91,6	116,3	71,0	75,3	157,3	
TMT-B M2 (seg)	81,1	45,8	59,0	103,1	108,1	54,6	75,1	141,1	

\*DT: desviación típica. IC-I: Límite inferior del intervalo de confianza. IC-S: Límite superior del intervalo de confianza.

RESULTADOS

Tabla 25. Puntuaciones en cada test en los momentos de evaluación según SNP rs1800795.

TEST	rs1800795 (IL-6)								U de Mann-Whitney
	GT				GG				
	Media	DT	IC-I	IC-S	Media	DT	IC-I	IC-S	P
FAST M0	30,9	14,3	23,5	38,2	38,5	11,3	33,5	43,5	
FAST M1	32,7	14,9	25,1	40,4	36,4	13,1	30,6	42,2	
FAST M2	41	14,4	32,3	49,7	40,6	12,4	34,7	46,6	
RAVLT-TOTAL M0	45,6	16,2	37,2	53,9	48,3	11,6	43,1	53,4	
RAVLT-TOTAL M1	43,4	12,9	36,7	50,0	42,3	13	36,5	48	
RAVLT-TOTAL M2	42,8	14,1	34,2	51,3	47,3	13,1	41,0	53,6	
CLAVE DE NÚMEROS M0	10,2	2,4	9,0	11,5	10,6	2,3	9,6	11,6	
CLAVE DE NÚMEROS M1	10,2	3,1	8,6	11,8	10,2	2,8	9	11,5	
CLAVE DE NÚMEROS M2	12,2	3,5	10,1	14,3	12,2	2,2	11,1	13,2	
CUBOS M0	10,5	2,1	9,5	11,6	11,5	2,9	10,3	12,8	
CUBOS M1	11,3	2,6	9,9	12,6	11,1	3,4	9,6	12,6	
CUBOS M2	12,2	2,7	10,6	13,9	13,2	2,6	12	14,4	
DIGITOS M0	9,7	2	8,7	10,7	11,2	2,9	9,9	12,5	
DIGITOS M1	9,4	2,8	7,9	10,8	10,7	2,5	9,6	11,8	
DIGITOS M2	11,5	3,4	9,5	13,6	12,4	2,5	11,2	13,6	
VISUAL PERCENTIL M0	62,4	24,2	49,9	74,8	61,1	29,3	48,2	74,1	
VISUAL PERCENTIL M1	61,2	30,7	45,4	77	60,2	25,7	48,8	71,6	
VISUAL PERCENTIL M2	76,9	20,7	64,4	89,4	68,2	26,6	55,3	81	
Letras y números M0	11,0	3,1	9,4	12,6	10,4	2,6	9,3	11,5	
Letras y números M1	9,8	3,4	8	11,5	10,3	2,9	9	11,6	
Letras y números M2	10,6	3,4	8,6	12,7	11,2	2,7	9,9	12,5	
STROOP Interferencia M0	0,83	11,35	-5	6,67	2,83	11,93	-2,46	8,12	
STROOP Interferencia M1	0,08	10,24	-5,18	5,35	1,14	12,25	-4,29	6,57	
STROOP Interferencia M2	0,81	9,81	-5,12	6,73	1,66	7,71	-2,06	5,38	
TMT-A M0 (seg)	44,9	23	33	56,7	43,5	20,1	34,6	52,4	0,66
TMT-A M1 (seg)	40,1	19,1	30,3	49,9	42,8	17,8	34,9	50,7	0,496
TMT-A M2 (seg)	32,9	13,9	24,5	41,3	46,1	24	34,5	57,6	<b>0,05</b>
TMT-B M0 (seg)	124,9	69,7	89	160,7	92,3	55,8	67,6	117,1	
TMT-B M1 (seg)	99,1	62,4	67	131,1	86,7	42,9	67,7	105,8	
TMT-B M2 (seg)	78,8	34,7	57,9	99,8	101,1	58,2	73	129,1	

\*DT: desviación típica. IC-I: Límite inferior del intervalo de confianza. IC-S: Límite superior del intervalo de confianza.

RESULTADOS

Tabla 26. Puntuaciones en cada test en los momentos de evaluación según SNP rs471692.

TEST	rs471692 (TOP2A)								U de Mann-Whitney
	CC				CT				
	Media	DT	IC-I	IC-S	Media	DT	IC-I	IC-S	P
FAST M0	37,5	13,2	32,6	42,5	27,3	9,5	20	34,6	<b>0,045</b>
FAST M1	37	14,4	31,6	42,4	27,4	9	20,6	34,3	0,077
FAST M2	42,9	13,2	37,3	48,5	34,4	10,5	25,6	43,2	0,144
RAVLT-TOTAL M0	48,1	13,8	42,9	53,2	43,9	13,7	33,4	54,4	
RAVLT-TOTAL M1	44,4	13,1	39,5	49,2	37,3	10,7	29,1	45,6	
RAVLT-TOTAL M2	48,2	13	42,7	53,7	37,3	12	27,2	47,3	
CLAVE DE NÚMEROS M0	10,6	2,5	9,7	11,6	9,8	1,4	8,7	10,8	0,337
CLAVE DE NÚMEROS M1	10,4	2,6	9,4	11,4	9,4	3,6	6,7	12,2	0,246
CLAVE DE NÚMEROS M2	12,8	2,8	11,6	13,9	10,5	1,5	9,2	11,8	<b>0,039</b>
CUBOS M0	11,2	2,7	10,2	12,2	10,7	2,3	8,9	12,4	
CUBOS M1	11,3	3,1	10,2	12,5	10,8	3	8,5	13,1	
CUBOS M2	13,1	2,8	11,9	14,3	11,9	1,6	10,5	13,2	
DIGITOS M0	10,9	2,9	9,8	11,9	9,6	1,1	8,7	10,4	
DIGITOS M1	9,9	2,8	8,9	11	10,7	2,1	9,1	12,3	
DIGITOS M2	12,0	3,1	10,7	13,4	12,1	2	10,5	13,8	
VISUAL PERCENTIL M0	65,0	27,3	54,8	75,2	50,6	23,5	32,5	68,6	
VISUAL PERCENTIL M1	64,0	24,6	54,8	73,2	49,4	35,3	22,3	76,6	
VISUAL PERCENTIL M2	77,1	19,8	68,7	85,5	55,6	30,8	29,9	81,3	
Letras y números M0	10,6	3,1	9,5	11,8	10,8	1,8	9,4	12,2	
Letras y números M1	10,2	3,4	8,9	11,5	9,6	1,9	8,1	11	
Letras y números M2	10,4	2,8	9,2	11,6	12,6	2,8	10,3	14,9	
STROOP Interferencia M0	0,79	12,57	-3,91	5,48	5,87	6,39	0,96	10,78	
STROOP Interferencia M1	0,12	12,5	-4,54	4,79	2,53	5,85	-1,97	7,03	
STROOP Interferencia M2	2,01	7,33	-1,08	5,11	-0,78	11,63	-10,5	8,95	
TMT-A M0 (seg)	39,6	16,5	33,5	45,8	59	28,4	37,2	80,8	<b>0,019</b>
TMT-A M1 (seg)	37,5	15,4	31,7	43,2	55,6	20,6	39,7	71,4	<b>0,009</b>
TMT-A M2 (seg)	36,6	19,6	28,3	44,9	53,1	22,5	34,4	71,9	<b>0,031</b>
TMT-B M0 (seg)	87,2	42,8	71,3	103,2	170,8	80,5	108,9	232,6	<b>0,002</b>
TMT-B M1 (seg)	80,5	35,9	67,1	93,9	130,8	77,1	71,5	190,1	<b>0,029</b>
TMT-B M2 (seg)	81,7	44,9	62,7	100,7	123	56,8	75,5	170,5	0,053

\*DT: desviación típica. IC-I: Límite inferior del intervalo de confianza. IC-S: Límite superior del intervalo de confianza.

RESULTADOS

Tabla 27. Puntuaciones en cada test en los momentos de evaluación según SNP rs6265.

TEST	rs6265 (BDNF)								U de Mann-Whitney
	No GA				GA				
	Media	DT	IC-I	IC-S	Media	DT	IC-I	IC-S	P
FAST M0	37	13,1	31,4	42,7	32,5	13	25,6	39,4	
FAST M1	37,4	14,7	31,1	43,8	31	12	24,6	37,4	
FAST M2	43	13,9	36,5	49,5	37,1	10,9	30,2	44	
RAVLT-TOTAL M0	48,5	15,3	41,9	55,1	45,1	11,1	39,2	51	
RAVLT-TOTAL M1	43,3	13,9	37,2	49,3	42	11,3	36	48	
RAVLT-TOTAL M2	45,7	13,8	39,2	52,1	45,2	13,6	36,5	53,8	
CLAVE DE NÚMEROS M0	10,6	2,1	9,6	11,5	10,3	2,6	8,8	11,7	
CLAVE DE NÚMEROS M1	10,7	3	9,4	12	9,5	2,7	8,1	10,9	
CLAVE DE NÚMEROS M2	12	2,5	10,8	13,2	12,5	3,2	10,5	14,5	
CUBOS M0	10,8	2,6	9,6	11,9	11,6	2,5	10,2	12,9	
CUBOS M1	11,5	2,7	10,4	12,7	10,8	3,5	8,9	12,6	
CUBOS M2	13	2,6	11,7	14,2	12,6	2,7	10,9	14,3	
DIGITOS M0	10,5	3	9,2	11,8	10,6	2,2	9,5	11,8	
DIGITOS M1	10,2	3,1	8,9	11,6	9,9	1,9	8,9	10,9	
DIGITOS M2	12,4	2,7	11,1	13,6	11,6	3,1	9,6	13,6	
VISUAL PERCENTIL M0	61,5	28	49,4	73,6	61,9	26	48	75,7	
VISUAL PERCENTIL M1	62,8	29,8	50	75,7	57,5	24,8	44,3	70,7	
VISUAL PERCENTIL M2	71,7	26,1	59,5	84,0	71,7	22,3	57,5	85,8	
Letras y números M0	10,4	2,9	9,1	11,6	11,1	2,7	9,6	12,5	
Letras y números M1	10,3	3,2	8,9	11,7	9,6	2,9	8,1	11,2	
Letras y números M2	11,1	2,9	9,7	12,4	10,8	3,2	8,8	12,9	
STROOP Interferencia M0	1,4	8,71	-2,37	5,17	2,76	15,06	-5,26	10,79	
STROOP Interferencia M1	-0,98	12,02	-6,18	4,22	3,07	10,03	-2,28	8,41	
STROOP Interferencia M2	0,39	7,8	-3,26	4,04	2,85	9,66	-3,29	8,99	
TMT-A M0 (seg)	39,4	16,8	32,1	46,7	50,9	25,2	37,5	64,3	0,092
TMT-A M1 (seg)	35,8	12,4	30,5	41,2	50	22	38,3	61,7	<b>0,047</b>
TMT-A M2 (seg)	36,2	17,6	27,9	44,4	48,3	25,3	32,2	64,4	0,242
TMT-B M0 (seg)	93,8	52,9	70,9	116,6	124,8	74,2	85,3	164,4	
TMT-B M1 (seg)	78,4	25,1	67,5	89,2	111,8	72,1	73,4	150,2	
TMT-B M2 (seg)	84,8	44,8	63,8	105,8	104,1	58,9	66,6	141,5	

\*DT: desviación típica. IC-I: Límite inferior del intervalo de confianza. IC-S: Límite superior del intervalo de confianza.

RESULTADOS

Tabla 28. Puntuaciones en cada test en los momentos de evaluación según SNP rs429358.

TEST	rs429358 (APOE)								U de Mann-Whitney
	ε4 negativo				ε4 positivo				
	Media	DT	IC-I	IC-S	Media	DT	IC-I	IC-S	P
FAST M0	34,3	13,3	29,4	39,3	38	12,4	28,5	47,5	
FAST M1	34,5	14,9	28,9	40	35,9	10,1	28,2	43,6	
FAST M2	41,3	14,4	35,2	47,4	39,3	8,3	32,3	46,2	
RAVLT-TOTAL M0	47,6	14,6	42,1	53	45,6	10,4	37,5	53,6	
RAVLT-TOTAL M1	41,6	13,1	36,8	46,5	46,4	11,7	37,4	55,5	
RAVLT-TOTAL M2	44,2	13,5	38,5	49,9	49,3	13,3	38,1	60,4	
CLAVE DE NÚMEROS M0	10,4	2,3	9,6	11,2	10,6	2,7	8,5	12,6	
CLAVE DE NÚMEROS M1	10	2,7	9	11	11	3,4	8,4	13,6	
CLAVE DE NÚMEROS M2	12	3	10,7	13,3	12,8	1,9	11,2	14,3	
CUBOS M0	11	2,4	10,1	11,9	11,4	3,3	8,9	14	
CUBOS M1	11,1	2,8	10,1	12,2	11,4	3,9	8,4	14,5	
CUBOS M2	12,8	2,6	11,6	13,9	13	2,7	10,8	15,2	
DIGITOS M0	10,4	2,8	9,4	11,4	11,1	2	9,6	12,7	
DIGITOS M1	10,0	3	8,9	11,1	10,3	1,4	9,2	11,4	
DIGITOS M2	11,8	3	10,6	13,1	12,8	2,5	10,6	14,9	
VISUAL PERCENTIL M0	61,5	27,4	51,3	71,7	62,2	26,7	41,7	82,8	
VISUAL PERCENTIL M1	58,0	27,9	47,6	68,4	69,4	26,2	49,3	89,5	
VISUAL PERCENTIL M2	69,8	24,7	59,4	80,2	77,5	24,1	57,4	97,6	
Letras y números M0	10,7	3	9,6	11,8	10,6	2	9	12,1	
Letras y números M1	10,1	3,4	8,8	11,3	10	2,2	8,3	11,7	
Letras y números M2	11	3,3	9,6	12,4	10,9	1,6	9,6	12,2	
STROOP Interferencia M0	1,21	9,82	-2,46	4,88	4,45	16,64	-8,34	17,24	0,841
STROOP Interferencia M1	-1,18	9,91	-4,88	2,52	6,89	13,88	-3,79	17,56	0,024
STROOP Interferencia M2	-0,51	7,63	-3,74	2,71	6,8	9,01	-0,74	14,33	0,048
TMT-A M0 (seg)	45,1	22,5	36,7	53,5	40,8	16,4	28,2	53,4	
TMT-A M1 (seg)	42,7	17,9	36	49,4	38,1	19,6	23	53,2	
TMT-A M2 (seg)	42,5	21,1	33,5	51,4	35,5	22,3	16,9	54,1	
TMT-B M0 (seg)	112	69,6	86	138	88,1	33,1	62,6	113,6	
TMT-B M1 (seg)	95,5	52,2	76	115	80,8	52,4	40,5	121,1	
TMT-B M2 (seg)	97	52	75,1	119	77	45,7	38,8	115,2	

\*DT: desviación típica. IC-I: Límite inferior del intervalo de confianza. IC-S: Límite superior del intervalo de confianza.

De los polimorfismos estudiados, 6 de ellos se asocian con diferencias estadísticamente significativas en las puntuaciones obtenidas en alguno de los test en los diferentes momentos, aunque con una importancia variable.

rs1800497, rs1800795, rs6265 y rs429358 únicamente se asocian con diferencias estadísticamente significativas en las puntuaciones de un test (Visual, TMT-A, TMT-A y

Stroop respectivamente) mientras que los polimorfismos de TNF $\alpha$  (rs1800629) y TOP2A (rs471692) se asocian con diferencias significativas en varios test.

No se identifica un momento temporal específico en el que exista un mayor impacto de las variables de SNPs en los resultados.

No se encuentran diferencias estadísticamente significativas en la media de las puntuaciones en cada test en cada uno de los 3 momentos según los siguientes factores:

- Número de comorbilidades
- Antecedente de DM
- Tratamiento concomitante
- Número de fármacos concomitantes
- Tratamiento con hormonoterapia adyuvante
- SNP rs1137101

Las tablas con los resultados de estos factores, así como los resultados completos de todos los test incluidos en el análisis se recogen en el anexo (tablas S2-S24).

## 4.5 EVOLUCIÓN TEMPORAL NEUROCOGNITIVA

### 4.5.1 Diferencias entre los 3 momentos evaluados

Para estudiar la evolución temporal neurocognitiva de los sujetos, se calcula la diferencia entre las puntuaciones obtenidas por cada sujeto en los diferentes momentos en cada uno de los test.

Dicha diferencia se codifica y se calcula de la siguiente manera:

- D-01: A la puntuación obtenida en M0 se resta la obtenida en M1.
- D-12: A la puntuación obtenida en M1 se resta la obtenida en M2.

En todos los test, excepto en TMT, un valor positivo de la diferencia implica un peor resultado en la 2ª evaluación realizada del test (M1 en D-01 y M2 en D-12) y, por tanto, un deterioro con respecto al momento inicial. Además, a mayor valor en esa diferencia, mayor deterioro.

En TMT, un valor negativo implica un peor resultado en la 2ª evaluación (M1 y M2).

En la tabla 29 se recoge la media de estas diferencias junto con el intervalo de confianza.

## RESULTADOS

Tabla 29. Diferencia de puntuaciones entre momentos temporales.

TEST	Media [IC 95%]
FAST D-01	0,34 [-1,47 ; 2,16]
FAST D-12	-3,58 [-5,58 ; -1,58]
RAVLT D-01	4,71 [1,66 ; 7,75]
RAVLT D-12	-1,31 [-4,08 ; 1,46]
CLAVE NUM D-01	0,53 [-0,18 ; 1,23]
CLAVE NUM D-12	-1,44 [-2,21 ; 0,68]
CUBOS D-01	0,22 [-0,38 ; 0,82]
CUBOS D-12	-1,44 [-2,12 ; -0,77]
DIGITOS D-01	0,42 [-0,17 ; 1,01]
DIGITOS D-12	-0,78 [-1,75 ; 0,2]
VISUAL PERCENTIL D-01	4,45 [-3,54 ; 12,44]
VISUAL PERCENTIL D-12	-9,22 [-16,4 ; -2,05]
LETRAS Y NUM D-01	0,91 [0,2 ; 1,62]
LETRAS Y NUM D-12	-0,8 [-1,74 ; 0,14]
STROOP Interf. D-01	0,76 [-2,74 ; 4,25]
STROOP Interf. D-12	-0,2 [-3,42 ; 3,38]
TMT-A D-01	2,13 [-1,38 ; 5,64]
TMT-A D-12	0,51 [-3,57 ; 4,59]
TMT-B D-01	6,04 [-7,5 ; 19,57]
TMT-B D-12	-5,93 [-18,05 ; 6,19]

En los siguientes figuras (22-24), se recoge la distribución de las diferencias D-01 y D-12 de la población global en cada uno de los test estudiados.



## RESULTADOS

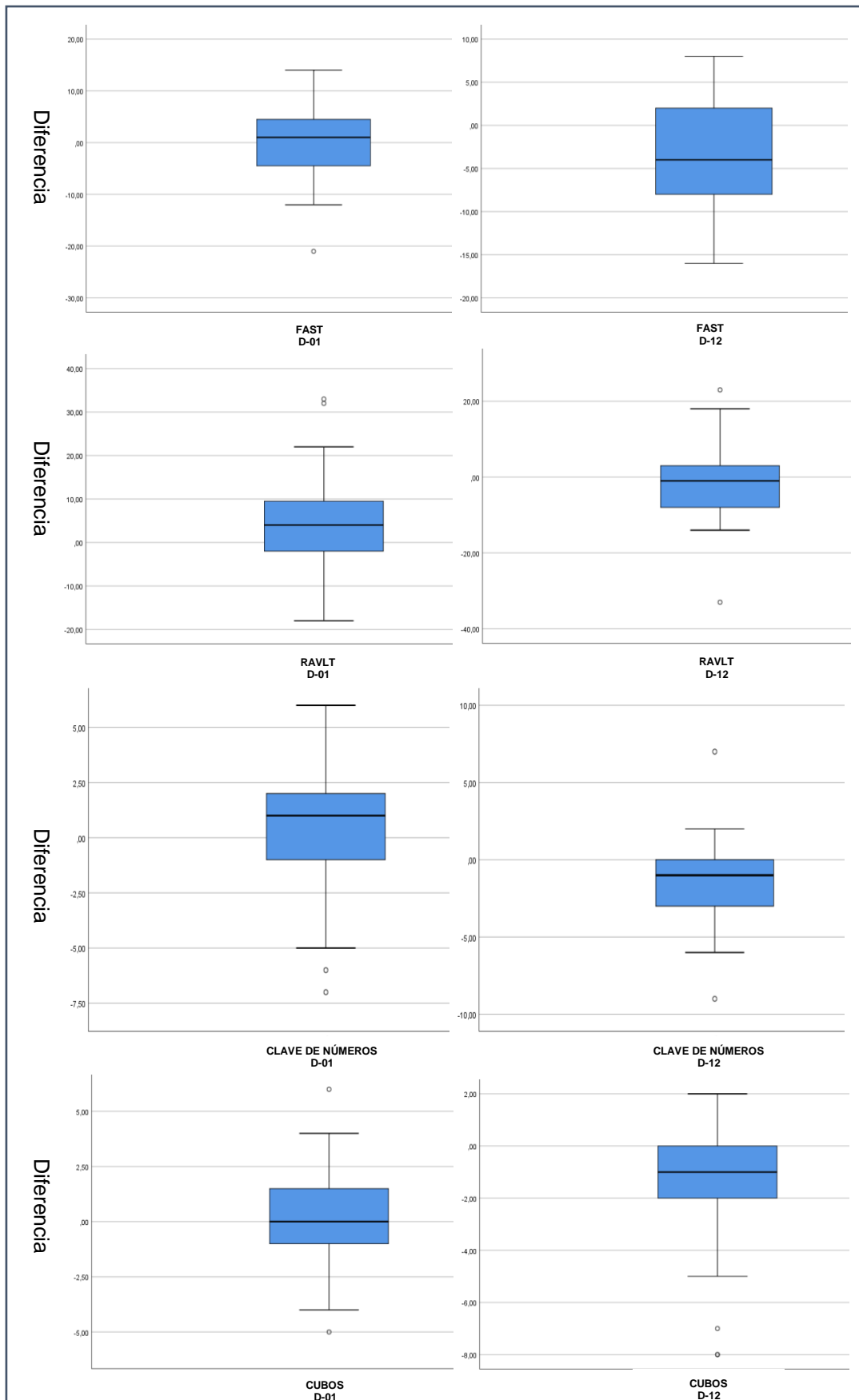


Figura 22. Distribución de las diferencias en las puntuaciones de los diferentes test en D-01 y D-12.

RESULTADOS

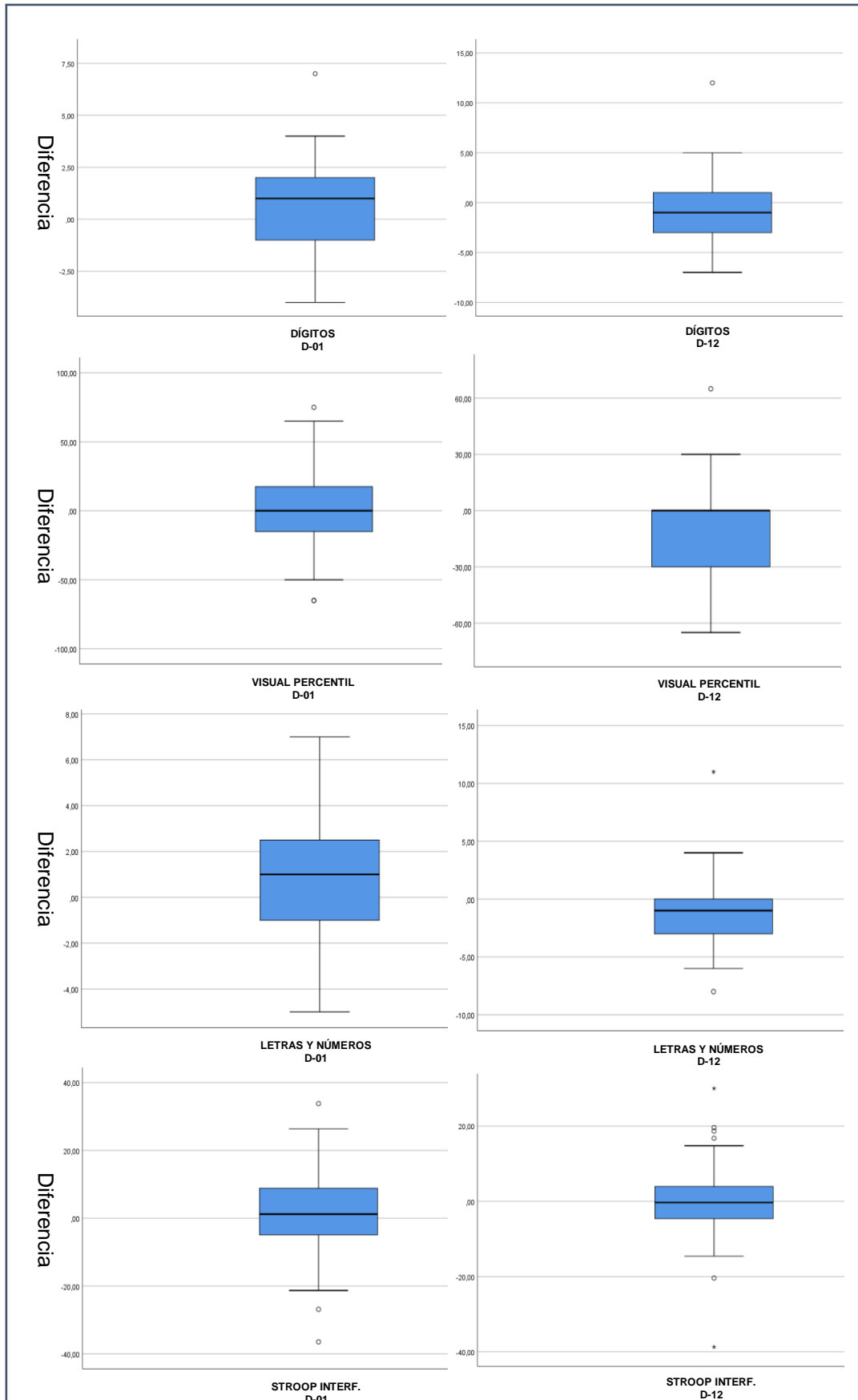


Figura 23. Distribución de las diferencias en las puntuaciones de los diferentes test en D-01 y D-12.

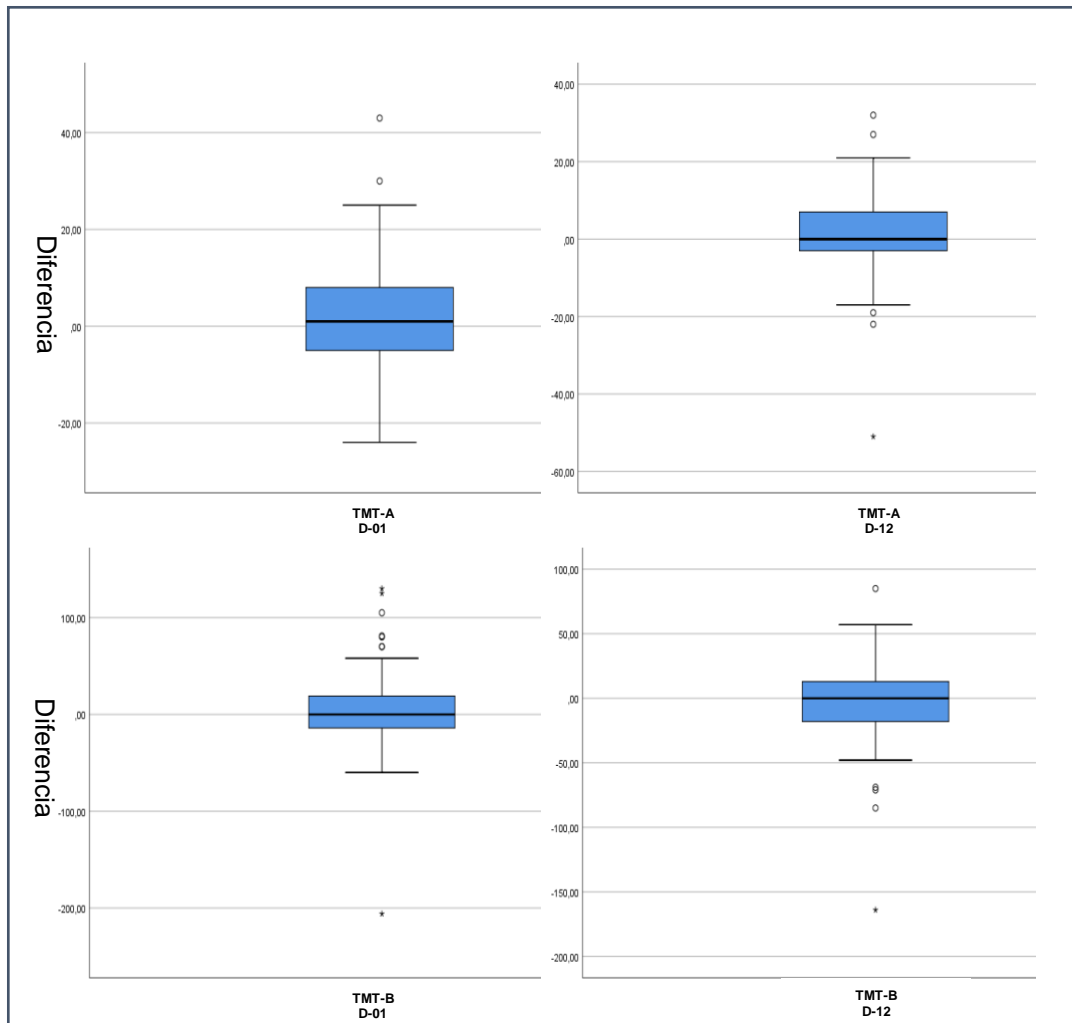


Figura 24. Distribución de las diferencias en las puntuaciones de los diferentes test en D-01 y D-12.

No se identifica una tendencia homogénea entre los diferentes test en la evolución; ni en cuanto a la distribución ni en términos de valores absolutos.

### 4.5.2 Diferencias entre los periodos

Una vez estudiada la evolución temporal, en este apartado se analiza la diferencia entre D-01 y D-12.

Mediante el test de Wilcoxon, se comprueba si podemos aceptar con un 95% de confianza que existe una diferencia estadísticamente significativa entre la variación neurocognitiva ocurrida de M0 a M1 (D-01) y la registrada entre M1 y M2 (D-12) en las puntuaciones de cada uno de los test.

## RESULTADOS

Tabla 30. Resultados de prueba de Wilcoxon en cada uno de los test.

TEST	Z	p <sup>b</sup>
FAST (D-12) – FAST (D-01)	-1,914 <sup>a</sup>	0,056
RAVLT (D-12) - RAVLT (D-01)	-2,428 <sup>a</sup>	<b>0,015</b>
CLAVE DE NÚM. (D-12) - CLAVE DE NÚM. (D-01)	-2,938 <sup>a</sup>	<b>0,003</b>
CUBOS (D-12) - CUBOS (D-01)	-2,849 <sup>a</sup>	<b>0,004</b>
DÍGITOS (D-12) - DÍGITOS (D-01)	-1,274 <sup>a</sup>	0,203
VISUAL PERCEN. (D-12) - VISUAL PERCEN. (D-01)	-0,801 <sup>a</sup>	0,423
LETRAS Y NÚM. (D-12) - LETRAS Y NÚM. (D-01)	-2,125 <sup>a</sup>	<b>0,034</b>
STROOP Interf. (D-12) - STROOP Interf. (D-01)	-0,006 <sup>a</sup>	0,995
TMT A (D-12) - TMT A (D-01)	-0,144 <sup>a</sup>	0,886
TMT B (D-12) - TMT B (D-01)	-1,703	0,089

a. Se basa en rangos positivos.

b. Prueba no paramétrica para muestras relacionadas (Wilcoxon).

En RAVLT, Clave de números, Letras y Números y Cubos podemos con un 95% de confianza aceptar la hipótesis de que sí existe una diferencia estadísticamente significativa en el valor medio de la variable entre D-01 y D-12. Por tanto, en estos test, hay una diferencia relevante entre el cambio registrado tras la quimioterapia con respecto al momento basal y el registrado entre la quimioterapia y la evaluación final. Esto orienta hacia una diferente evolución temporal y, por tanto, a un patrón heterogéneo de cambios a corto y medio plazo en diferentes esferas neurocognitivas: atención, memoria y función visoconstructiva.

## 4.6 CORRELACIÓN ENTRE FACTORES ESTUDIADOS Y EVOLUCIÓN NEUROCOGNITIVA

Tras estudiar los cambios en las puntuaciones de cada uno de los pacientes en los 3 momentos evaluados, se amplía el análisis para estudiar la potencial relación o impacto de los factores sociodemográficos, clínicos y genéticos de los pacientes sobre la evolución neurocognitiva.

### 4.6.1 Creación de variables

Para estudiar la relación entre cada uno de los factores seleccionados y los cambios en puntuaciones obtenidas en test, se identifican aquellos sujetos que presentan mayor y menor magnitud de cambio entre la puntuación obtenida en los momentos temporales evaluados (es decir, los valores extremos de D-01 y D-12).

## RESULTADOS

Esto se hace mediante la selección de aquellos incluidos en percentil 25 (presentan menor descenso en puntuación) y los incluidos en percentil 75 (mayor descenso en puntuación).

Para ello, creamos una nueva variable con un valor P25 y P75 tanto en D-01 como en D-12 para cada test (tabla 31).

Tabla 31. Valores P25 y P75 establecidos de acuerdo a la diferencia de puntuación entre los momentos (D-01 y D-12) y seleccionados como punto de corte.

PERCENTIL		
TEST	P 25	P 75
FAST (D-01)	-5,75	4
FAST (D-12)	-8,75	2
RAVLT (D-01)	-2	11,75
RAVLT (D-12)	-8	3
CLAVE DE NÚM. (D-01)	-1	2
CLAVE DE NÚM. (D-12)	-3	0
CUBOS (D-01)	-1	2
CUBOS (D-12)	-2	0
DÍGITOS (D-01)	-2	1,75
DÍGITOS (D-12)	-3	1
VISUAL PERCEN. (D-01)	-20	10
VISUAL PERCEN. (D-12)	-30	0
LETRAS Y NÚM. (D-01)	-1	3
LETRAS Y NÚM. (D-12)	-3	0
STROOP Interf. (D-01)	-7,57	10,95
STROOP Interf. (D-12)	-5,19	4,17
TMT A (D-01)	-5,75	7,5
TMT A (D-12)	-4,5	7
TMT B (D-01)	-11,7	20,5
TMT B (D-12)	-20,25	14,5

Los valores establecidos como P25 y P75 se utilizan como punto de corte para agrupar a los pacientes:

### **Evolución temporal M0→M1 (D-01)**

Todos los sujetos con una puntuación del test en D-01 igual o inferior al valor P25 fijado para ese test, se incluyen dentro del grupo de no deterioro.

En todos los test, P25 presenta un valor negativo por lo que los incluidos en dicho percentil presentan mejor puntuación en momento M1 que en M0 y, por tanto, una ausencia de deterioro tras la administración de QT.

Aquellos con puntuación igual o superior al valor fijado para P75 se incluyen dentro de los de mayor magnitud de cambio entre las puntuaciones. Con puntuación M0 > puntuación M1, podemos asumir descenso en la función cognitiva evaluada tras la administración de QT. Cuanto mayor es el valor, mayor diferencia entre ambas evaluaciones.

### **Evolución temporal M1→M2 (D-12)**

En los valores de D-12, los sujetos con puntuación igual o inferior al límite fijado con P25 corresponden al grupo con puntuación en M1 < puntuación en M2.

Por tanto, presentan mejor puntuación en M2 con respecto a M1 lo que representa una mejoría en el seguimiento a largo plazo (con respecto al momento inmediato post-quimioterapia).

Los que presentan puntuación igual o superior al valor P75 se incluyen dentro de los de mayor magnitud de cambio entre las puntuaciones e implica ausencia de recuperación (o continuación del deterioro) en seguimiento a largo plazo con puntuación en M1 > puntuación en M2.

### **Interpretación TMT-A y TMT-B.**

En TMT, mayor puntuación implica peor nivel cognitivo por lo que la premisa sería la opuesta a la planteada en el resto de test; aquellos con puntuación igual o inferior a P25 son los que presentan mayor descenso en puntuación mientras que los incluidos en el grupo de puntuación igual o superior a P75 son los que presentan menor afectación/cambio cognitivo.

## **4.6.2 Distribución por test**

En la tabla 32 se muestra el número de sujetos (n) incluidos en cada uno de los grupos (P25 y P75) organizados por test y momento temporal.

El número de individuos incluidos en cada percentil no es fijo por haber asociado un valor de puntuación en cada test como punto de corte (P25 y P75) en lugar de un número fijo de individuos por grupo.

De este modo, se intenta minimizar el impacto de pequeñas variaciones en las puntuaciones.

## RESULTADOS

El número de sujetos incluidos varía en función del test. Globalmente, de 22 a 38 sujetos.

Por cada grupo, el número de sujetos varía:

- P25: de 11 a 27 pacientes
- P75: de 11 a 25 pacientes

Tabla 32. Número de sujetos incluidos en cada grupo.

TEST		n	TEST		n
FAST (D-01)	P25	12	VISUAL PERCENTIL (D-01)	P25	14
	P75	17		P75	24
	Total	29		Total	38
FAST (D-12)	P25	11	VISUAL PERCENTIL (D-12)	P25	12
	P75	13		P75	25
	Total	24		Total	37
RAVLT (D-01)	P25	15	LETRAS Y NÚMEROS (D-01)	P25	16
	P75	12		P75	14
	Total	27		Total	30
RAVLT (D-12)	P25	12	LETRAS Y NÚMEROS (D-12)	P25	12
	P75	17		P75	22
	Total	29		Total	34
CLAVE NÚMEROS (D-01)	P25	17	STROOP Interferencia (D-01)	P25	11
	P75	17		P75	12
	Total	34		Total	23
CLAVE NÚMEROS (D-12)	P25	14	STROOP Interferencia (D-12)	P25	11
	P75	18		P75	11
	Total	32		Total	22
CUBOS (D-01)	P25	23	TMT A (D-01)	P25	13
	P75	14		P75	16
	Total	37		Total	29
CUBOS (D-12)	P25	15	TMT A (D-12)	P25	11
	P75	13		P75	12
	Total	28		Total	23
DÍGITOS (D-01)	P25	12	TMT B (D-01)	P25	15
	P75	20		P75	13
	Total	32		Total	28
DÍGITOS (D-12)	P25	12	TMT B (D-12)	P25	11
	P75	13		P75	11
	Total	25		Total	22

### 4.6.3 Relación entre evolución del rendimiento cognitivo y factores estudiados

Se seleccionan aquellos sujetos con puntuación  $\leq P25$  y  $\geq P75$  en D-01 y D-12 para estudiar la relación entre la evolución neurocognitiva y los diferentes factores. De esta manera, se pretende valorar la influencia de cada uno de estos factores en la evolución cognitiva de los individuos estudiados.

Para valorar el grado de dependencia entre la magnitud del cambio y el factor seleccionado, se analiza su distribución en cada uno de los 2 grupos pre-especificados por cada factor de los sujetos con mayor magnitud de cambio (aquellos con puntuación  $\leq P25$  o  $\geq P75$ ).

Dicho análisis se realiza mediante test Chi-cuadrado. Cuando p-valor de la prueba de independencia Chi-cuadrado resulta  $< 0,05$ , podemos, con un nivel de confianza del 95%, rechazar la hipótesis nula (de independencia entre las variables).

En aquellos test en los que no se cumple el supuesto necesario para utilizar Chi-cuadrado, por haber más de un 25% de las casillas de la tabla cruzada con frecuencia inferior o igual a 5, se utiliza el test de Fisher.

En las figuras 25-32 y tablas 33-45 se refleja la distribución de los sujetos en los grupos y el nivel de significación.

En este apartado, se exponen tan solo aquellos test y factores en los que se detecta una diferencia estadísticamente significativa. En el anexo (tablas S25-S46) se pueden encontrar todos los datos analizados.

#### 4.6.3.1 Edad

La edad se relaciona de manera estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ) con los cambios entre M0 y M1 en los test FAST, Cubos y Visual. En dichos test, la mayoría (66,67%; 65,21% y 71,42% respectivamente) de entre los incluidos en P25 (no deterioro importante en la evaluación M1 con respecto a M0), tenían menos de 55 años (Fig.25).

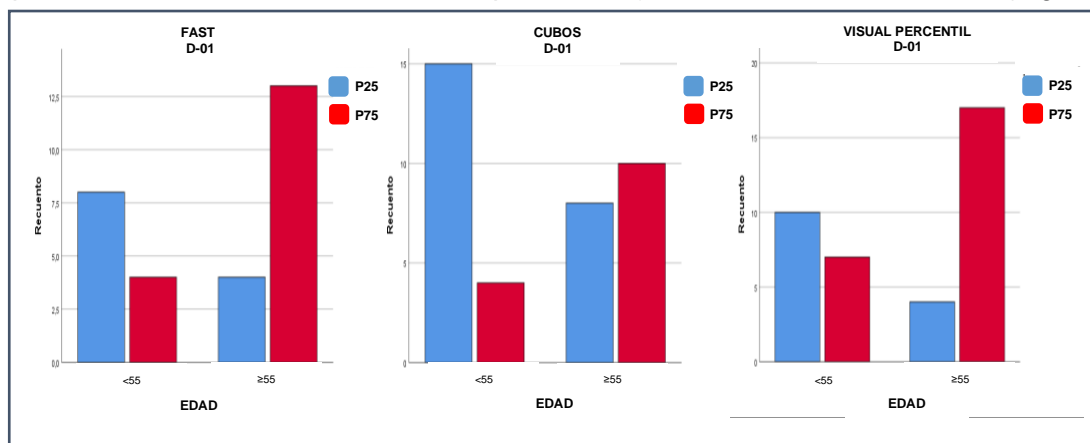


Figura 25. Representación de número de sujetos en cada grupo (P25 y P75) según edad.



## RESULTADOS

De manera opuesta, en P75 (mayor descenso en puntuación M1 con respecto a M0), el 76,47% en FAST; 71,42% en Cubos y 70,83% en test de memoria visual, tenían edad igual o superior a 55 años.

Tabla 33. Prueba de independencia entre magnitud de cambio y edad.

TEST		EDAD			Chi-cuadrado
		<55	≥ 55	Total	p
FAST (D-01)	P25	8	4	12	0,02
	P75	4	13	17	
	Total	12	17	29	
CUBOS (D-01)	P25	15	8	23	0,031
	P75	4	10	14	
	Total	19	18	37	
VISUAL (D-01)	P25	10	4	14	0,011
	P75	7	17	24	
	Total	17	21	38	

### 4.6.3.2 Nivel de estudios, comorbilidades, Nº de comorbilidades e HTA.

En memoria y atención, valorada mediante test de Dígitos, el nivel de estudios, la presencia y número de comorbilidades y el diagnóstico de HTA impactan de manera estadísticamente significativa en la evolución entre el momento basal (M0) y el momento post-quimioterapia (M1).

Con respecto al nivel de estudios: 12 de los 20 sujetos incluidos en P75 (60%) tenían nivel de estudios básico mientras que 10 de los 12 incluidos en P25 (83%) contaban con nivel de estudios superior.

Esto indica que la mayoría de los pacientes con deterioro tras el tratamiento QT tenían nivel de estudios básico.

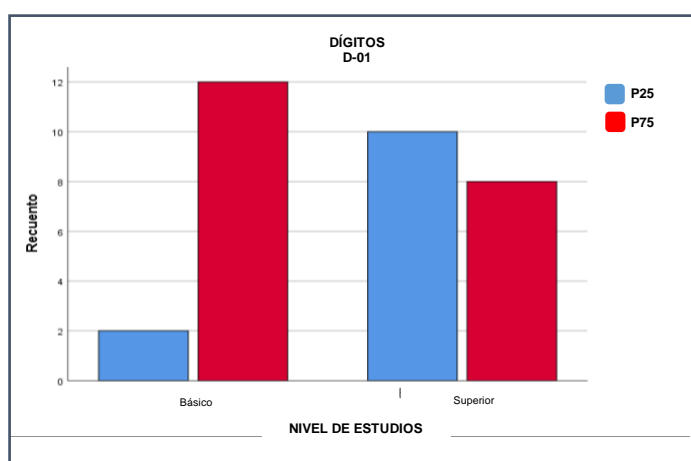


Figura 26. Representación de número de sujetos en cada grupo (P25 y P75) según nivel de estudios.

En cuanto a las comorbilidades, el 67% de los incluidos en P25 (mejor puntuación tras quimioterapia que en momento basal) no tenían comorbilidades y el 70% de los del grupo P75 (peor resultado en evaluación tras quimioterapia) sí que las tenía.

## RESULTADOS

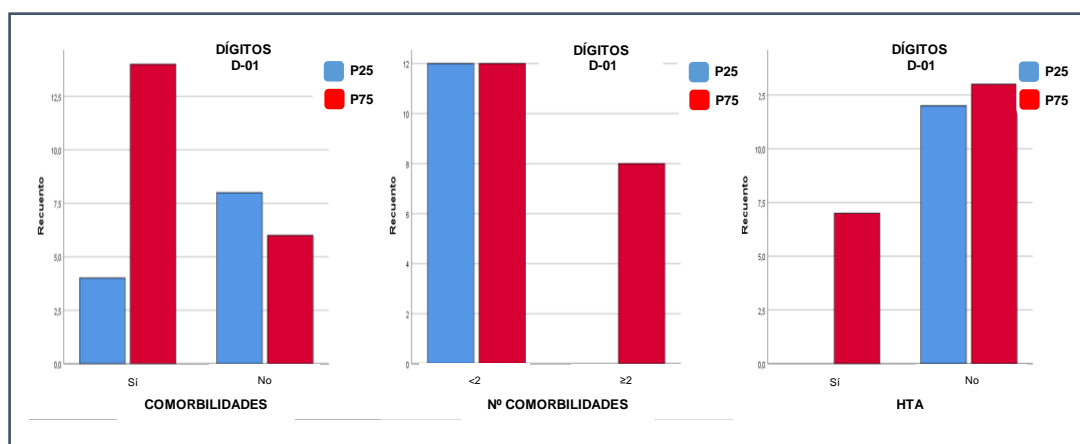


Figura 27. Representación de número de sujetos en cada grupo (P25 y P75) según comorbilidades, número de comorbilidades y diagnóstico de HTA.

El valor D-01 en test Dígitos se relaciona de manera estadísticamente significativa con el nivel de estudios ( $p=0,017$ ), la presencia de comorbilidades ( $p=0,043$ ), el número de comorbilidades ( $p=0,011$ ) y el antecedente de HTA ( $p=0,029$ ) (tabla 34-36).

Tabla 34. Prueba de independencia entre magnitud de cambio y nivel de estudios.

TEST		NIVEL ESTUDIOS			Chi-cuadrado
		Básico	Superior	Total	p
DÍGITOS (D-01)	P25	2	10	12	0,017
	P75	12	8	20	
	Total	14	18	32	

Tabla 35. Prueba de independencia entre magnitud de cambio y comorbilidades, número de comorbilidades.

TEST		COMORBILIDADES			Chi-cuadrado	Nº COMORBILIDADES			Chi-cuadrado
		Sí	No	Total	p	<2	≥ 2	Total	p
DÍGITOS (D-01)	P25	4	8	12	0,043	12	0	12	0,011
	P75	14	6	20		12	8	20	
	Total	18	14	32		24	8	32	

Tabla 36. Prueba de independencia entre magnitud de cambio y antecedente de HTA.

TEST		HTA			Fisher
		Sí	No	Total	p
DÍGITOS (D-01)	P25	0	12	12	0,029
	P75	7	13	20	
	Total	7	25	32	

### 4.6.3.3 Número de fármacos de tratamiento concomitante

De los 12 pacientes con mejor puntuación en momento M1 que en M0 (P25) en test de dígitos, 10 (83%) tomaban menos de 2 fármacos concomitantes.

Sin embargo, en la valoración D-12 de test de RAVLT, la mayoría de los pacientes del grupo de P75 (88,24%) se encontraban en tratamiento con menos de 2 fármacos concomitantes, orientando hacia una continuación en el deterioro en este grupo.

Por tanto, los pacientes con menor deterioro en D-01 de test dígitos eran los menos polimedificados mientras que los que reciben mayor número de fármacos concomitantes, mantienen su deterioro en D-12 de RAVLT.

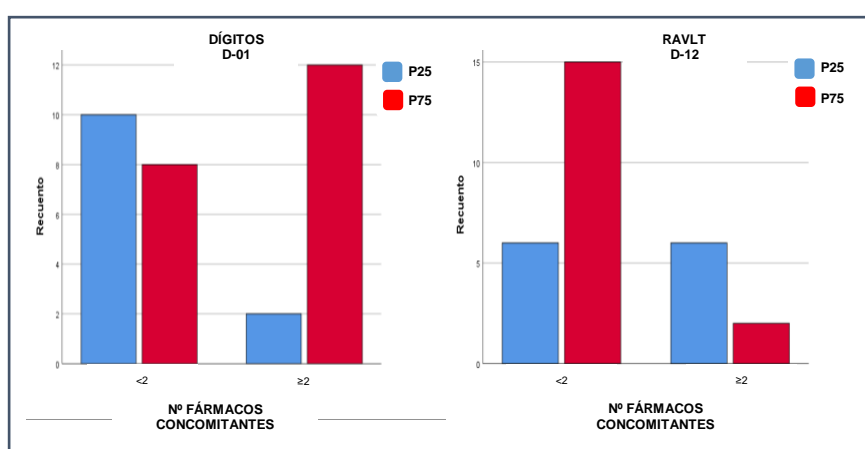


Figura 28. Representación de número de sujetos en cada grupo (P25 y P75) según número de fármacos en tratamiento concomitante.

El tratamiento concomitante, valorado como número de fármacos, se relaciona de manera estadísticamente significativa con la evolución en Dígitos entre M0 y M1 ( $p=0,017$ ), y en RAVLT entre M1 y M2 ( $p=0,038$ ).

Tabla 37. Prueba de independencia entre magnitud de cambio y número de fármacos en tratamiento concomitante.

TEST		Nº FÁRMACOS			Chi-cuadrado	Fisher
		<2	≥ 2	Total	p	p
DÍGITOS (D-01)	P25	10	2	12	0,017	
	P75	8	12	20		
	Total	18	14	32		
RAVLT (D-12)	P25	6	6	12	0,038	
	P75	15	2	17		
	Total	21	8	19		

#### 4.6.3.4 Situación funcional/sintomática

Distribuidos de acuerdo a sintomatología y situación funcional, todos los pacientes incluidos en grupo con menor deterioro (P25) entre M0 y M1 en FAST tenían buena situación funcional o se encontraban asintomáticos.

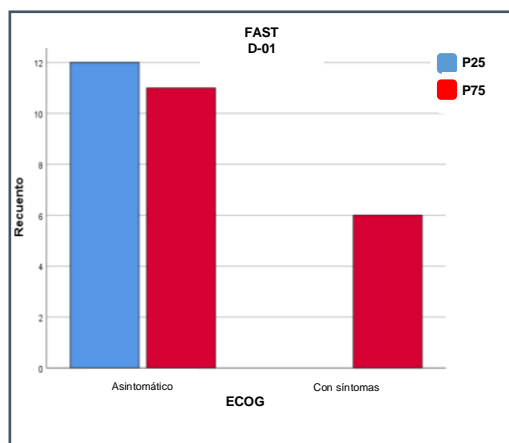


Figura 29. Representación de número de sujetos en cada grupo (P25 y P75) según situación funcional.

La situación funcional-sintomática se relaciona de manera estadísticamente significativa con la diferencia M0-M1 de test FAST ( $p=0.028$ ).

Tabla 38. Prueba de independencia entre magnitud de cambio y situación funcional.

TEST		SITUACIÓN FUNCIONAL			Fisher
		Asintomático	Con síntomas	Total	p
FAST (D-01)	P25	12	0	12	0,028
	P75	11	6	17	
	Total	23	6	29	

#### 4.6.3.5 Tóxicos (Alcohol y Tabaco)

El consumo de alcohol impacta en la evaluación inmediatamente posterior a quimioterapia (D-01) de test cubos con una relación estadísticamente significativa entre dicha evolución y el consumo de alcohol ( $p=0,04$ ) (Tabla 39).

En cuanto al tabaco, presenta relación estadísticamente significativa con la evolución (D-12) en FAST ( $p=0,016$ ) y Stroop ( $p=0.024$ ) (Tabla 40).

El impacto significativo se produce en la evolución neurocognitiva entre los 2 momentos postquimioterapia (D-12) en FAST y Stroop. De entre los pacientes incluidos en P25 de FAST, todos son fumadores mientras que en Stroop son fumadores 10 de los 11 pacientes incluidos en P75 (Fig. 30).

## RESULTADOS

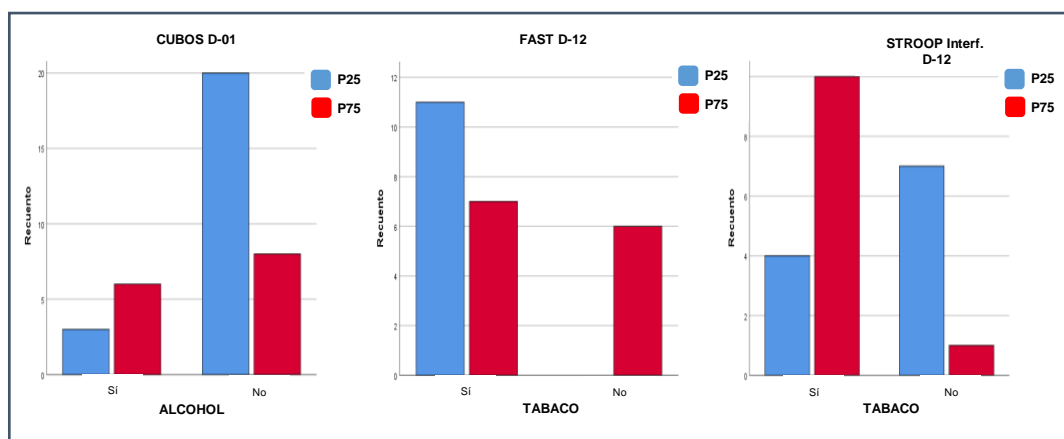


Figura 30. Representación de número de sujetos en cada grupo (P25 y P75) según consumo de alcohol y tabaco.

Tabla 39. Prueba de independencia entre magnitud de cambio y consumo de alcohol.

TEST		ALCOHOL			Chi-cuadrado
		SÍ	NO	Total	p
CUBOS (D-01)	P25	3	20	23	0,04
	P75	6	8	14	
	Total	9	28	37	

Tabla 40. Prueba de independencia entre magnitud de cambio y tabaquismo.

TEST		TABACO			Fisher
		SÍ	NO	Total	p
FAST (D-12)	P25	11	0	11	0,016
	P75	7	6	13	
	Total	18	6	24	
STROOP (D-12)	P25	4	7	11	0,024
	P75	10	1	11	
	Total	14	8	22	

### 4.6.3.6 Tratamiento oncológico específico

La evolución inmediatamente posterior a la quimioterapia (D-01) en test de memoria visual se relaciona de manera estadísticamente significativa con el tipo de quimioterapia administrada ( $p=0,003$ ) y también con la hormonoterapia adyuvante ( $p=0,034$ ).

Además, la evolución de función visuo-constructiva a medio plazo (D-12) medida mediante test Cubos también presenta dependencia estadísticamente significativa con el tipo de quimioterapia ( $p=0,025$ ) (Tabla 41).

## RESULTADOS

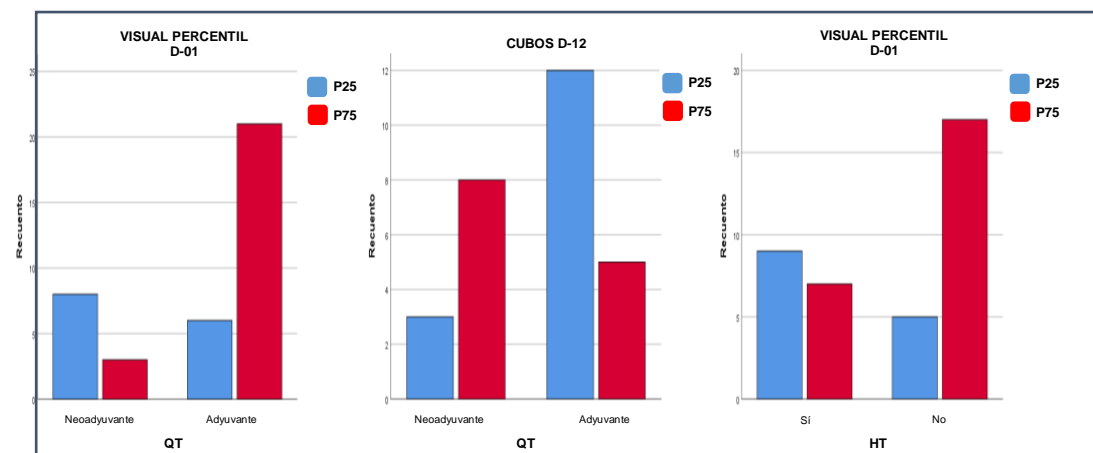


Figura 31. Representación de número de sujetos en cada grupo (P25 y P75) según tipo de quimioterapia y tratamiento hormonal asociado.

De los agrupados como P75 en Visual D-01, por tipo de QT el 87,5% recibe QT adyuvante y el 70,83% no recibe hormonoterapia adyuvante.

En D-12 de Cubos, el 80% de los pacientes en P25 reciben QT adyuvante y el 61,54% de los de P75 neoadyuvante. Esto indica una tendencia a deterioro más prolongado en aquellos que reciben QT neoadyuvante frente a los que lo reciben adyuvante. (Fig. 32)

Tabla 41. Prueba de independencia entre magnitud de cambio y características de tratamiento oncológico recibido.

TEST		QT			Chi-cuadrado	HT			Chi-cuadrado
		Neo ady.	Ady.	Total	p	Sí	No	Total	p
VISUAL (D-01)	P25	8	6	14	0,003	9	5	14	0,034
	P75	3	21	24		7	17	24	
	Total	11	27	38		16	22	38	
CUBOS (D-12)	P25	3	12	15	0,025				
	P75	8	5	13					
	Total	11	17	28					

### 4.6.3.7 Relación entre rendimiento cognitivo y polimorfismos genéticos.

La influencia de los polimorfismos se observa fundamentalmente en test que evalúan memoria y función ejecutiva.

Los genotipos identificados en rs1137101 (*LEPR*), rs1800795 (*IL-6*), rs1800497 (*ANKK1*) y rs471692 (*TOP2A*) se relacionan de manera estadísticamente significativa con la evolución entre M0 y M1 (D-01) en los siguientes test:

- Test FAST: rs1137101 y rs1800795
- Test de memoria visual: rs1800497

## RESULTADOS

- Test Dígitos: rs471692

En cuanto a la evolución entre los 2 momentos tras la quimioterapia (D-12), los test cuyo resultado se relaciona con el genotipo son:

- Test Letras y números: rs471692

- Test Stroop: rs1800629

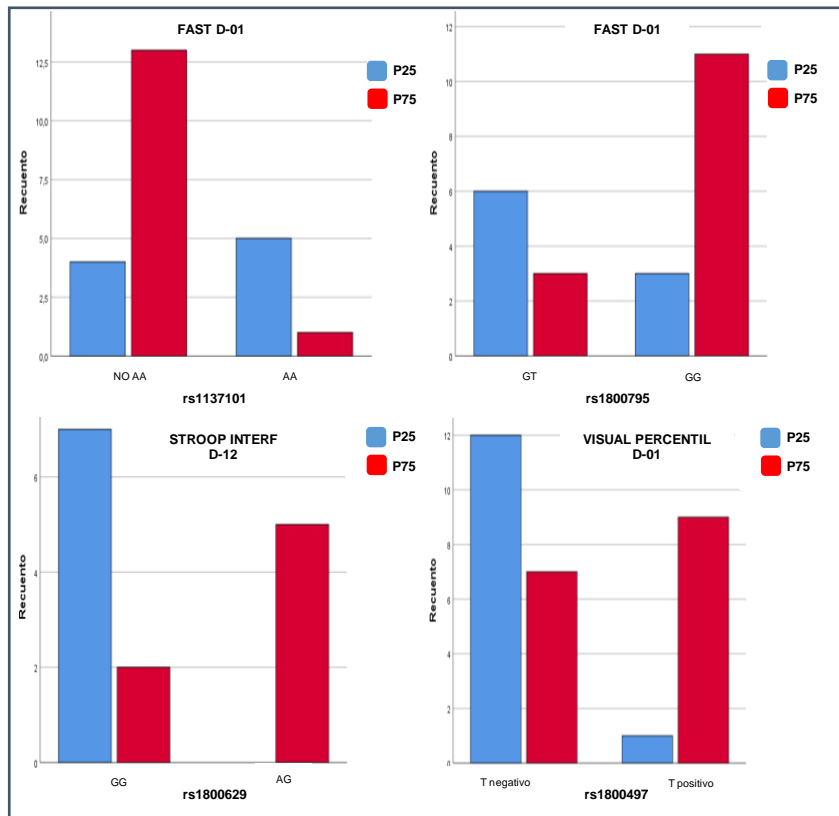


Figura 32. Representación de número de sujetos en cada grupo (P25 y P75) según variantes de los diferentes polimorfismos.

De entre los que presentan mayor deterioro entre M0 y M1 (P75), se evidencia que en FAST la mayoría, tenían genotipo NoAA de rs1137101 y GG de rs1800795 (Tabla 42).

Tabla 42. Prueba de independencia entre magnitud de cambio y variantes de los diferentes polimorfismos.

TEST		rs1137101			Fisher	rs1800795			Chi-cuadrado
		No AA	AA	Total	p	GT	GG	Total	p
FAST (D-01)	P25	4	5	9	0,018	6	3	9	0,03
	P75	13	1	14		3	11	14	
	Total	17	6	23		9	14	23	

## RESULTADOS

En función ejecutiva medida por Stroop, el 100% de los pacientes con mayor recuperación tras stop de QT(P25 de D-12) tenían genotipo GG de rs1800629.

Tabla 43. Prueba de independencia entre magnitud de cambio y variantes de rs18000629.

TEST		rs1800629			Fisher
		GG	AG	Total	p
STROOP (D-12)	P25	7	0	7	0,021
	P75	2	5	7	
	Total	9	5	14	

En los test de memoria: evaluando la memoria visual, la mayoría de los pacientes sin deterioro entre M0 y M1 (92,3%) no tenían alelo T de rs18000497.

En memoria verbal (test de Dígitos), 12 de los 13 pacientes con mayor deterioro (P75) entre M0 y M1, tenían genotipo GG de rs471692.

En evaluación a medio plazo (D-12) de memoria verbal mediante Letras y Números, el 92.85% de los que mantienen el deterioro(P75) tenían genotipo CC de rs471692.

Tabla 44. Prueba de independencia entre magnitud de cambio y variantes de rs18000497.

TEST		rs1800497			Chi-cuadrado
		T-	T+	Total	p
VISUAL (D-01)	P25	12	1	13	0,006
	P75	7	9	16	
	Total	19	10	29	

Tabla 45. Prueba de independencia entre magnitud de cambio y variantes de rs471692.

TEST		rs471692			Fisher
		CC	CT	Total	p
DÍGITOS (D-01)	P25	4	4	8	0,018
	P75	12	1	13	
	Total	16	5	21	
LETRAS Y NUM (D-12)	P25	4	5	9	0.047
	P75	13	1	14	
	Total	17	6	23	

### 4.6.3.8 Otros factores

En las pruebas de independencia, los siguientes factores: sexo, estado civil, tratamiento concomitante, el diagnóstico de diabetes mellitus, apoyo social percibido, tratamiento con RT adyuvante y los polimorfismos rs6265 y rs429358 no presentan relación estadísticamente significativa con la evolución neurocognitiva en ninguno de los test.

Por tanto, la evolución neurocognitiva de los sujetos medida como la diferencia entre las puntuaciones obtenidas en los test en los diferentes momentos es independiente de estas variables.



## 4.7 ANÁLISIS MULTIVARIANTE

Se seleccionaron aquellos factores con mayor impacto sobre los cambios neurocognitivos y se emplearon para realizar un análisis multivariante.

En momento M0, los factores significativamente asociados a mejores resultados en función ejecutiva (evaluada por FAST) fueron nivel de estudios superior, rs471692 y rs1800795; a mejores resultados de memoria (RAVLT) fueron rs1800629 y presencia de alelo T en rs1800497. En el test de Stroop únicamente fue el sexo masculino y en atención (medida mediante TMT-A) la relación significativa se identificó en aquellos con edad menor de 55, sin comorbilidades, con sexo femenino, rs1800497 y rs6265.

En M1, los factores que mejor predijeron el rendimiento cognitivo en FAST fueron el nivel de estudios superior y la quimioterapia neoadyuvante; en RAVLT la presencia de alelo T de rs1800497. Los sujetos menores de 55 años, de sexo masculino, sin comorbilidades y que no reciben radioterapia adyuvante además de los que presentan polimorfismos rs1800629 y rs1800497 obtuvieron mejores resultados en función ejecutiva, evaluada con Stroop. En TMT-A, la asociación con mejores resultados se identificó entre los pacientes jóvenes y sin comorbilidades que no consumen alcohol y con rs6265 (Tabla 46).

Se encontró asociación estadísticamente significativa entre los cambios cognitivos observados tras el tratamiento de quimioterapia en FAST en relación a la edad, sexo, tipo de quimioterapia y rs1800795. También en RAVLT según consumo de tabaco y alcohol.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en este análisis multivariante en el resto de pruebas valoradas.

RESULTADOS

Tabla 46. Análisis multivariante de regresión lineal de los factores de riesgo asociados con empeoramiento cognitivo.

Test	Tiempo	Variable	B*	IC 95%	p
FAST	M0	Nivel estudios (básico)	-8,338	-15,889 a -0,788	<b>0,031</b>
		rs1800795 (GT)	-7,517	-15,002 a -0,033	<b>0,049</b>
		rs471692 (CC)	-9,746	-18,561 a -0,931	<b>0,031</b>
	M1	Nivel estudios (básico)	-9,42	-17,418 a -1,422	<b>0,022</b>
		QT (adyuvante)	-8,748	-0,338 a -17,158	<b>0,042</b>
		rs471692 (CT)	-7,873	-16,971 a 1,224	0,088
	M0-M1	Edad (≥ 55)	-0,283	-0,513 a -0,053	<b>0,018</b>
		Sexo(masculino)	-10,386	-17,752 a -3,019	<b>0,007</b>
		Alcohol (consumo)	-5,28	-10,842 a 0,282	0,062
		QT (adyuvante)	-6,358	-10,949 a -1,767	<b>0,008</b>
		rs1800497(T+)	-4,922	-10,001 a -0,157	0,057
		rs1800795 (GT)	-5,584	-9,906 a -1,262	<b>0,013</b>
RAVLT	M0	Tabaco (consumo)	-7,879	-16,792 a 1,033	0,081
		rs1800497(T+)	-10,13	-18,052 a -2,175	<b>0,014</b>
		rs1800629(AG)	-11,356	-19,484 a -3,228	<b>0,008</b>
	M1	Edad (≥ 55)	-0,743	-1,112 a -0,373	<b>0,001</b>
		Sexo(masculino)	-10,406	-21,65 a 0,837	0,069
		Nivel estudios (básico)	-6,173	-13,541 a 1,196	0,098
		QT (adyuvante)	-6,286	-13,606 a 1,034	0,090
		rs1800497(T+)	-12,399	-20,550 a -4,249	<b>0,004</b>
	M0-M1	Tabaco (consumo)	-9,645	-17,441 a -1,849	<b>0,017</b>
		Alcohol (consumo)	-9,190	-17,108 a -1,272	<b>0,024</b>
		QT (adyuvante)	-7,017	-14,085 a 0,051	0,052
		rs1800629 (AG)	-5,98	-13,063 a 1,104	0,095
STROOP	M0	Sexo (masculino)	-16,358	-27,983 a -4,733	<b>0,007</b>
		rs1800497(T-)	-6,36	-15,317 a 2,597	0,158
		rs1800795 (GT)	-4,35	-11,693 a 2,993	0,237
	M1	Edad (≥ 55)	-0,649	-0,970 a -0,328	<b>0,000</b>
		Sexo(femenino)	-14,138	-24,951 a -3,324	<b>0,012</b>
		Comorbilidades(no)	-8,219	-14,238 a -2,200	<b>0,009</b>
		RT (ausencia)	-6,073	-12,595 a 0,449	0,067
		rs1800497(T+)	-8,176	-15,776 a -0,576	<b>0,036</b>
		rs1800629 (GG)	-9,347	15,949 a -2,745	<b>0,007</b>
	M0-M1	Edad (≥ 55)	-0,213	-0,616 a 0,191	0,291
		QT (adyuvante)	-5,016	-15,761 a 5,729	0,350
		RT (no)	-9,389	-19,359 a 0,580	0,064
TMT-A**	M0	Edad (≥ 55)	1,702	1,213 a 2,190	<b>0,000</b>
		Sexo(femenino)	20,551	4,574 a 36,527	<b>0,013</b>
		Comorbilidades(presencia)	15,616	5,923 a 25,309	<b>0,002</b>
		rs1800497(T+)	13,051	1,352 a 24,751	<b>0,030</b>
		rs6265 (GA)	7,966	-1,295 a 17,227	0,089
		Edad (≥ 55)	0,989	0,572 a 1,405	<b>0,001</b>
	M1	Comorbilidades(presencia)	7,999	-0,494 a 16,492	0,064
		Alcohol (no consumo)	10,848	0,785 a 20,911	<b>0,035</b>
		rs6265 (GA)	12,728	4,379 a 21,078	<b>0,004</b>
		Comorbilidades(sí)	8,023	-0,053 a 16,100	0,051
	M0-M1	QT (adyuvante)	7,508	-0,919 a 15,935	0,079

En negrita los resultados significativos; M0: basal previo a quimioterapia; M1: hasta cuatro semanas tras finalizar quimioterapia; M2: entre 24-30 semanas tras finalizar quimioterapia; \*: variación en la puntuación del test neurocognitivo; \*\*: mayores puntuaciones implican mayor deterioro. IC 95%: INTERVALO CONFIANZA 95%.

## 5 DISCUSIÓN

## DISCUSIÓN

Los resultados del presente trabajo aportan nuevas evidencias para la identificación de factores de riesgo de CRCI (clínicos, genéticos y/o asociados a la enfermedad oncológica), así como de los dominios neurocognitivos más afectados en un grupo de pacientes con tumores de mama y colon que reciben tratamiento con quimioterapia.

La supervivencia de los pacientes con cáncer está aumentando de manera importante en los últimos años. Este incremento de la supervivencia se registra en pacientes con tumores en estadios localizados, pero también entre aquellos con enfermedad avanzada o metastásica.

Como consecuencia de esta mayor supervivencia, mantener la calidad de vida y evitar las secuelas permanentes se consideran hoy en día una prioridad en el momento de establecer el plan terapéutico.

Los efectos adversos de los tratamientos oncológicos empleados tienen repercusiones sobre la calidad de vida de los pacientes a corto plazo, pero también pueden generar alteraciones a largo plazo e incluso, secuelas permanentes.

Una de las que origina mayor impacto sobre la calidad de vida es el deterioro cognitivo relacionado con el cáncer (CRCI).

La incidencia de CRCI oscila entre el 15% y el 75% (47,116) lo que implica que un gran número de los pacientes se encuentran en riesgo de sufrir alguna secuela neurocognitiva durante el proceso.

Esta variabilidad en la incidencia resulta de las diferencias en las poblaciones estudiadas y en los métodos o herramientas empleadas para la evaluación.

Algunos estudios registran alteraciones subjetivas auto percibidas (35) mientras que en otros se realizan evaluaciones mediante test neurocognitivos objetivos y normalizados (65).

En una encuesta web realizada en 2019, incluyendo pacientes con diferentes neoplasias, entorno al 9% reportaron algún tipo de alteración neurocognitiva (117) mientras que en otra con más de 1300 pacientes diagnosticadas de cáncer de mama, el 47.2% referían presentar alguna alteración a nivel neurológico, especialmente tras la quimioterapia (118).

La evaluación subjetiva, se encuentra más influenciada por factores como la ansiedad o la depresión asociadas al proceso (119).

Para evitar los posibles sesgos derivados del impacto de la ansiedad y depresión sobre las evaluaciones subjetivas, en nuestro proyecto se emplearon test validados. El empleo de test neuropsicológicos validados se considera el mejor método para el diagnóstico de CRCI ya que permite evaluar diferentes dominios de manera objetiva.

## DISCUSIÓN

En la primera parte de este proyecto de investigación se registran los datos de incidencia de deterioro cognitivo en los 3 momentos. Se identifica una incidencia de 14.5% tanto en M0 (momento basal) como en M1 (momento inmediatamente posterior al fin de tratamiento de quimioterapia) y del 20% en M2 (momento de evaluación entre 24-30 semanas tras fin de la quimioterapia). Estos datos registran una incidencia algo inferior a la reportada previamente en poblaciones con características similares utilizando métodos de evaluación subjetiva en los que se registran porcentajes de en torno al 20-30% (120). Una potencial explicación puede ser la edad de los pacientes incluidos, con una mediana de 55 años que resulta algo inferior a la recogida en otros estudios similares (48) y la definición de deterioro cognitivo empleada.

La intensidad del deterioro varía también entre los diferentes estudios. En la mayoría se registran cambios de intensidad leve o moderada pero que impactan de manera importante en la adherencia al tratamiento, en la productividad en el ámbito laboral y en las actividades básicas de la vida diaria (60).

Existe amplia evidencia que confirma el deterioro en varios dominios como la memoria, la atención, la función ejecutiva y la velocidad de procesamiento.(66) No obstante, no son los únicos que pueden verse afectados. También las habilidades visoespaciales, la memoria de trabajo y el lenguaje pueden deteriorarse como consecuencia de la neoplasia y sus tratamientos(121).

Por tanto y, a pesar de que la interpretación de los resultados puede resultar más compleja, el empleo de un total de 10 test permite en nuestro trabajo evaluar todas las áreas que pueden verse potencialmente afectadas. De acuerdo a las recomendaciones de The International Cognition and Cancer Task Force (ICCTF) se incluyen test que evalúan la capacidad de aprendizaje, la memoria, la velocidad de procesamiento y las funciones ejecutivas (44).

A partir de la información obtenida en la primera parte del proyecto, se plantea el desarrollo de este trabajo, centrado en el análisis de los diferentes factores que pueden tener un impacto sobre el desarrollo del deterioro cognitivo en una población de pacientes con neoplasia que reciben tratamiento con quimioterapia.

Sabemos que el deterioro cognitivo relacionado con el cáncer es multifactorial, siendo consecuencia de los cambios inflamatorios y del daño neuronal producidos por la enfermedad, pero también un efecto secundario de los diferentes tratamientos empleados (17).

Sin embargo, no todos los pacientes resultan igual de afectados en sus funciones neurocognitivas. Existe una variabilidad importante, no solo en cuanto a incidencia sino también en la evolución temporal del CRCI. Existe un subgrupo de pacientes que

## DISCUSIÓN

presenta mayor predisposición a su desarrollo, así como mayor dificultad para revertir sus efectos, con secuelas importantes que pueden mantenerse a largo plazo.

Identificar a estos sujetos con mayor riesgo permitiría adaptar las decisiones terapéuticas y establecer la posibilidad de realizar determinadas intervenciones encaminadas a mejorar el manejo y atenuar el impacto del deterioro en estos sujetos.

Entre los factores que condicionan un aumento del riesgo de deterioro cognitivo o una mayor vulnerabilidad ante las agresiones sobre las habilidades neurocognitivas se han incluido factores propios del individuo, pero también relacionados con el tratamiento oncológico.

Los resultados obtenidos apoyan la existencia de una relación entre el rendimiento cognitivo y los factores individuales y/o asociados a la enfermedad (116).

Esto resulta importante porque el conocimiento en esta área aún es limitado.

La evidencia sobre la relación entre quimioterapia y deterioro cognitivo es sólida pero la contribución de otras características y la posible interacción entre ellas ha mostrado datos heterogéneos y difícilmente extrapolables a la práctica asistencial.

En 2004, Wefel realizó el primer estudio longitudinal que mostró que hasta el 33% de las pacientes con cáncer de mama presentaban, antes de recibir tratamiento sistémico, evidencia de déficits cognitivos (13).

Con esta base y, ante la posibilidad de que la afectación se inicie incluso antes de recibir el tratamiento, realizamos un estudio longitudinal con una evaluación previa al inicio de quimioterapia, una evaluación inmediatamente posterior al fin de la quimioterapia y una evaluación a largo plazo. Mediante los tres momentos evaluados en nuestro trabajo, se puede trazar una línea evolutiva e identificar el patrón de deterioro, así como la potencial recuperación tras el fin de tratamiento con quimioterapia.

Además, incluyendo pacientes con cáncer de mama y cáncer de colon, hemos logrado realizar una evaluación conjunta que permite conocer si existe un patrón homogéneo en los pacientes con neoplasias localizadas candidatas a tratamiento adyuvante.

En el presente estudio se han recogido diversas variables sociodemográficas y clínicas de pacientes con neoplasias de mama y colon con el objetivo de analizar su impacto sobre el rendimiento cognitivo medido a corto y medio plazo mediante una batería de test neuropsicológicos validados y ampliamente utilizados. Se estudia el impacto no solo sobre los momentos concretos sino también sobre la evolución, medida mediante la diferencia entre las puntuaciones en cada momento.

Todo ello con el objetivo de aumentar la evidencia sobre los factores que pueden ser predictores de la aparición y/o persistencia del deterioro cognitivo en esta población.

## DISCUSIÓN

La edad es un factor de riesgo demostrado en el desarrollo de muchos trastornos cognitivos y puede desempeñar un papel importante en el desarrollo de CRCI. La velocidad de procesamiento y la memoria son los dominios que parecen más afectados (122). A pesar de que en la mayoría de los test se utilizan para el análisis puntuaciones estimadas y, por tanto, ya ajustadas por edad, en nuestro estudio se confirma una relación importante entre la edad y el CRCI. Encontramos una relación significativa entre la edad y el resultado en test de velocidad de procesamiento TMT y en test RAVLT que evalúa el aprendizaje verbal y la memoria en los 3 momentos evaluados. Además, la edad se relaciona con el impacto de la quimioterapia (diferencia entre M0 y M1) sobre memoria y función ejecutiva. Los menores de 55 años tienen menos tendencia a presentar deterioro en estos dominios mientras que entre los que presentan mayor magnitud de deterioro, la mayoría eran mayores de 55 años.

Los cambios hormonales producidos por la quimioterapia afectan fundamentalmente a las hormonas sexuales femeninas por lo que se plantea la posibilidad de que el sexo pueda influir en el desarrollo de CRCI (123). No obstante, la evidencia disponible es escasa dado que la mayoría de los estudios incluyen pacientes con cáncer de mama en las que la hormonoterapia constituye un pilar fundamental del tratamiento.

El sexo, impacta sobre la memoria visual y función visuoespacial en momento basal presentando los hombres menor alteración y también mejores resultados en función ejecutiva en momento M1. En trabajos previos, el sexo parece impactar sobre todo en la evaluación basal y, a diferencia de lo detectado en nuestro trabajo, la memoria verbal es el dominio más influenciado por el sexo (124). La evolución temporal, no se ve influenciada por el sexo, por lo que no se detectan diferencias estadísticamente significativas en la evolución temporal entre mujeres y hombres.

La reserva cognitiva previa se ha relacionado con el deterioro post-tratamiento (37).

A través del nivel de estudios, en nuestro estudio se confirma que aquellos pacientes con nivel de estudios superior (bachillerato, estudios universitarios) presentan mejores resultados en evaluación basal en test FAST y TMT que aquellos con nivel de estudios básico. Además, se detecta una diferencia estadísticamente significativa, según el nivel de estudios, en la diferencia entre la puntuación basal y la inmediatamente posterior a la quimioterapia (D-01) en test de dígitos; la mayoría de los pacientes sin deterioro entre M0 y M1 tenían nivel de estudios superior.

Estudios previos, en pacientes con demencia, han reportado que la existencia de una red social, estar casado o vivir acompañado se asocian con menor riesgo de demencia y con deterioro cognitivo de evolución más lenta (125,126).

La presencia de apoyo social percibido implica mejores resultados en destreza visomotora y, del mismo modo, estar casado se relaciona de manera estadísticamente

## DISCUSIÓN

significativa con los resultados en velocidad de procesamiento en momento postquimioterapia. Sin embargo, la presencia de apoyo social y el estado civil, no parecen impactar en la evolución neurocognitiva de nuestro estudio.

El diagnóstico de cáncer se presenta muy a menudo en pacientes con múltiples comorbilidades. Cada una de ellas puede tener su propia influencia en las capacidades cognitivas del paciente y esto debe ser tenido en cuenta a la hora de diseñar los estudios sobre CRCI.

Más concretamente, entre las comorbilidades, la existencia de enfermedades cardiovasculares y diabetes se han asociado con deterioro previo al inicio del tratamiento en pacientes con cáncer de mama no metastásico (64). En nuestro trabajo, este impacto de los antecedentes cardiovasculares se observa solo con la HTA en la evaluación previa al inicio de la quimioterapia.

Las comorbilidades del paciente también juegan un papel en el desarrollo de deterioro cognitivo como consecuencia del cáncer y sus terapias. Nuestros datos confirman la tendencia de una asociación entre comorbilidades y habilidades verbales, atención y función psicomotriz. En las habilidades verbales, este impacto se produce en los 3 momentos de evaluación. Dicha asociación se confirma también en la evolución temporal de atención y memoria entre M0 y M1 y la presencia de comorbilidades, el número de comorbilidades, el antecedente de HTA, y el número de fármacos concomitantes. Trabajos previos reportan que la presencia de HTA con tratamiento predice el resultado de test de dígitos (18). Con todo esto, se refuerza la evidencia del posible impacto de las comorbilidades y su tratamiento en el CRCI.

El consumo de tabaco y alcohol se asocian con deterioro cognitivo (127). La relación entre tabaco y deterioro cognitivo se ha registrado independientemente de la intensidad del consumo. Sin embargo, el impacto del alcohol parece depender de la cantidad diaria consumida (128).

Estudios previos, relacionan el tabaquismo con peores resultados en calidad de vida, menor capacidad funcional y peores resultados en test que evalúan el lenguaje en pacientes con tumores de cabeza y cuello (129). En nuestro trabajo, se confirma el impacto significativo del tabaco sobre los resultados en test de atención. No obstante, en este estudio tan solo el 21% de los pacientes eran fumadores en el momento de la inclusión, lo que representa un porcentaje inferior al de otras publicaciones (64).

Con respecto al momento en el que se administra el tratamiento con quimioterapia (neoadyuvante o adyuvante), se registra una tendencia a deterioro más prolongado en aquellos que reciben QT neoadyuvante frente a los que la reciben como tratamiento



adyuvante. Esto puede explicarse por el hecho de que la cirugía, practicada entre M1 y M2 en aquellas pacientes que reciben QT neoadyuvante, también se asocia con déficits cognitivos secundarios y, por tanto, puede condicionar mayor duración o magnitud de deterioro (48,60).

La hormonoterapia constituye otro de los pilares del tratamiento del cáncer de mama. Múltiples estudios sugieren que el tratamiento hormonal, en mujeres con cáncer de mama y varones con cáncer de próstata, puede impactar en el rendimiento cognitivo especialmente en función ejecutiva y visoconstructiva (38,130). En otro trabajo, las pacientes con cáncer de mama que recibían tratamiento adyuvante con quimioterapia y tamoxifeno presentaban deterioro en memoria verbal y visual (39). Existen también trabajos (131) en los que no se detectan diferencias entre los que reciben hormonoterapia y los que no. En nuestro estudio, el tratamiento hormonal no impacta de manera estadísticamente significativa en los resultados.

Algo similar ocurre con el tratamiento adyuvante de radioterapia. De manera menos intensa y duradera que la quimioterapia, la radioterapia también se ha descrito como causante de CRCI (132). Además, sus efectos parecen implicar sobre todo alteraciones en la memoria y estar mediados directamente por los niveles de IL-6 (133). En nuestro análisis se detectan diferencias significativas únicamente en momentos previos al inicio de la radioterapia. Una potencial explicación podría ser el diferente estadio de enfermedad, que condiciona la indicación o no de tratamiento con radioterapia.

La predisposición genética es uno de los factores de riesgo de deterioro cognitivo asociado a cáncer menos estudiados. La evidencia disponible en el momento actual no permite extraer conclusiones robustas. Por tanto, la puesta en marcha de estudios longitudinales continúa siendo necesaria para conocer su implicación en el CRCI.

No obstante, las frecuencias relativamente bajas de determinados polimorfismos y la diferente distribución de los polimorfismos en las diferentes zonas geográficas hacen que sean necesarios estudios con un gran número de pacientes para poder extraer conclusiones sólidas.

Entre los factores genéticos predisponentes más estudiados se encuentran los genes que codifican APOE (37), COMT (134,135) y BDNF (92)(136).

Otros potenciales polimorfismos implicados, se obtienen entre aquellos relacionados con la respuesta inflamatoria (IL-1, IL-6, and TNF-alpha). Sabemos que la inflamación originada por el cáncer y sus tratamientos impacta de manera importante en el rendimiento cognitivo (52,54,137).

## DISCUSIÓN

Como consecuencia, en algunos trabajos previos se plantea la hipótesis de que la expresión de determinados genes relacionados con estas citoquinas puede influir en el desarrollo de deterioro cognitivo en pacientes con neoplasias (138,139).

APOE está implicado en la plasticidad neuronal y en los mecanismos de reparación tras agresiones. La presencia de al menos un alelo  $\epsilon 4$  de APOE se ha asociado con mayor vulnerabilidad al deterioro cognitivo inducido por quimioterapia (79). Concretamente, este riesgo de mayor deterioro afecta a memoria visual, función visoconstructiva y funciones psicomotoras. Además, parece estar asociado a deterioro más duradero pero solo en pacientes con cáncer de mama y no en pacientes con cáncer de colon (24). En nuestro trabajo, los portadores de alelo  $\epsilon 4$  de APOE presentaron peores resultados que los no portadores en test de atención tras el tratamiento con quimioterapia. No obstante, tan solo 9 sujetos eran portadores de alelo  $\epsilon 4$  por lo que no es posible extraer conclusiones robustas. Lo mismo ocurre con la interpretación de los resultados de rs471692 (TOP2A) con solo 9 sujetos presentando alelo CT, que se ha asociado con peores resultados en test de atención. No obstante, dado el pequeño tamaño muestral, estos resultados deben interpretarse con cautela y confirmarse en una muestra mayor.

Los niveles de citoquinas presentan una asociación inversa con los niveles de BDNF en pacientes con cáncer de mama. Esta relación es dinámica lo que puede indicar una predisposición hacia la reducción de los niveles de BDNF con el aumento de las citoquinas en pacientes que experimentan CRCI agudo o persistente (140). La evidencia sobre la relación entre variantes de BDNF, concretamente Val66Met, y CRCI es más limitada y se centra fundamentalmente en trabajos que evalúan déficit autopercebido (92). Nuestro análisis está en línea con otros trabajos que asocian el alelo G del SNP de IL-6 con peores resultados en test de atención. A pesar de que IL-6 tiene un papel muy importante en el deterioro cognitivo, los polimorfismos de IL-6 no se relacionan de manera significativa con el deterioro cognitivo (59)(99).

También los aumentos en niveles de TNF- $\alpha$  tras el tratamiento de quimioterapia adyuvante en pacientes con cáncer de mama influyen en el deterioro cognitivo. Además, se ha asociado mayor deterioro cognitivo con variantes en genes de alta expresión de TNF- $\alpha$  -308 (141). En nuestro trabajo, el genotipo de rs18000629 se relaciona fundamentalmente con resultados en test de memoria con aquellos pacientes portadores de GG.

En el análisis multivariante, y a pesar del pequeño tamaño muestral, los SNPs se confirman como potenciales factores implicados en los cambios neurocognitivos.

Nuestro trabajo cuenta con fortalezas y limitaciones. El diseño prospectivo y longitudinal permite valorar las diferencias en capacidades neurocognitivas en función de diferentes factores individuales. Aporta información obtenida en práctica clínica para optimizar la identificación de aquellos sujetos con mayor riesgo de CRCI, lo que permitiría adaptar las decisiones terapéuticas y realizar determinadas intervenciones encaminadas a atenuar el impacto del deterioro en estos pacientes. Además, el empleo de una amplia batería de pruebas objetivas validadas de acuerdo a las recomendaciones de ICCTF5, junto con el diseño prospectivo longitudinal, permite realizar un seguimiento y una evaluación homogénea de todos los sujetos incluidos.

Entre las limitaciones se encuentran que se trata de una serie pequeña con una tasa de abandono superior a lo esperado (27,5%). Se trata de una cohorte de pacientes limitada por las características del estudio. Al tratarse de un estudio académico con diseño prospectivo se precisó ajustar el número de pacientes para poder asegurar el seguimiento y cumplir los plazos establecidos.

Durante el seguimiento, las pérdidas se deben a las características de la enfermedad estudiada, con participantes experimentando progresión o recidiva de la enfermedad estudiada que limitó la continuación en el estudio. Además, las características del entorno, fundamentalmente rural y con distancia importante hasta centro hospitalario, pudo impactar en la tasa de abandono al realizar el seguimiento hasta M2.

Esto constituye un problema fundamentalmente para la exploración de factores de riesgo para cambios cognitivos relacionados con el cáncer y el tratamiento, particularmente en aquellos en los que alguno de los subgrupos presentaba una baja frecuencia.

Además, en el subestudio de polimorfismos, para poder valorar el potencial impacto de los factores genéticos sobre la evolución neurocognitiva, era requisito indispensable haber completado la evaluación en los 3 momentos preestablecidos sin presentar progresión de la enfermedad u otra complicación relevante, lo que limitó el número de sujetos incluidos a 39.

Esto, sumado a la baja frecuencia alélica de alguna de las variantes, hace complicada la interpretación y la obtención de conclusiones con respecto a la relación entre factores genéticos y deterioro cognitivo.

A pesar de que el diseño del estudio permite realizar un seguimiento longitudinal de los pacientes, la última evaluación se realiza como máximo a las 30 semanas del fin de la quimioterapia. Esto no permite identificar y estudiar las características de aquellos

## DISCUSIÓN

pacientes con un deterioro más permanente ya que en diversos trabajos se ha identificado persistencia del mismo incluso años después de completar el tratamiento. El método empleado en nuestro análisis es diferente de los utilizados en la mayoría de los estudios previos, centrados fundamentalmente en la definición de deterioro mediante z-score.

Con nuestra metodología y, sin realizar una definición previa de deterioro basada en z-score, buscamos analizar de manera independiente el impacto de cada uno de los factores estudiados. Evaluamos la relación entre los factores de riesgo y la distribución de puntuaciones neurocognitivas en cada uno de los test para tratar de identificar el impacto de cada uno de ellos en los resultados neurocognitivos.

En el análisis, no se ha tenido en cuenta la presencia de ansiedad o depresión que sabemos que están frecuentemente presentes en pacientes con diagnóstico de neoplasia y son factores predisponentes conocidos de deterioro cognitivo.

Sabemos que en los test neurocognitivos existe un efecto práctica que resulta evidente en aquellas situaciones en las que se somete a los sujetos al mismo test en diferentes momentos. Al no haber aplicado el valor corrector de este efecto, la identificación de cambios puede resultar más complicada, ya que los resultados pueden resultar mejores en los intentos sucesivos por el hecho de conocer la dinámica del test y ser capaz de adelantar determinadas respuestas.

En cuanto a las fortalezas del trabajo, destacar en primer lugar la inclusión de dos tipos diferentes de neoplasias. A pesar de que puede resultar una limitación a la hora de interpretar los resultados, la evidencia sobre el deterioro neurocognitivo en pacientes con otras neoplasias diferentes al cáncer de mama es más limitada. Mediante el análisis de pacientes con cáncer de mama y cáncer colorrectal, este trabajo aporta una evaluación global de los pacientes candidatos a tratamiento adyuvante.

En segundo lugar, en el estudio se evalúan de manera objetiva un gran número de dominios cognitivos incluyendo test recomendados por ICCTF.

Además, nuestro trabajo trata de confirmar en un solo estudio los hallazgos de diferentes investigaciones acerca de los predictores de deterioro cognitivo asociado a cáncer tanto en momentos puntuales como de manera dinámica.

Al no existir un grupo control con sujetos sanos o pacientes con neoplasia que no reciben tratamiento con quimioterapia, nuestro análisis debe interpretarse con precaución. Sin embargo, los potenciales factores de riesgo se dividen en dos categorías para analizar el impacto de cada uno de ellos en función de la distribución de la cohorte lo que permite asegurar la homogeneidad en el análisis. Además, el hecho

## DISCUSIÓN

de que la evaluación neurocognitiva se compara intrasujeto en los tres momentos, permite justificar la relevancia de los cambios detectados.

Con este trabajo, se aporta evidencia al explorar de manera longitudinal la relación entre diversos factores genéticos y clínicos, así como su impacto sobre el estatus neurocognitivo en una cohorte de pacientes tratados con quimioterapia, lo que ha permitido identificar diversos factores de predisposición a CRCI. Estos conocimientos nos permiten identificar el impacto de diferentes factores sobre las aptitudes neurocognitivas y la aplicabilidad de SNPs como biomarcadores para la creación de subgrupos considerados de riesgo para el desarrollo de CRCI.

## 6 CONCLUSIONES

## CONCLUSIONES

- 1) En los pacientes con diagnóstico de cáncer de mama y colon que reciben tratamiento con quimioterapia (neo)adyuvante, la función ejecutiva y la memoria son los dominios en los que se observa mayor impacto de los diferentes factores de riesgo estudiados.
- 2) El test de Fluencia Verbal Semántica (FAST) es la herramienta con mayor capacidad para detectar el impacto sobre la función ejecutiva de la edad, el nivel de estudios, la presencia de comorbilidades y el tratamiento con radioterapia adyuvante.
- 3) El test de Dígitos es el que mejor identifica el deterioro de la atención y memoria tras el tratamiento con quimioterapia según los factores de riesgo presentes.
- 4) El sexo, la edad, la presencia de comorbilidades, el nivel de estudios, el estado civil y los polimorfismos rs471692, rs118000629, rs18000497 impactan de manera estadísticamente significativa en los resultados de las pruebas cognitivas realizadas en el momento basal, previo al inicio del tratamiento con quimioterapia.
- 5) La edad es el factor en el que se detectan mayor número de diferencias estadísticamente significativas en los diferentes test, tanto en los momentos concretos (M0, M1 y M2) como en la evaluación dinámica (D-01 y D-12).
- 6) Con respecto al momento basal, los pacientes que presentan menor deterioro cognitivo tras la administración de quimioterapia son aquellos menores de 55 años, con nivel de estudios superior, con menos de dos comorbilidades y con síntomas leves.

## CONCLUSIONES

- 7) De entre los polimorfismos genéticos estudiados, rs1800629 y rs471692 son los que originan un mayor impacto sobre los resultados de los tests neurocognitivos en los momentos evaluados.
  
- 8) Los genotipos CC de rs471692, GG de rs11800629 y T+ de rs1800497 se asociaron a un mejor estatus neurocognitivo en el momento basal, mientras que aquellos con variante CT de rs471692 y los portadores de un alelo ε4 de rs6265 presentaron mayor deterioro en atención.
  
- 9) La edad mayor de 55 años, el sexo femenino, la presencia de comorbilidades y el nivel básico de estudios se relacionan con un mayor riesgo de deterioro cognitivo tras el tratamiento con quimioterapia, afectando especialmente a la memoria y la función ejecutiva.



## **7 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Winblad B, Palmer K, Kivipelto M, Jelic V, Fratiglioni L, Wahlund LO, et al. Mild cognitive impairment - beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *J Intern Med*. 2004;256(3):240-6.
2. Vega Alonso T, Miralles Espí M, Mangas Reina JM, Castrillejo Pérez D, Rivas Pérez AI, Gil Costa M, et al. Prevalencia de deterioro cognitivo en España. Estudio Gómez de Caso en redes centinelas sanitarias. *Neurología*. 2018;33(8):491-8.
3. Caselli RJ. Current issues in the diagnosis and management of dementia. *Semin Neurol*. 2003;23(3):231-40.
4. Arriola Manchola E, López Trigo JA. Deterioro cognitivo leve en el adulto mayor: documento de consenso. Madrid: Sociedad Española de Geriátría y Gerontología; 2017.
5. Ritchie K. Mild cognitive impairment: an epidemiological perspective. *Dialogues Clin Neurosci*. 2004;6(4):401-8.
6. Benítez del Rosario MA. Diagnóstico del deterioro cognitivo: dificultades metodológicas en la frontera de la normalidad cognitiva. *Aten Primaria*. 2002;30(1):14-5.
7. Lezak P of NP and NMD, Lezak MD, Howieson AP of N and PDB, Howieson DB, Loring P of NDW, Loring DW, et al. *Neuropsychological Assessment*. Oxford University Press; 2004. 1039 p.
8. Estadísticas | Redecan [Internet]. [citado 8 de enero de 2022]. Disponible en: <https://redecan.org/es/estadisticas-en-linea>
9. Oliveira AF, Fernandes S, Reis JD, Torres A, Santos IM, Von Ah D. Cognitive functioning and work-related outcomes of non-central nervous system cancer survivors: protocol for a systematic review with meta-analysis. *BMJ Open*. 2022;12(7):e060300.
10. Ahles TA, Andreotti C, Correa DD. Neuropsychological Impact of Cancer and Cancer Treatments [Internet]. *Psycho-Oncology*. Oxford University Press. Disponible en: <https://oxfordmedicine.com/view/10.1093/med/9780199363315.001.0001/med-9780199363315-chapter-29>
11. Wefel JS, Kesler SR, Noll KR, Schagen SB. Clinical Characteristics, Pathophysiology, and Management of Noncentral Nervous System Cancer-Related Cognitive Impairment in Adults. *CA Cancer J Clin*. 2015;65(2):123-38.
12. Hardy SJ, Krull KR, Wefel JS, Janelsins M. Cognitive Changes in Cancer Survivors. *American Society of Clinical Oncology Educational Book*. 2018;(38):795-806.
13. Wefel JS, Lenzi R, Theriault RL, Davis RN, Meyers CA. The cognitive sequelae of standard-dose adjuvant chemotherapy in women with breast carcinoma. *Cancer*. 2004;100(11):2292-9.
14. Ah DV, Habermann B, Carpenter JS, Schneider BL. Impact of perceived cognitive

impairment in breast cancer survivors. *European Journal of Oncology Nursing*. 2013;17(2):236-41.

15. Janelsins MC, Heckler CE, Peppone LJ, Kamen C, Mustian KM, Mohile SG, et al. Cognitive Complaints in Survivors of Breast Cancer After Chemotherapy Compared With Age-Matched Controls: An Analysis From a Nationwide, Multicenter, Prospective Longitudinal Study. *JCO*. 2016;35(5):506-14.

16. Cruzado JA, López-Santiago S, Martínez-Marín V, José-Moreno G, Custodio AB, Feliu J. Longitudinal study of cognitive dysfunctions induced by adjuvant chemotherapy in colon cancer patients. *Support Care Cancer*. 2014;22(7):1815-23.

17. Mayo SJ, Lustberg M, M. Dhillon H, Nakamura ZM, Allen DH, Von Ah D, et al. Cancer-related cognitive impairment in patients with non-central nervous system malignancies: an overview for oncology providers from the MASCC Neurological Complications Study Group. *Support Care Cancer*. 2021;29(6):2821-40.

18. Ahles TA, Root JC. Cognitive Effects of Cancer and Cancer Treatments. *Annu Rev Clin Psychol*. 2018;14:425-51.

19. Dwan TM, Ownsworth T, Chambers S, Walker DG, Shum DHK. Neuropsychological Assessment of Individuals with Brain Tumor: Comparison of Approaches Used in the Classification of Impairment. *Front Oncol* [Internet]. 2015;5. Disponible en: <http://journal.frontiersin.org/Article/10.3389/fonc.2015.00056/abstract>

20. Scheibel RS, Meyers CA, Levin VA. Cognitive dysfunction following surgery for intracerebral glioma: influence of histopathology, lesion location, and treatment. *J Neurooncol*. 1996;30(1):61-9.

21. Noll KR, Sullaway C, Ziu M, Weinberg JS, Wefel JS. Relationships between tumor grade and neurocognitive functioning in patients with glioma of the left temporal lobe prior to surgical resection. *Neuro Oncol*. 2015;17(4):580-7.

22. Loon E, Heijenbrok-Kal M, Loon W, Bent M, Vincent A, Koning I, et al. Assessment methods and prevalence of cognitive dysfunction in patients with low-grade glioma: A systematic review. *J Rehabil Med*. 2015;47(6):481-8.

23. Ahles TA, Saykin AJ, McDonald BC, Furstenberg CT, Cole BF, Hanscom BS, et al. Cognitive function in breast cancer patients prior to adjuvant treatment. *Breast Cancer Res Treat*. 2008;110(1):143-52.

24. Vardy JL, Dhillon HM, Pond GR, Rourke SB, Bekele T, Renton C, et al. Cognitive Function in Patients With Colorectal Cancer Who Do and Do Not Receive Chemotherapy: A Prospective, Longitudinal, Controlled Study. *J Clin Oncol*. 2015;33(34):4085-92.

25. Wefel JS, Vidrine DJ, Veramonti TL, Meyers CA, Marani SK, Hoekstra HJ, et al. Cognitive impairment in men with testicular cancer prior to adjuvant therapy. *Cancer*.

2011;117(1):190-6.

26. Piai V, Prins JB, Verdonck-de Leeuw IM, Leemans CR, Terhaard CHJ, Langendijk JA, et al. Assessment of Neurocognitive Impairment and Speech Functioning Before Head and Neck Cancer Treatment. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2019;145(3):251.

27. Hshieh TT, Jung WF, Grande LJ, Chen J, Stone RM, Soiffer RJ, et al. Prevalence of Cognitive Impairment and Association With Survival Among Older Patients With Hematologic Cancers. *JAMA Oncol*. 2018;4(5):686.

28. Janelsins MC, Heckler CE, Peppone LJ, Kamen C, Mustian KM, Mohile SG, et al. Cognitive Complaints in Survivors of Breast Cancer After Chemotherapy Compared With Age-Matched Controls: An Analysis From a Nationwide, Multicenter, Prospective Longitudinal Study. *J Clin Oncol*. 2017;35(5):506-14.

29. Ono M, Ogilvie JM, Wilson JS, Green HJ, Chambers SK, Ownsworth T, et al. A Meta-Analysis of Cognitive Impairment and Decline Associated with Adjuvant Chemotherapy in Women with Breast Cancer. *Front Oncol [Internet]*. 2015 ;5. Disponible en: <http://www.frontiersin.org/Neuro-Oncology/10.3389/fonc.2015.00059/abstract>

30. Hodgson KD, Hutchinson AD, Wilson CJ, Nettelbeck T. A meta-analysis of the effects of chemotherapy on cognition in patients with cancer. *Cancer Treatment Reviews*. 2013;39(3):297-304.

31. Janelsins MC, Mustian KM, Palesh OG, Mohile SG, Peppone LJ, Sprod LK, et al. Differential expression of cytokines in breast cancer patients receiving different chemotherapies: implications for cognitive impairment research. *Support Care Cancer*. 2012;20(4):831-9.

32. Ahles TA, Root JC, Ryan EL. Cancer- and Cancer Treatment–Associated Cognitive Change: An Update on the State of the Science. *J Clin Oncol*. 2012;30(30):3675-86.

33. van Dam FS, Schagen SB, Muller MJ, Boogerd W, vd Wall E, Droogleever Fortuyn ME, et al. Impairment of cognitive function in women receiving adjuvant treatment for high-risk breast cancer: high-dose versus standard-dose chemotherapy. *J Natl Cancer Inst*. 1998;90(3):210-8.

34. Vardy J, Rourke S, Tannock IF. Evaluation of Cognitive Function Associated With Chemotherapy: A Review of Published Studies and Recommendations for Future Research. *J Clin Oncol*. 2007;25(17):2455-63.

35. Shilling V, Jenkins V. Self-reported cognitive problems in women receiving adjuvant therapy for breast cancer. *Eur J Oncol Nurs*. 2007;11(1):6-15.

36. Schilder CM, Seynaeve C, Beex LV, Boogerd W, Linn SC, Gundy CM, et al. Effects of Tamoxifen and Exemestane on Cognitive Functioning of Postmenopausal

Patients With Breast Cancer: Results From the Neuropsychological Side Study of the Tamoxifen and Exemestane Adjuvant Multinational Trial. *J Clin Oncol*. 2010;28(8):1294-300.

37. Ahles TA, Saykin AJ, McDonald BC, Li Y, Furstenberg CT, Hanscom BS, et al. Longitudinal assessment of cognitive changes associated with adjuvant treatment for breast cancer: impact of age and cognitive reserve. *J Clin Oncol*. 2010;28(29):4434-40.

38. McGinty HL, Phillips KM, Jim HSL, Cessna JM, Asvat Y, Cases MG, et al. Cognitive functioning in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer*. 2014;22(8):2271-80.

39. Bender CM, Sereika SM, Berga SL, Vogel VG, Brufsky AM, Paraska KK, et al. Cognitive impairment associated with adjuvant therapy in breast cancer. *Psycho-Oncology*. 2006;15(5):422-30.

40. Van Dyk K, Crespi CM, Bower JE, Castellon SA, Petersen L, Ganz PA. The cognitive effects of endocrine therapy in survivors of breast cancer: A prospective longitudinal study up to 6 years after treatment. *Cancer*. 2019;125(5):681-9.

41. Parsons MW, Hammeke TA. *Clinical Neuropsychology: A Pocket Handbook for Assessment*, Third Edition. Hammeke MWP and TE, editor. 2014. 704 p.

42. Merchant TE, Conklin HM, Wu S, Lustig RH, Xiong X. Late effects of conformal radiation therapy for pediatric patients with low-grade glioma: prospective evaluation of cognitive, endocrine, and hearing deficits. *J Clin Oncol*. 2009;27(22):3691-7.

43. Pendergrass JC, Targum SD, Harrison JE. Cognitive Impairment Associated with Cancer. *Innov Clin Neurosci*. 2018;15(1-2):36-44.

44. Wefel JS, Vardy J, Ahles T, Schagen SB. International Cognition and Cancer Task Force recommendations to harmonise studies of cognitive function in patients with cancer. *The Lancet Oncology*. 2011;12(7):703-8.

45. Janelins MC, Kesler SR, Ahles TA, Morrow GR. Prevalence, mechanisms, and management of cancer-related cognitive impairment. *International Review of Psychiatry*. 2014;26(1):102-13.

46. Ahles TA, Saykin AJ. Candidate mechanisms for chemotherapy-induced cognitive changes. *Nature Reviews Cancer*. 2007;7(3):192-201.

47. Koppelmans V, Breteler MMB, Boogerd W, Seynaeve C, Gundy C, Schagen SB. Neuropsychological Performance in Survivors of Breast Cancer More Than 20 Years After Adjuvant Chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2012;30(10):1080-6.

48. Jansen CE, Cooper BA, Dodd MJ, Miaskowski CA. A prospective longitudinal study of chemotherapy-induced cognitive changes in breast cancer patients. *Support Care Cancer*. 2011;19(10):1647-56.

49. Seigers R, Fardell JE. Neurobiological basis of chemotherapy-induced cognitive

impairment: A review of rodent research. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2011;35(3):729-41.

50. Amidi A, Hosseini SMH, Leemans A, Kesler SR, Agerbæk M, Wu LM, et al. Changes in Brain Structural Networks and Cognitive Functions in Testicular Cancer Patients Receiving Cisplatin-Based Chemotherapy. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* [Internet]. 2017;109(12).

Disponibile en: <https://academic.oup.com/jnci/article/doi/10.1093/jnci/djx085/3855270>

51. McDonald BC, Conroy SK, Smith DJ, West JD, Saykin AJ. Frontal gray matter reduction after breast cancer chemotherapy and association with executive symptoms: A replication and extension study. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2013;30:S117-25.

52. Williams AM, Shah R, Shayne M, Huston AJ, Krebs M, Murray N, et al. Associations between inflammatory markers and cognitive function in breast cancer patients receiving chemotherapy. *J Neuroimmunol*. 2018;314:17-23.

53. Puzstai L, Mendoza TR, Reuben JM, Martinez MM, Willey JS, Lara J, et al. Changes in plasma levels of inflammatory cytokines in response to paclitaxel chemotherapy. *Cytokine*. 2004;25(3):94-102.

54. Kesler S, Janelsins M, Koovakkattu D, Palesh O, Mustian K, Morrow G, et al. Reduced hippocampal volume and verbal memory performance associated with interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha levels in chemotherapy-treated breast cancer survivors. *Brain Behav Immun*. 2013;30(0):S109-16.

55. Schröder CP, Wisman GBA, Jong S de, Graaf WTA van der, Ruiters MHJ, Mulder NH, et al. Telomere length in breast cancer patients before and after chemotherapy with or without stem cell transplantation. *Br J Cancer*. 2001;84(10):1348-53.

56. Zec RF, Trivedi MA. The effects of estrogen replacement therapy on neuropsychological functioning in postmenopausal women with and without dementia: a critical and theoretical review. *Neuropsychol Rev*. 2002;12(2):65-109.

57. Bender CM, Paraska KK, Sereika SM, Ryan CM, Berga SL. Cognitive function and reproductive hormones in adjuvant therapy for breast cancer: a critical review. *J Pain Symptom Manage*. 2001;21(5):407-24.

58. Jenkins VA, Bloomfield DJ, Shilling VM, Edginton TL. Does neoadjuvant hormone therapy for early prostate cancer affect cognition? Results from a pilot study. *BJU Int*. 2005;96(1):48-53.

59. Chae J woo, Ng T, Yeo HL, Shwe M, Gan YX, Ho HK, et al. Impact of TNF- $\alpha$  (rs1800629) and IL-6 (rs1800795) Polymorphisms on Cognitive Impairment in Asian Breast Cancer Patients. *PLOS ONE*. 2016;11(10):e0164204.

60. Bai L, Yu E. A narrative review of risk factors and interventions for cancer-related cognitive impairment. *Ann Transl Med*. 2021;9(1):72.

61. Irminger-Finger I. Science of Cancer and Aging. *J Clin Oncol.* 2007;25(14):1844-51.
62. Yamada TH, Denburg NL, Beglinger LJ, Schultz SK. Neuropsychological Outcomes of Older Breast Cancer Survivors: Cognitive Features Ten or More Years After Chemotherapy. *JNP.* 2010;22(1):48-54.
63. Hurria A, Rosen C, Hudis C, Zuckerman E, Panageas KS, Lachs MS, et al. Cognitive Function of Older Patients Receiving Adjuvant Chemotherapy for Breast Cancer: A Pilot Prospective Longitudinal Study. *Journal of the American Geriatrics Society.* 2006;54(6):925-31.
64. Mandelblatt JS, Stern RA, Luta G, McGuckin M, Clapp JD, Hurria A, et al. Cognitive Impairment in Older Patients With Breast Cancer Before Systemic Therapy: Is There an Interaction Between Cancer and Comorbidity? *J Clin Oncol.* 2014;32(18):1909-18.
65. van Dam FSAM, Boogerd W, Schagen SB, Muller MJ, Droogleever Fortuyn ME, Wall E v.d., et al. Impairment of Cognitive Function in Women Receiving Adjuvant Treatment for High-Risk Breast Cancer: High-Dose Versus Standard-Dose Chemotherapy. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute.* 1998;90(3):210-8.
66. Ahles TA, Saykin A. Cognitive effects of standard-dose chemotherapy in patients with cancer. *Cancer Invest.* 2001;19(8):812-20.
67. Genes & Expression - Site Guide - NCBI [Internet]. [citado 9 de enero de 2022]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/guide/genes-expression/>
68. Mahley RW, Rall SC. Apolipoprotein E: far more than a lipid transport protein. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2000;1:507-37.
69. O'Leary NA, Wright MW, Brister JR, Ciuffo S, Haddad D, McVeigh R, et al. Reference sequence (RefSeq) database at NCBI: current status, taxonomic expansion, and functional annotation. *Nucleic Acids Res.* 2016;44(D1):D733-745.
70. Fagerberg L, Hallström BM, Oksvold P, Kampf C, Djureinovic D, Odeberg J, et al. Analysis of the Human Tissue-specific Expression by Genome-wide Integration of Transcriptomics and Antibody-based Proteomics. *Molecular & Cellular Proteomics.* 2014;13(2):397-406.
71. Bersano A, Ballabio E, Bresolin N, Candelise L. Genetic polymorphisms for the study of multifactorial stroke. *Human Mutation.* 2008;29(6):776-95.
72. Buttini M, Orth M, Bellosta S, Akeefe H, Pitas RE, Wyss-Coray T, et al. Expression of human apolipoprotein E3 or E4 in the brains of Apoe<sup>-/-</sup> mice: isoform-specific effects on neurodegeneration. *J Neurosci.* 1999;19(12):4867-80.
73. Reiman EM, Chen K, Alexander GE, Caselli RJ, Bandy D, Osborne D, et al. Functional brain abnormalities in young adults at genetic risk for late-onset Alzheimer's



dementia. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004;101(1):284-9.

74. Buttini M, Yu GQ, Shockley K, Huang Y, Jones B, Masliah E, et al. Modulation of Alzheimer-Like Synaptic and Cholinergic Deficits in Transgenic Mice by Human Apolipoprotein E Depends on Isoform, Aging, and Overexpression of Amyloid  $\beta$  Peptides But Not on Plaque Formation. *J Neurosci*. 2002;22(24):10539-48.

75. Richard F, Amouyel P. Genetic susceptibility factors for Alzheimer's disease. *Eur J Pharmacol*. 2001;412(1):1-12.

76. Tardiff BE, Newman MF, Saunders AM, Strittmatter WJ, Blumenthal JA, White WD, et al. Preliminary report of a genetic basis for cognitive decline after cardiac operations. The Neurologic Outcome Research Group of the Duke Heart Center. *Ann Thorac Surg*. 1997;64(3):715-20.

77. Liberman JN, Stewart WF, Wesnes K, Troncoso J. Apolipoprotein E epsilon 4 and short-term recovery from predominantly mild brain injury. *Neurology*. 2002;58(7):1038-44.

78. Koleck TA, Bender CM, Sereika SM, Ahrendt G, Jankowitz RC, McGuire KP, et al. Apolipoprotein E genotype and cognitive function in postmenopausal women with early-stage breast cancer. *Oncol Nurs Forum*. 2014;41(6):E313-325.

79. Ahles TA, Saykin AJ, Noll WW, Furstenberg CT, Guerin S, Cole B, et al. The relationship of APOE genotype to neuropsychological performance in long-term cancer survivors treated with standard dose chemotherapy. *Psychooncology*. 2003;12(6):612-9.

80. Amidi A, Agerbæk M, Wu LM, Pedersen AD, Mehlsen M, Clausen CR, et al. Changes in cognitive functions and cerebral grey matter and their associations with inflammatory markers, endocrine markers, and APOE genotypes in testicular cancer patients undergoing treatment. *Brain Imaging Behav*. 2017;11(3):769-83.

81. Van Dyk K, Zhou X, Small BJ, Ahn J, Zhai W, Ahles T, et al. Protective Effects of APOE  $\epsilon$ 2 Genotype on Cognition in Older Breast Cancer Survivors: The Thinking and Living With Cancer Study. *JNCI Cancer Spectr*. 2021;5(2):pkab013.

82. Lakka TA, Rankinen T, Weisnagel SJ, Chagnon YC, Lakka HM, Ukkola O, et al. Leptin and leptin receptor gene polymorphisms and changes in glucose homeostasis in response to regular exercise in nondiabetic individuals: the HERITAGE family study. *Diabetes*. 2004;53(6):1603-8.

83. Kwiecinska K, Strojny W, Pietrys D, Bik-Multanowski M, Siedlar M, Balwierz W, et al. Late effects in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia in the context of selected gene polymorphisms. *Ital J Pediatr* [Internet]. 2018;44. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6094582/>

84. Linnarsson S, Björklund A, Ernfors P. Learning Deficit in BDNF Mutant Mice.



European Journal of Neuroscience. 1997;9(12):2581-7.

85. Mizuno M, Yamada K, Olariu A, Nawa H, Nabeshima T. Involvement of Brain-Derived Neurotrophic Factor in Spatial Memory Formation and Maintenance in a Radial Arm Maze Test in Rats. *J Neurosci*. 2000;20(18):7116-21.

86. Klintsova AY, Dickson E, Yoshida R, Greenough WT. Altered expression of BDNF and its high-affinity receptor TrkB in response to complex motor learning and moderate exercise. *Brain Research*. 2004;1028(1):92-104.

87. Bueller JA, Aftab M, Sen S, Gomez-Hassan D, Burmeister M, Zubieta JK. BDNF Val66Met Allele Is Associated with Reduced Hippocampal Volume in Healthy Subjects. *Biological Psychiatry*. 2006;59(9):812-5.

88. Ho BC, Milev P, O'Leary DS, Librant A, Andreasen NC, Wassink TH. Cognitive and Magnetic Resonance Imaging Brain Morphometric Correlates of Brain-Derived Neurotrophic Factor Val66Met Gene Polymorphism in Patients With Schizophrenia and Healthy Volunteers. *Arch Gen Psychiatry*. 2006;63(7):731-40.

89. McHughen SA, Rodriguez PF, Kleim JA, Kleim ED, Crespo LM, Procaccio V, et al. BDNF Val66Met Polymorphism Influences Motor System Function in the Human Brain. *Cereb Cortex*. 2010;20(5):1254-62.

90. Siironen Jari, Juvela Seppo, Kanarek Katarzyna, Vilkki Juhani, Hernesniemi Juha, Lappalainen Jaakko. The Met Allele of the BDNF Val66Met Polymorphism Predicts Poor Outcome Among Survivors of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke*. 2007;38(10):2858-60.

91. Toh YL, Ng T, Tan M, Tan A, Chan A. Impact of brain-derived neurotrophic factor genetic polymorphism on cognition: A systematic review. *Brain Behav*. 2018;8(7):e01009.

92. Ng T, Teo SM, Yeo HL, Shwe M, Gan YX, Cheung YT, et al. Brain-derived neurotrophic factor genetic polymorphism (rs6265) is protective against chemotherapy-associated cognitive impairment in patients with early-stage breast cancer. *Neuro Oncol*. 2016;18(2):244-51.

93. Tan CJ, Lim SWT, Toh YL, Ng T, Yeo A, Shwe M, et al. Replication and Meta-analysis of the Association between BDNF Val66Met Polymorphism and Cognitive Impairment in Patients Receiving Chemotherapy. *Mol Neurobiol*. 2019;56(7):4741-50.

94. McAllister TW, Flashman LA, Rhodes CH, Tyler AL, Moore JH, Saykin AJ, et al. Single Nucleotide Polymorphisms in ANKK1 and the Dopamine D2 Receptor Gene Affect Cognitive Outcome Shortly After Traumatic Brain Injury: A Replication and Extension Study. *Brain Inj*. 2008;22(9):705-14.

95. Ponce G, Pérez-González R, Aragüés M, Palomo T, Rodríguez-Jiménez R, Jiménez-Arriero MA, et al. The ANKK1 Kinase Gene and Psychiatric Disorders.

Neurotox Res. 2009;16(1):50.

96. Wishart HA, Roth RM, Saykin AJ, Rhodes CH, Tsongalis GJ, Pattin KA, et al. COMT Val158Met Genotype and Individual Differences in Executive Function in Healthy Adults. *Journal of the International Neuropsychological Society*. 2011;17(1):174-80.

97. Reference GH. Genetics Home Reference. [citado 18 de noviembre de 2018]. IL6 gene. Disponible en: <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/IL6>

98. Fishman D, Faulds G, Jeffery R, Mohamed-Ali V, Yudkin JS, Humphries S, et al. The effect of novel polymorphisms in the interleukin-6 (IL-6) gene on IL-6 transcription and plasma IL-6 levels, and an association with systemic-onset juvenile chronic arthritis. *J Clin Invest*. 1998;102(7):1369-76.

99. Merriman JD, Aouizerat BE, Langford DJ, Cooper BA, Baggott CR, Cataldo JK, et al. Preliminary Evidence of an Association Between an Interleukin 6 Promoter Polymorphism and Self-Reported Attentional Function in Oncology Patients and Their Family Caregivers. *Biol Res Nurs*. 2014;16(2):152-9.

100. Bower JE, Ganz PA, Irwin MR, Castellon S, Arevalo J, Cole SW. Cytokine Genetic Variations and Fatigue Among Patients With Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2013;31(13):1656-61.

101. Reference GH. Genetics Home Reference. [citado 18 de noviembre de 2018]. TNF gene. Disponible en: <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/TNF>

102. Baxter J, Sen N, Martínez VL, Carandini MEMD, Schwartzman JB, Diffley JFX, et al. Positive Supercoiling of Mitotic DNA Drives Decatenation by Topoisomerase II in Eukaryotes. *Science*. 2011;331(6022):1328-32.

103. AIEjietat RFI. Pharmacogenomics of chemotherapy induced cognitive dysfunction [Internet] [Doctor of Philosophy]. University of Iowa; 2013. Disponible en: [https://iro.uiowa.edu/discovery/fulldisplay/alma9983777381002771/01IOWA\\_INST:ResearchRepository](https://iro.uiowa.edu/discovery/fulldisplay/alma9983777381002771/01IOWA_INST:ResearchRepository)

104. Lal S, Mahajan A, Chen WN, Chowbay B. Pharmacogenetics of target genes across doxorubicin disposition pathway: a review. *Curr Drug Metab*. 2010;11(1):115-28.

105. Bean J. Rey Auditory Verbal Learning Test, Rey AVLT. En: Kreutzer JS, DeLuca J, Caplan B, editores. *Encyclopedia of Clinical Neuropsychology* [Internet]. New York, NY: Springer New York; 2011. p. 2174-5. Disponible en: [http://link.springer.com/10.1007/978-0-387-79948-3\\_1153](http://link.springer.com/10.1007/978-0-387-79948-3_1153)

106. Savage RM, Gouvier WD. Rey Auditory-Verbal Learning Test: the effects of age and gender, and norms for delayed recall and story recognition trials. *Arch Clin Neuropsychol*. 1992;7(5):407-14.

107. Ryan JJ, Lopez SJ. Wechsler Adult Intelligence Scale-III. En: Dorfman WI, Hersen M, editores. *Understanding Psychological Assessment* [Internet]. Boston, MA:

Springer US; 2001. p. 19-42. (Perspectives on Individual Differences). Disponible en: [https://doi.org/10.1007/978-1-4615-1185-4\\_2](https://doi.org/10.1007/978-1-4615-1185-4_2)

108. Chlebowski C. Wechsler Memory Scale All Versions. En: Kreutzer JS, DeLuca J, Caplan B, editores. Encyclopedia of Clinical Neuropsychology [Internet]. New York, NY: Springer; 2011. p. 2688-90. Disponible en: [https://doi.org/10.1007/978-0-387-79948-3\\_1163](https://doi.org/10.1007/978-0-387-79948-3_1163)

109. Casanova JP. Programa integrado de exploración neuropsicológica - Test Barcelona: bases teóricas, objetivos y contenidos. Revista de logopedia, foniatría y audiolología. 1991;11(2):66-79.

110. Butman J, Allegri RF, Harris P, Drake M. [Spanish verbal fluency. Normative data in Argentina]. Medicina (B Aires). 2000;60(5 Pt 1):561-4.

111. Stroop JR. Studies of interference in serial verbal reactions. Journal of Experimental Psychology. 1935;18(6):643-62.

112. Reitan R. Validity of the Trail Making Test as an Indicator of Organic Brain Damage. 1958.

113. The Halstead-Reitan neuropsychological test battery: Theory and clinical interpretation. S. Tucson, Arizona; 1993.

114. Tombaugh TN. Trail Making Test A and B: normative data stratified by age and education. Arch Clin Neuropsychol. 2004;19(2):203-14.

115. Peña-Casanova J, Quiñones-Ubeda S, Quintana-Aparicio M, Aguilar M, Badenes D, Molinuevo JL, et al. Spanish Multicenter Normative Studies (NEURONORMA Project): norms for verbal span, visuospatial span, letter and number sequencing, trail making test, and symbol digit modalities test. Arch Clin Neuropsychol. 2009;24(4):321-41.

116. Lange M, Joly F, Vardy J, Ahles T, Dubois M, Tron L, et al. Cancer-related cognitive impairment: an update on state of the art, detection, and management strategies in cancer survivors. Ann Oncol. 2019;30(12):1925-40.

117. Lange M, Licaj I, Clarisse B, Humbert X, Grellard J, Tron L, et al. Cognitive complaints in cancer survivors and expectations for support: Results from a web-based survey. Cancer Med. 2019;8(5):2654-63.

118. Boscher C, Joly F, Clarisse B, Humbert X, Grellard JM, Binarelli G, et al. Perceived Cognitive Impairment in Breast Cancer Survivors and Its Relationships with Psychological Factors. Cancers. 2020;12(10):3000.

119. Mehnert A, Scherwath A, Schirmer L, Schleimer B, Petersen C, Schulz-Kindermann F, et al. The association between neuropsychological impairment, self-perceived cognitive deficits, fatigue and health related quality of life in breast cancer survivors following standard adjuvant versus high-dose chemotherapy. Patient

Education and Counseling. 2007;66(1):108-18.

120. Cerulla Torrente N, Navarro Pastor JB, de la Osa Chaparro N. Systematic review of cognitive sequelae of non-central nervous system cancer and cancer therapy. *J Cancer Surviv* [Internet]. 2020. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s11764-020-00870-2>

121. Pendergrass JC, Targum SD, Harrison JE. Cognitive Impairment Associated with Cancer: A Brief Review. *Innov Clin Neurosci*. 2018;15(1-2):36-44.

122. Magnuson A, Ahles T, Chen BT, Mandelblatt J, Janelins MC. Cognitive Function in Older Adults With Cancer: Assessment, Management, and Research Opportunities. *J Clin Oncol*. 2021;39(19):2138-49.

123. Tannock IF, Ahles TA, Ganz PA, van Dam FS. Cognitive Impairment Associated With Chemotherapy for Cancer: Report of a Workshop. *J Clin Oncol*. 2004;22(11):2233-9.

124. Lycke M, Pottel L, Pottel H, Ketelaars L, Stellamans K, Van Eygen K, et al. Predictors of baseline cancer-related cognitive impairment in cancer patients scheduled for a curative treatment: Baseline cancer-related cognitive impairment. *Psycho-Oncology*. 2017;26(5):632-9.

125. Zunzunegui MV, Alvarado BE, Del Ser T, Otero A. Social Networks, Social Integration, and Social Engagement Determine Cognitive Decline in Community-Dwelling Spanish Older Adults. *The Journals of Gerontology Series B: Psychological Sciences and Social Sciences*. 2003;58(2):S93-100.

126. Hakansson K, Rovio S, Helkala EL, Vilksa AR, Winblad B, Soininen H, et al. Association between mid-life marital status and cognitive function in later life: population based cohort study. *BMJ*. 2009;339(jul02 2):b2462-b2462.

127. Hugo J, Ganguli M. Dementia and Cognitive Impairment. *Clinics in Geriatric Medicine*. 2014;30(3):421-42.

128. Sabia S, Elbaz A, Britton A, Bell S, Dugravot A, Shipley M, et al. Alcohol consumption and cognitive decline in early old age. *Neurology*. 2014;82(4):332-9.

129. Williams AM, Lindholm J, Cook D, Siddiqui F, Ghanem TA, Chang SS. Association Between Cognitive Function and Quality of Life in Patients With Head and Neck Cancer. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2017;143(12):1228.

130. Zwart W, Terra H, Linn SC, Schagen SB. Cognitive effects of endocrine therapy for breast cancer: keep calm and carry on? *Nat Rev Clin Oncol*. 2015;12(10):597-606.

131. Jenkins V, Shilling V, Deutsch G, Bloomfield D, Morris R, Allan S, et al. A 3-year prospective study of the effects of adjuvant treatments on cognition in women with early stage breast cancer. *Br J Cancer*. 2006;94(6):828-34.

132. Phillips KM, Jim HS, Small BJ, Laronga C, Andrykowski MA, Jacobsen PB.

Cognitive functioning after cancer treatment: A 3-year longitudinal comparison of breast cancer survivors treated with chemotherapy or radiation and noncancer controls. *Cancer*. 2012;118(7):1925-32.

133. Nguyen CM, Yamada TH, Beglinger LJ, Cavanaugh JE, Denburg NL, Schultz SK. Cognitive features 10 or more years after successful breast cancer survival: comparisons across types of cancer interventions: Cognitive features of older breast cancer survivors. *Psycho-Oncology*. 2013;22(4):862-8.

134. Cheng H, Li W, Gan C, Zhang B, Jia Q, Wang K. The COMT (rs165599) gene polymorphism contributes to chemotherapy-induced cognitive impairment in breast cancer patients. *Am J Transl Res*. 2016;8(11):5087-97.

135. Small BJ, Rawson KS, Walsh E, Jim HSL, Hughes TF, Iser L, et al. Catechol-O-methyltransferase genotype modulates cancer treatment-related cognitive deficits in breast cancer survivors. *Cancer*. 2011;117(7):1369-76.

136. Hajj A, Khoury R, Hachem R, Awad A, Hallit S, Sacre H, et al. Clinical and genetic factors associated with self-reported cognitive deficits in women with breast cancer: the "CAGE-Cog" study. *BMC Cancer*. 2022;22(1):996.

137. Cheung YT, Ng T, Shwe M, Ho HK, Foo KM, Cham MT, et al. Association of proinflammatory cytokines and chemotherapy-associated cognitive impairment in breast cancer patients: a multi-centered, prospective, cohort study. *Annals of Oncology*. 2015;26(7):1446-51.

138. Allen BD, Apodaca LA, Syage AR, Markarian M, Baddour AAD, Minasyan H, et al. Attenuation of neuroinflammation reverses Adriamycin-induced cognitive impairments. *acta neuropathol commun*. 2019;7(1):186.

139. Bagnall-Moreau C, Chaudhry S, Salas-Ramirez K, Ahles T, Hubbard K. Chemotherapy-Induced Cognitive Impairment Is Associated with Increased Inflammation and Oxidative Damage in the Hippocampus. *Mol Neurobiol*. 2019;56(10):7159-72.

140. Yap NY, Toh YL, Tan CJ, Acharya MM, Chan A. Relationship between cytokines and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in trajectories of cancer-related cognitive impairment. *Cytokine*. 2021;144:155556.

141. Ganz PA, Bower JE, Kwan L, Castellon SA, Silverman DHS, Geist C, et al. Does tumor necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ) play a role in post-chemotherapy cerebral dysfunction? *Brain, Behavior, and Immunity*. 2013;30:S99-108.

## 8 ANEXO

## 8.1 VARIANTES DE SNPs EN CADA SUJETO

Tabla S 1. Variantes identificadas en cada uno de los polimorfismos estudiados.

#	SNPs						
	rs1137101	rs1800497	rs1800629	rs1860795	rs471692	rs6265	rs429358
1	GG	GG	GG	GT	CC	CT	E3/E3
2	AG	AG	GG	GT	CC	CC	E3/E4
3	AA	GG	GG	GT	CC	CC	E3/E3
6	GG	GG	GG	GG	CT	CC	E3/E3
7	AA	GG	GG	GT	CT	CC	E3/E4
8	AA	GG	GG	GT	CC	CC	E3/E3
9	AA	GG	AG	GT	CT	TT	E3/E3
11	AA	GG	GG	GT	CC	CC	E3/E3
12	AG	GG	AG	GG	CC	CT	E3/E4
13	AG	GG	AG	GG	CT	CT	E3/E3
14	AG	AG	GG	GT	CC	CT	E3/E4
15	GG	GG	GG	GG	CC	CT	E3/E3
16	GG	AG	GG	GG	CC	CT	E3/E4
17	AG	GG	GG	GG	CC	CT	E3/E3
18	AG	GG	AG	GG	CT	CT	E3/E3
20	AA	AG	GG	GT	CC	CT	E3/E4
21	AG	GG	GG	GG	CC	CC	E3/E3
22	AG	AG	AG	GT	CC	CC	E3/E3
23	AG	GG	GG	GG	CC	CC	E3/E3
25	AA	GG	GG	GG	CT	CT	E3/E3
26	AA	GG	AG	GT	CC	CC	E3/E3
27	AG	AG	AG	GT	CT	CT	E2/E3
35	GG	GG	GG	GT	CC	CC	E3/E3
39	AG	AG	GG	GG	CC	CC	E3/E3
40	AA	AG	GG	GT	CC	CT	E3/E3
42	AA	AA	GG	GG	CC	CC	E2/E3
46	AG	GG	AG	GG	CC	CC	E3/E3
48	AA	AG	GG	GT	CC	CT	E3/E3
49	AG	GG	AG	GG	CC	CC	E3/E3
50	AG	AG	AG	GT	CT	CT	E2/E3
51	AA	GG	GG	GG	CC	CC	E2/E3
52	GG	AA	GG	GG	CC	CC	E4/E4
54	AG	GG	AG	GT	CC	CC	E3/E3
55	AG	AG	AG	GG	CT	CC	E3/E3
57	AG	GG	AG	GG	CC	CT	E3/E4
58	AG	GG	AG	GG	CC	CT	E3/E4
59	AG	GG	GG	GG	CC	CC	E3/E3
60	AG	AA	GG	GG	CC	CC	E3/E3
61	AG	AG	GG	GG	CC	TT	E3/E3

## 8.2 CLÚSTERES DE LOS POLIMORFISMOS ESTUDIADOS EN CEGEN

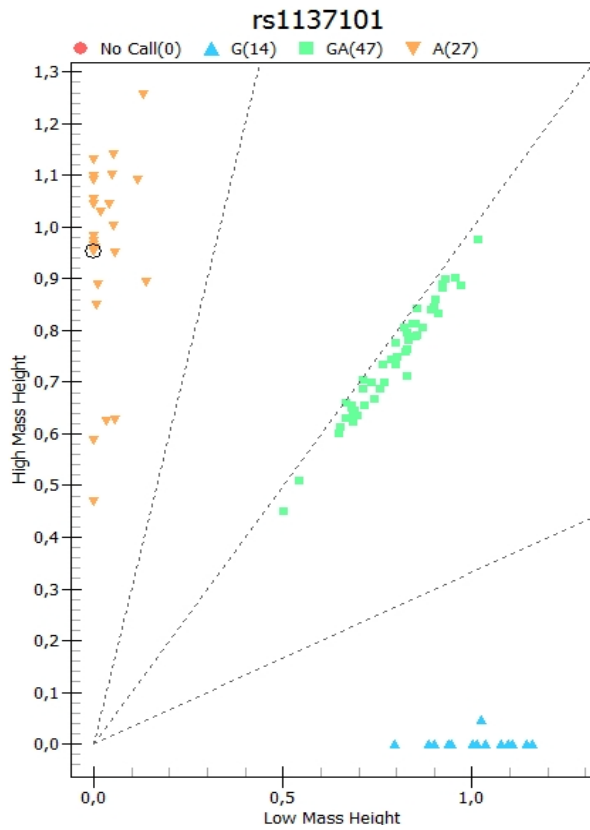


Figura S 1. Clúster con distribución de rs113701 de gen *LEPR*.

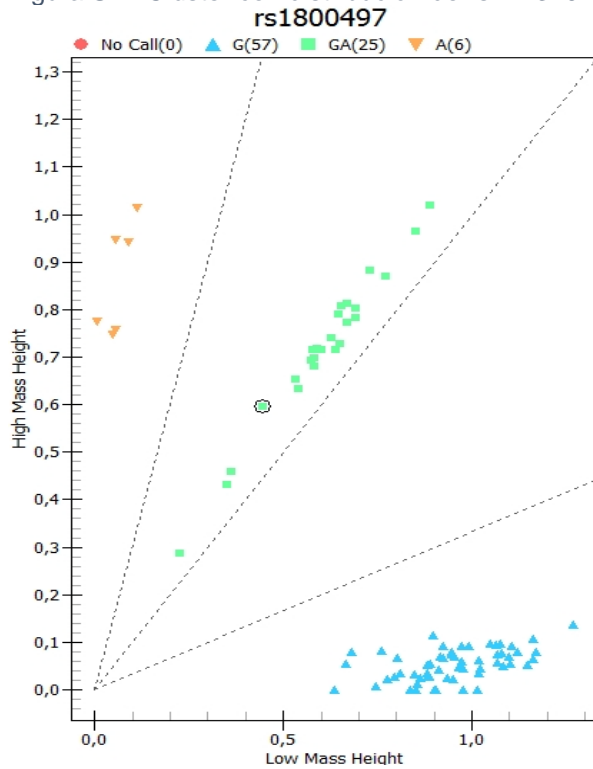


Figura S 2. Clúster con distribución de rs1800497 de gen *ANKK1 (DRD2)*.



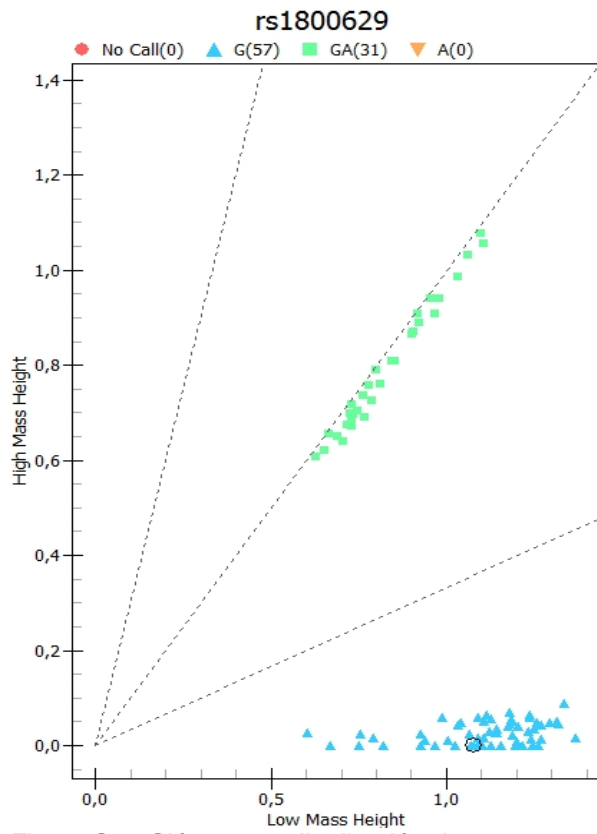


Figura S 3. Clúster con distribución de rs1800629 de gen *TNF- $\alpha$*  -308.

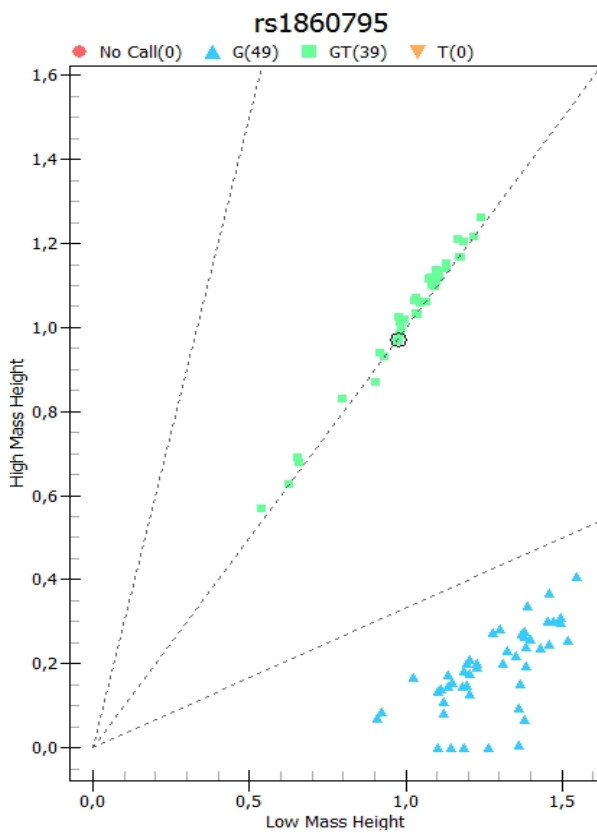


Figura S 4. Clúster con distribución de rs1860795 de gen *IL-6*.

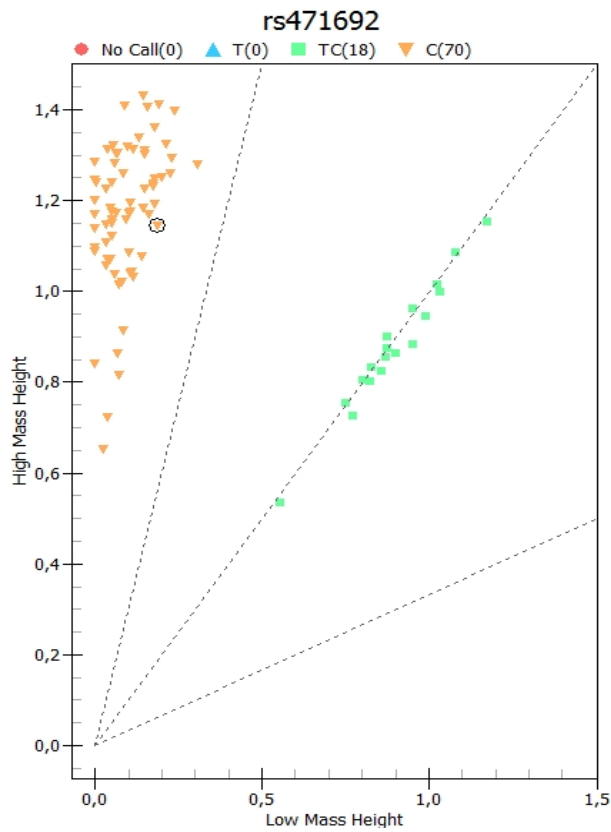


Figura S 5. Clúster con distribución de rs471692 de gen *TOP2A*.

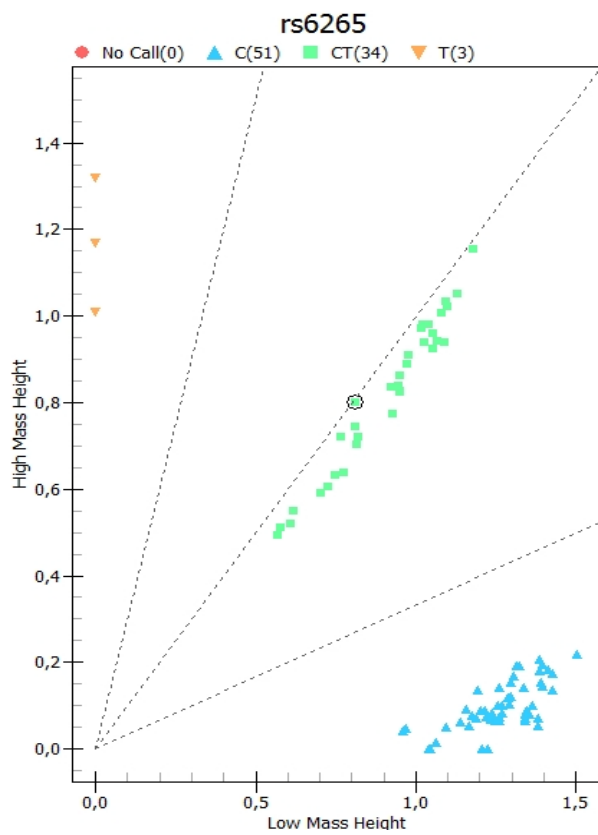


Figura S 6. Clúster con distribución de rs6265 de gen *BDNF*.

## 8.3 EVALUACIÓN NEUROCOGNITIVA Y ESTUDIO DE LA RELACIÓN CON LOS DIFERENTES FACTORES

En las siguientes tablas se muestran los resultados completos del análisis.

Tabla S 2. Correlación entre edad y resultados en test neurocognitivos.

TEST	U de Mann-Whitney	Z	Sig. asintótica(bilateral)
FAST M0- PE	341	-1,911	0,056
FAST M1- PE	214,5	-2,741	0,006
FAST M2- PE	158	-2,160	0,031
RAVLT M0- TOTAL	241,5	-3,320	0,001
RAVLT M1- TOTAL	162	-3,627	0
RAVLT M2- TOTAL	134,5	-2,695	0,007
CLAVE DE NÚMEROS M0- PE	375	-1,442	0,149
CLAVE DE NÚMEROS M1- PE	353	-0,408	0,683
CLAVE DE NÚMEROS M2- PE	243	-0,229	0,819
CUBOS M0- PE	401	-1,072	0,284
CUBOS M1- PE	375	-0,034	0,973
CUBOS M2- PE	250	-0,069	0,945
DIGITOS M0- PE	357	-1,699	0,089
DIGITOS M1- PE	352	-0,425	0,671
DIGITOS M2- PE	241	-0,274	0,784
VISUAL M0- PERCENTIL	441	-0,501	0,617
VISUAL M1- PERCENTIL	320	-0,970	0,332
VISUAL M2- PERCENTIL	163	-2,095	0,036
Letras y números M0- PE	308	-2,395	0,017
Letras y números M1- PE	318	-1,002	0,316
Letras y números M2- PE	217,5	-0,814	0,416
STROOP M0- Interferencia	457,5	-,262	0,794
STROOP M1- Interferencia	372,5	-0,076	0,940
STROOP M2- Interferencia	216	-0,840	0,401
TMT-A M0- PD	186	-3,997	0
TMT-A M1- PD	164,5	-3,585	0
TMT-A M2- PD	90	-3,705	0
TMT-B M0- PD	274,5	-2,714	0,007
TMT-B M1- PD	176	-3,389	0,001
TMT-B M2- PD	148	-2,386	0,017

Tabla S 3. Correlación entre sexo y resultados en test neurocognitivos.

TEST	U de Mann-Whitney	Z	Sig. asintótica(bilateral)
FAST M0- PE	194,5	-1,586	0,113
FAST M1- PE	159,5	-1,081	0,280
FAST M2- PE	117	-0,502	0,616
RAVLT M0- TOTAL	179	-1,872	0,061
RAVLT M1- TOTAL	126,5	-1,833	0,067
RAVLT M2- TOTAL	103,5	-0,925	0,355
CLAVE DE NÚMEROS M0- PE	254,5	-0,484	0,629
CLAVE DE NÚMEROS M1- PE	197	-0,230	0,818
CLAVE DE NÚMEROS M2- PE	115,5	-0,553	0,580
CUBOS M0- PE	152	-2,393	0,017
CUBOS M1- PE	134,5	-1,667	0,095
CUBOS M2- PE	98	-1,104	0,270
DIGITOS M0- PE	249	-0,586	0,558
DIGITOS M1- PE	185	-0,505	0,614
DIGITOS M2- PE	100,5	-1,024	0,306
VISUAL M0- PERCENTIL	167	-2,115	0,034
VISUAL M1- PERCENTIL	156	-1,171	0,241
VISUAL M2- PERCENTIL	117	-0,514	0,608
Letras y números M0- PE	182,5	-1,820	0,069
Letras y números M1- PE	92,5	-2,624	0,009
Letras y números M2- PE	51	-2,593	0,010
STROOP M0- Interferencia	182	-1,815	0,070
STROOP M1- Interferencia	116	-2,070	0,038
STROOP M2- Interferencia	97,5	-1,112	0,266
TMT-A M0- PD	265	-0,188	0,851
TMT-A M1- PD	203	-0,091	0,927
TMT-A M2- PD	115	-0,564	0,573
TMT-B M0- PD	246	-0,544	0,586
TMT-B M1- PD	204,5	-0,057	0,955
TMT-B M2- PD	125,5	-0,235	0,814

Tabla S 4. Correlación entre nivel de estudios y resultados en test neurocognitivos.

TEST	U de Mann-Whitney	Z	Sig. asintótica(bilateral)
FAST M0- PE	288,5	-2,705	0,007
FAST M1- PE	212	-2,717	0,007
FAST M2- PE	162	-1,879	0,060
RAVLT M0- TOTAL	397,5	-1,170	0,242
RAVLT M1- TOTAL	292,5	-1,350	0,177
RAVLT M2- TOTAL	232	-0,255	0,799
CLAVE DE NÚMEROS M0- PE	441	-0,561	0,575
CLAVE DE NÚMEROS M1- PE	345	-0,462	0,644
CLAVE DE NÚMEROS M2- PE	238,5	-0,105	0,916
CUBOS M0- PE	479,5	-0,014	0,989
CUBOS M1- PE	334	-0,652	0,514
CUBOS M2- PE	241	-0,047	0,963
DIGITOS M0- PE	396,5	-1,194	0,233
DIGITOS M1- PE	362,5	-0,163	0,871
DIGITOS M2- PE	232,5	-0,245	0,807
VISUAL M0- PERCENTIL	418,5	-0,883	0,377
VISUAL M1- PERCENTIL	294,5	-1,328	0,184
VISUAL M2- PERCENTIL	189	-1,282	0,200
Letras y números M0- PE	444,5	-0,511	0,609
Letras y números M1- PE	365,5	-0,111	0,912
Letras y números M2- PE	169,5	-1,719	0,086
STROOP M0- Interferencia	396,5	-1,183	0,237
STROOP M1- Interferencia	343,5	-0,484	0,629
STROOP M2- Interferencia	201,5	-0,962	0,336
TMT-A M0- PD	257	-3,003	0,003
TMT-A M1- PD	201	-2,905	0,004
TMT-A M2- PD	170,5	-1,682	0,093
TMT-B M0- PD	252	-3,073	0,002
TMT-B M1- PD	216,5	-2,64	0,008
TMT-B M2- PD	157,5	-1,983	0,047

Tabla S 5. Correlación entre estado civil y resultados en test neurocognitivos.

TEST	U de Mann-Whitney	Z	Sig. asintótica(bilateral)
FAST M0- PE	314,5	-0,069	0,945
FAST M1- PE	220	-1,051	0,293
FAST M2- PE	115	-0,564	0,572
RAVLT M0- TOTAL	315,5	-0,052	0,959
RAVLT M1- TOTAL	228	-0,892	0,372
RAVLT M2- TOTAL	107	-0,815	0,415
CLAVE DE NÚMEROS M0- PE	317	-0,026	0,979
CLAVE DE NÚMEROS M1- PE	237,5	-0,710	0,478
CLAVE DE NÚMEROS M2- PE	132,5	-0,016	0,987
CUBOS M0- PE	259	-1,040	0,298
CUBOS M1- PE	238	-0,701	0,483
CUBOS M2- PE	128,5	-0,142	0,887
DIGITOS M0- PE	293	-0,445	0,656
DIGITOS M1- PE	201,5	-1,429	0,153
DIGITOS M2- PE	91,5	-1,308	0,191
VISUAL M0- PERCENTIL	270	-0,848	0,396
VISUAL M1- PERCENTIL	196,5	-1,530	0,126
VISUAL M2- PERCENTIL	117,5	-0,498	0,619
Letras y números M0- PE	243	-1,316	0,188
Letras y números M1- PE	244	-0,579	0,563
Letras y números M2- PE	130,5	-0,079	0,937
STROOP M0- Interferencia	264	-0,942	0,346
STROOP M1- Interferencia	232	-0,812	0,417
STROOP M2- Interferencia	123	-0,313	0,754
TMT-A M0- PD	169	-2,520	0,012
TMT-A M1- PD	152	-2,399	0,016
TMT-A M2- PD	100,5	-1,019	0,308
TMT-B M0- PD	215	-1,709	0,088
TMT-B M1- PD	157,5	-2,289	0,022
TMT-B M2- PD	121	-0,376	0,707

Tabla S 6. Correlación entre presencia de comorbilidades y resultados en test neurocognitivos.

TEST	U de Mann-Whitney	Z	Sig. asintótica(bilateral)
FAST M0- PE	315	-2,184	0,029
FAST M1- PE	226,5	-2,416	0,016
FAST M2- PE	139	-2,539	0,011
RAVLT M0- TOTAL	326	-2,028	0,043
RAVLT M1- TOTAL	160	-3,552	0
RAVLT M2- TOTAL	151,5	-2,253	0,024
CLAVE DE NÚMEROS M0- PE	376	-1,325	0,185
CLAVE DE NÚMEROS M1- PE	267	-1,739	0,082
CLAVE DE NÚMEROS M2- PE	213,5	-0,841	0,400
CUBOS M0- PE	427,5	-0,584	0,559
CUBOS M1- PE	277	-1,570	0,117
CUBOS M2- PE	219	-0,713	0,476
DIGITOS M0- PE	442,5	-0,367	0,713
DIGITOS M1- PE	316,5	-0,886	0,375
DIGITOS M2- PE	237,5	-0,287	0,774
VISUAL M0- PERCENTIL	408,5	-0,858	0,391
VISUAL M1- PERCENTIL	328	-0,689	0,491
VISUAL M2- PERCENTIL	229	-0,492	0,623
Letras y números M0- PE	392,5	-1,086	0,278
Letras y números M1- PE	296	-1,238	0,216
Letras y números M2- PE	245,5	-0,104	0,917
STROOP M0- Interferencia	417	-0,728	0,467
STROOP M1- Interferencia	365,5	-0,043	0,966
STROOP M2- Interferencia	247	-0,069	0,945
TMT-A M0- PD	288,5	-2,430	0,015
TMT-A M1- PD	265	-1,759	0,079
TMT-A M2- PD	138	-2,561	0,010
TMT-B M0- PD	330	-1,823	0,068
TMT-B M1- PD	228,5	-2,381	0,017
TMT-B M2- PD	135,5	-2,618	0,009

Tabla S 7. Correlación entre número de comorbilidades y resultados en test neurocognitivos.

TEST	U de Mann-Whitney	Z	Sig. asintótica(bilateral)
FAST M0- PE	319,5	-1,515	0,130
FAST M1- PE	259,5	-1,319	0,187
FAST M2- PE	163,5	-1,483	0,138
RAVLT M0- TOTAL	308	-1,688	0,091
RAVLT M1- TOTAL	241	-1,652	0,099
RAVLT M2- TOTAL	198	-0,651	0,515
CLAVE DE NÚMEROS M0- PE	381,5	-0,585	0,558
CLAVE DE NÚMEROS M1- PE	292	-0,742	0,458
CLAVE DE NÚMEROS M2- PE	196	-0,705	0,481
CUBOS M0- PE	387	-0,502	0,616
CUBOS M1- PE	294,5	-0,698	0,485
CUBOS M2- PE	189	-0,873	0,383
DIGITOS M0- PE	356,5	-0,965	0,334
DIGITOS M1- PE	305	-0,507	0,612
DIGITOS M2- PE	190,5	-0,836	0,403
VISUAL M0- PERCENTIL	403	-0,259	0,796
VISUAL M1- PERCENTIL	295,5	-0,679	0,497
VISUAL M2- PERCENTIL	224,5	-0,012	0,990
Letras y números M0- PE	388	-0,486	0,627
Letras y números M1- PE	299,5	-0,605	0,545
Letras y números M2- PE	204,5	-0,498	0,618
STROOP M0- Interferencia	404	-0,241	0,810
STROOP M1- Interferencia	265	-1,220	0,223
STROOP M2- Interferencia	196,5	-0,686	0,493
TMT-A M0- PD	339	-0,935	0,350
TMT-A M1- PD	292,5	-0,727	0,467
TMT-A M2- PD	177	-1,157	0,247
TMT-B M0- PD	315	-1,308	0,191
TMT-B M1- PD	275	-1,041	0,298
TMT-B M2- PD	192	-0,795	0,426



Tabla S 8. Correlación entre antecedente de diabetes mellitus y resultados en test neurocognitivos.

TEST	U de Mann-Whitney	Z	Sig. asintótica(bilateral)
FAST M0- PE	193	-0,910	0,363
FAST M1- PE	165,5	-0,537	0,591
FAST M2- PE	128,5	-0,580	0,562
RAVLT M0- TOTAL	169	-1,390	0,164
RAVLT M1- TOTAL	135	-1,266	0,205
RAVLT M2- TOTAL	126	-0,654	0,513
CLAVE DE NÚMEROS M0- PE	201	-0,756	0,449
CLAVE DE NÚMEROS M1- PE	143	-1,084	0,278
CLAVE DE NÚMEROS M2- PE	127	-0,629	0,529
CUBOS M0- PE	233,5	-0,101	0,920
CUBOS M1- PE	184,5	-0,084	0,933
CUBOS M2- PE	101,5	-1,391	0,164
DIGITOS M0- PE	200	-0,777	0,437
DIGITOS M1- PE	163,5	-0,590	0,555
DIGITOS M2- PE	118	-0,896	0,370
VISUAL M0- PERCENTIL	216,5	-0,445	0,657
VISUAL M1- PERCENTIL	177,5	-0,253	0,800
VISUAL M2- PERCENTIL	133,5	-0,441	0,659
Letras y números M0- PE	197	-0,836	0,403
Letras y números M1- PE	175,5	-0,301	0,764
Letras y números M2- PE	124	-0,719	0,472
STROOP M0- Interferencia	166	-1,449	0,147
STROOP M1- Interferencia	173	-0,358	0,720
STROOP M2- Interferencia	115	-0,980	0,327
TMT-A M0- PD	190	-0,470	0,638
TMT-A M1- PD	177	-0,263	0,793
TMT-A M2- PD	117,5	-0,906	0,365
TMT-B M0- PD	166	-0,983	0,326
TMT-B M1- PD	175	-0,310	0,756
TMT-B M2- PD	127	-0,624	0,533

Tabla S 9. Correlación entre antecedente de hipertensión arterial y resultados en test neurocognitivos.

TEST	U de Mann-Whitney	Z	Sig. asintótica(bilateral)
FAST M0- PE	196	-2,574	0,010
FAST M1- PE	176	-1,923	0,055
FAST M2- PE	117,5	-1,572	0,116
RAVLT M0- TOTAL	208,5	-2,369	0,018
RAVLT M1- TOTAL	187,5	-1,695	0,090
RAVLT M2- TOTAL	139	-0,984	0,325
CLAVE DE NÚMEROS M0- PE	273,5	-1,311	0,190
CLAVE DE NÚMEROS M1- PE	236,5	-0,730	0,466
CLAVE DE NÚMEROS M2- PE	132	-1,185	0,236
CUBOS M0- PE	323,5	-0,482	0,630
CUBOS M1- PE	243,5	-0,591	0,555
CUBOS M2- PE	138,5	-1,004	0,315
DIGITOS M0- PE	297,5	-0,912	0,362
DIGITOS M1- PE	233,5	-0,789	0,430
DIGITOS M2- PE	165	-0,275	0,784
VISUAL M0- PERCENTIL	331,5	-0,349	0,727
VISUAL M1- PERCENTIL	258	-0,300	0,764
VISUAL M2- PERCENTIL	169	-0,168	0,867
Letras y números M0- PE	265,5	-1,441	0,150
Letras y números M1- PE	208,5	-1,287	0,198
Letras y números M2- PE	145	-0,827	0,408
STROOP M0- Interferencia	259	-1,537	0,124
STROOP M1- Interferencia	164	-2,159	0,031
STROOP M2- Interferencia	145,5	-0,805	0,421
TMT-A M0- PD	247,5	-1,399	0,162
TMT-A M1- PD	208	-1,289	0,197
TMT-A M2- PD	126	-1,339	0,180
TMT-B M0- PD	284,5	-0,763	0,445
TMT-B M1- PD	198,5	-1,476	0,140
TMT-B M2- PD	132,5	-1,161	0,245

Tabla S 10. Correlación entre situación funcional-sintomática y resultados en test neurocognitivos.

TEST	U de Mann-Whitney	Z	Sig. asintótica(bilateral)
FAST M0- PE	257,5	-0,424	0,671
FAST M1- PE	218	-0,153	0,879
FAST M2- PE	101,5	-0,988	0,323
RAVLT M0- TOTAL	234	-0,858	0,391
RAVLT M1- TOTAL	215,5	-0,207	0,836
RAVLT M2- TOTAL	83	-1,568	0,117
CLAVE DE NÚMEROS M0- PE	242,5	-0,707	0,480
CLAVE DE NÚMEROS M1- PE	195,5	-0,650	0,516
CLAVE DE NÚMEROS M2- PE	116	-0,537	0,591
CUBOS M0- PE	190	-1,685	0,092
CUBOS M1- PE	183	-0,926	0,354
CUBOS M2- PE	116	-0,536	0,592
DIGITOS M0- PE	165	-2,148	0,032
DIGITOS M1- PE	164,5	-1,332	0,183
DIGITOS M2- PE	130	-0,095	0,925
VISUAL M0- PERCENTIL	229	-0,960	0,337
VISUAL M1- PERCENTIL	218	-0,154	0,877
VISUAL M2- PERCENTIL	132	-0,032	0,974
Letras y números M0- PE	246,5	-0,631	0,528
Letras y números M1- PE	139,5	-1,880	0,060
Letras y números M2- PE	98,5	-1,091	0,275
STROOP M0- Interferencia	260	-0,378	0,706
STROOP M1- Interferencia	209	-0,349	0,727
STROOP M2- Interferencia	84	-1,535	0,125
TMT-A M0- PD	202,5	-1,361	0,174
TMT-A M1- PD	201	-0,524	0,600
TMT-A M2- PD	112	-0,658	0,510
TMT-B M0- PD	271,5	-0,066	0,948
TMT-B M1- PD	223,5	-0,033	0,974
TMT-B M2- PD	133	0	1,000

Tabla S 11. Correlación entre tabaquismo y resultados en test neurocognitivos.

TEST	U de Mann-Whitney	Z	Sig. asintótica(bilateral)
FAST M0- PE	272	-0,805	0,421
FAST M1- PE	237,5	-0,418	0,676
FAST M2- PE	153,5	-0,886	0,376
RAVLT M0- TOTAL	188,5	-2,250	0,024
RAVLT M1- TOTAL	241,5	-0,337	0,736
RAVLT M2- TOTAL	155	-0,846	0,397
CLAVE DE NÚMEROS M0- PE	246	-1,265	0,206
CLAVE DE NÚMEROS M1- PE	236,5	-0,442	0,658
CLAVE DE NÚMEROS M2- PE	126,5	-1,613	0,107
CUBOS M0- PE	214,5	-1,817	0,069
CUBOS M1- PE	125	-2,740	0,006
CUBOS M2- PE	120	-1,782	0,075
DIGITOS M0- PE	252,5	-1,152	0,249
DIGITOS M1- PE	142,5	-2,374	0,018
DIGITOS M2- PE	132,5	-1,448	0,148
VISUAL M0- PERCENTIL	188,5	-2,274	0,023
VISUAL M1- PERCENTIL	165,5	-1,903	0,057
VISUAL M2- PERCENTIL	124	-1,706	0,088
Letras y números M0- PE	265	-0,932	0,351
Letras y números M1- PE	165	-1,909	0,056
Letras y números M2- PE	134,5	-1,400	0,162
STROOP M0- Interferencia	238	-1,392	0,164
STROOP M1- Interferencia	230	-0,571	0,568
STROOP M2- Interferencia	101,5	-2,258	0,024
TMT-A M0- PD	235,5	-1,348	0,178
TMT-A M1- PD	199	-1,203	0,229
TMT-A M2- PD	171,5	-0,410	0,682
TMT-B M0- PD	217,5	-1,665	0,096
TMT-B M1- PD	150	-2,201	0,028
TMT-B M2- PD	175,5	-0,304	0,761

Tabla S 12. Correlación entre consumo de alcohol y resultados en test neurocognitivos.

TEST	U de Mann-Whitney	Z	Sig. asintótica(bilateral)
FAST M0- PE	273	-0,481	0,630
FAST M1- PE	236,5	-0,438	0,661
FAST M2- PE	163,5	-0,314	0,753
RAVLT M0- TOTAL	249,5	-0,901	0,368
RAVLT M1- TOTAL	227	-0,632	0,527
RAVLT M2- TOTAL	153	-0,601	0,548
CLAVE DE NÚMEROS M0- PE	296,5	-0,063	0,950
CLAVE DE NÚMEROS M1- PE	257,5	-0,010	0,992
CLAVE DE NÚMEROS M2- PE	162	-0,358	0,720
CUBOS M0- PE	270,5	-0,531	0,595
CUBOS M1- PE	252,5	-0,113	0,910
CUBOS M2- PE	146	-0,798	0,425
DIGITOS M0- PE	257	-0,773	0,439
DIGITOS M1- PE	230,5	-0,565	0,572
DIGITOS M2- PE	135	-1,099	0,272
VISUAL M0- PERCENTIL	270	-0,541	0,589
VISUAL M1- PERCENTIL	201,5	-1,162	0,245
VISUAL M2- PERCENTIL	117	-1,623	0,105
Letras y números M0- PE	298	-0,036	0,971
Letras y números M1- PE	237	-0,431	0,666
Letras y números M2- PE	143	-0,882	0,378
STROOP M0- Interferencia	295,5	-0,080	0,936
STROOP M1- Interferencia	203,5	-1,111	0,267
STROOP M2- Interferencia	99	-2,075	0,038
TMT-A M0- PD	216	-1,108	0,268
TMT-A M1- PD	193	-1,326	0,185
TMT-A M2- PD	110,5	-1,763	0,078
TMT-B M0- PD	245	-0,563	0,574
TMT-B M1- PD	227,5	-0,622	0,534
TMT-B M2- PD	163	-0,328	0,743

Tabla S 13. Correlación entre número de fármacos de tratamiento concomitante y resultados en test neurocognitivos.

TEST	U de Mann-Whitney	Z	Sig. asintótica(bilateral)
FAST M0- PE	356,5	-1,439	0,150
FAST M1- PE	294,5	-1,083	0,279
FAST M2- PE	196	-0,516	0,606
RAVLT M0- TOTAL	380,5	-1,092	0,275
RAVLT M1- TOTAL	245,5	-1,933	0,053
RAVLT M2- TOTAL	198	-0,466	0,641
CLAVE DE NÚMEROS M0- PE	382	-1,079	0,280
CLAVE DE NÚMEROS M1- PE	278	-1,381	0,167
CLAVE DE NÚMEROS M2- PE	172	-1,114	0,265
CUBOS M0- PE	430,5	-0,372	0,710
CUBOS M1- PE	351,5	-0,096	0,923
CUBOS M2- PE	215,5	-0,037	0,970
DIGITOS M0- PE	399,5	-0,824	0,410
DIGITOS M1- PE	323,5	-0,585	0,558
DIGITOS M2- PE	202	-0,370	0,711
VISUAL M0- PERCENTIL	433	-0,336	0,737
VISUAL M1- PERCENTIL	320	-0,647	0,518
VISUAL M2- PERCENTIL	206	-0,276	0,782
Letras y números M0- PE	408	-0,699	0,484
Letras y números M1- PE	352	-0,087	0,930
Letras y números M2- PE	177,5	-0,978	0,328
STROOP M0- Interferencia	427	-0,419	0,675
STROOP M1- Interferencia	328	-0,502	0,615
STROOP M2- Interferencia	181,5	-0,870	0,384
TMT-A M0- PD	341	-1,430	0,153
TMT-A M1- PD	278	-1,370	0,171
TMT-A M2- PD	183	-0,835	0,404
TMT-B M0- PD	391,5	-0,677	0,498
TMT-B M1- PD	280,5	-1,326	0,185
TMT-B M2- PD	173	-1,080	0,280

Tabla S 14. Correlación entre apoyo social percibido y resultados en test neurocognitivos.

TEST	U de Mann-Whitney	Z	Sig. asintótica(bilateral)
FAST M0- PE	93	-1,281	0,200
FAST M1- PE	47,5	-1,767	0,077
FAST M2- PE	45	-1,478	0,139
RAVLT M0- TOTAL	97	-1,177	0,239
RAVLT M1- TOTAL	98,5	-0,114	0,910
RAVLT M2- TOTAL	78,5	-0,140	0,889
CLAVE DE NÚMEROS M0- PE	103,5	-1,018	0,309
CLAVE DE NÚMEROS M1- PE	50	-1,701	0,089
CLAVE DE NÚMEROS M2- PE	28,5	-2,154	0,031
CUBOS M0- PE	72	-1,842	0,066
CUBOS M1- PE	70	-1,048	0,294
CUBOS M2- PE	46	-1,446	0,148
DIGITOS M0- PE	141,5	-0,026	0,979
DIGITOS M1- PE	99,5	-0,082	0,935
DIGITOS M2- PE	59	-0,923	0,356
VISUAL M0- PERCENTIL	106	-0,954	0,340
VISUAL M1- PERCENTIL	58,5	-1,423	0,155
VISUAL M2- PERCENTIL	35	-1,922	0,055
Letras y números M0- PE	79,5	-1,642	0,101
Letras y números M1- PE	93	-0,294	0,769
Letras y números M2- PE	36	-1,852	0,064
STROOP M0- Interferencia	106	-0,944	0,345
STROOP M1- Interferencia	46	-1,815	0,070
STROOP M2- Interferencia	35	-1,875	0,061
TMT-A M0- PD	123,5	-0,434	0,664
TMT-A M1- PD	87	-0,487	0,627
TMT-A M2- PD	73	-0,359	0,719
TMT-B M0- PD	134,5	-0,145	0,885
TMT-B M1- PD	97	-0,162	0,871
TMT-B M2- PD	58	-0,958	0,338

Tabla S 15. Correlación entre tipo de quimioterapia y resultados en test neurocognitivos.

TEST	U de Mann-Whitney	Z	Sig. asintótica(bilateral)
FAST M0- PE	296,5	-1,861	0,063
FAST M1- PE	196,5	-2,577	0,010
FAST M2- PE	156,5	-1,911	0,056
RAVLT M0- TOTAL	373,5	-0,701	0,483
RAVLT M1- TOTAL	233,5	-1,922	0,055
RAVLT M2- TOTAL	170,5	-1,582	0,114
CLAVE DE NÚMEROS M0- PE	362	-0,881	0,378
CLAVE DE NÚMEROS M1- PE	332,5	-0,170	0,865
CLAVE DE NÚMEROS M2- PE	236,5	-0,035	0,972
CUBOS M0- PE	373	-0,715	0,474
CUBOS M1- PE	322,5	-0,349	0,727
CUBOS M2- PE	237	-0,024	0,981
DIGITOS M0- PE	416,5	-0,053	0,958
DIGITOS M1- PE	308	-0,607	0,544
DIGITOS M2- PE	206	-0,754	0,451
VISUAL M0- PERCENTIL	287,5	-2,018	0,044
VISUAL M1- PERCENTIL	298,5	-0,777	0,437
VISUAL M2- PERCENTIL	224,5	-0,324	0,746
Letras y números M0- PE	387,5	-0,493	0,622
Letras y números M1- PE	255,5	-1,542	0,123
Letras y números M2- PE	238	0	1,000
STROOP M0- Interferencia	398,5	-0,324	0,746
STROOP M1- Interferencia	325	-0,301	0,763
STROOP M2- Interferencia	232,5	-0,129	0,898
TMT-A M0- PD	351,5	-0,899	0,368
TMT-A M1- PD	283,5	-1,036	0,300
TMT-A M2- PD	176	-1,453	0,146
TMT-B M0- PD	303	-1,644	0,100
TMT-B M1- PD	268,5	-1,301	0,193
TMT-B M2- PD	163	-1,757	0,079



Tabla S 16. Correlación entre tratamiento con radioterapia adyuvante y resultados en test neurocognitivos.

TEST	U de Mann-Whitney	Z	Sig. asintótica(bilateral)
FAST M0- PE	339	-1,994	0,046
FAST M1- PE	260,5	-1,979	0,048
FAST M2- PE	225,5	-0,495	0,621
RAVLT M0- TOTAL	463	-0,247	0,805
RAVLT M1- TOTAL	357	-0,354	0,723
RAVLT M2- TOTAL	243,5	-0,081	0,936
CLAVE DE NÚMEROS M0- PE	456,5	-0,341	0,733
CLAVE DE NÚMEROS M1- PE	338	-0,680	0,497
CLAVE DE NÚMEROS M2- PE	245	-0,046	0,963
CUBOS M0- PE	410,5	-0,996	0,319
CUBOS M1- PE	344,5	-0,570	0,569
CUBOS M2- PE	235,5	-0,266	0,790
DIGITOS M0- PE	434,5	-0,654	0,513
DIGITOS M1- PE	326	-0,883	0,377
DIGITOS M2- PE	206	-0,948	0,343
VISUAL M0- PERCENTIL	454,5	-0,370	0,711
VISUAL M1- PERCENTIL	329,5	-0,824	0,410
VISUAL M2- PERCENTIL	244,5	-0,059	0,953
Letras y números M0- PE	398	-1,171	0,242
Letras y números M1- PE	369,5	-0,144	0,885
Letras y números M2- PE	223	-0,557	0,578
STROOP M0- Interferencia	465	-0,218	0,827
STROOP M1- Interferencia	299	-1,330	0,183
STROOP M2- Interferencia	244	-0,069	0,945
TMT-A M0- PD	371,5	-1,350	0,177
TMT-A M1- PD	314,5	-1,070	0,285
TMT-A M2- PD	241	-0,138	0,890
TMT-B M0- PD	314,5	-2,171	0,030
TMT-B M1- PD	281	-1,633	0,102
TMT-B M2- PD	233,5	-0,311	0,756

Tabla S 17. Correlación entre tratamiento con hormonoterapia adyuvante y resultados en test neurocognitivos.

TEST	U de Mann-Whitney	Z	Sig. asintótica(bilateral)
FAST M0- PE	362	-1,513	0,130
FAST M1- PE	281	-1,545	0,122
FAST M2- PE	231	-0,478	0,632
RAVLT M0- TOTAL	455	-0,186	0,853
RAVLT M1- TOTAL	370	-0,034	0,973
RAVLT M2- TOTAL	193	-1,344	0,179
CLAVE DE NÚMEROS M0- PE	409	-0,849	0,396
CLAVE DE NÚMEROS M1- PE	356	-0,274	0,784
CLAVE DE NÚMEROS M2- PE	209	-0,987	0,323
CUBOS M0- PE	426,5	-0,598	0,550
CUBOS M1- PE	352	-0,343	0,732
CUBOS M2- PE	210	-0,963	0,336
DIGITOS M0- PE	385,5	-1,188	0,235
DIGITOS M1- PE	361	-0,188	0,851
DIGITOS M2- PE	174,5	-1,774	0,076
VISUAL M0- PERCENTIL	426	-0,606	0,545
VISUAL M1- PERCENTIL	359,5	-0,214	0,830
VISUAL M2- PERCENTIL	233,5	-0,431	0,666
Letras y números M0- PE	344	-1,783	0,075
Letras y números M1- PE	326,5	-0,778	0,437
Letras y números M2- PE	205	-1,080	0,280
STROOP M0- Interferencia	421	-0,670	0,503
STROOP M1- Interferencia	332,5	-0,670	0,503
STROOP M2- Interferencia	238,5	-0,307	0,759
TMT-A M0- PD	348	-1,497	0,134
TMT-A M1- PD	306	-1,121	0,262
TMT-A M2- PD	237,5	-0,330	0,741
TMT-B M0- PD	347	-1,511	0,131
TMT-B M1- PD	304	-1,154	0,248
TMT-B M2- PD	235,5	-0,376	0,707

Tabla S 18. Correlación entre variante en rs1137101 y resultados en test neurocognitivos.

TEST	U de Mann-Whitney	Z	Sig. asintótica(bilateral)
FAST M0- PE	150,5	-0,350	0,726
FAST M1- PE	159,5	-0,076	0,939
FAST M2- PE	76	-1,155	0,248
RAVLT M0- TOTAL	108,5	-1,630	0,103
RAVLT M1- TOTAL	107,5	-1,661	0,097
RAVLT M2- TOTAL	74,5	-1,218	0,223
CLAVE DE NÚMEROS M0- PE	145	-0,523	0,601
CLAVE DE NÚMEROS M1- PE	148,5	-0,415	0,678
CLAVE DE NÚMEROS M2- PE	86,5	-0,720	0,471
CUBOS M0- PE	113,5	-1,494	0,135
CUBOS M1- PE	155,5	-0,201	0,841
CUBOS M2- PE	83,5	-0,847	0,397
DIGITOS M0- PE	101,5	-1,870	0,061
DIGITOS M1- PE	136	-0,800	0,424
DIGITOS M2- PE	81,5	-0,931	0,352
VISUAL M0- PERCENTIL	140,5	-0,663	0,508
VISUAL M1- PERCENTIL	146	-0,492	0,623
VISUAL M2- PERCENTIL	102,5	-0,043	0,965
Letras y números M0- PE	153,5	-0,261	0,794
Letras y números M1- PE	157	-0,154	0,878
Letras y números M2- PE	92	-0,486	0,627
STROOP M0- Interferencia	149	-0,396	0,692
STROOP M1- Interferencia	108,5	-1,628	0,104
STROOP M2- Interferencia	67,5	-1,509	0,131
TMT-A M0- PD	135,5	-0,807	0,420
TMT-A M1- PD	146	-0,487	0,626
TMT-A M2- PD	83	-0,860	0,390
TMT-B M0- PD	159	-0,091	0,927
TMT-B M1- PD	158,5	-0,107	0,915
TMT-B M2- PD	81	-0,944	0,345

Tabla S 19. Correlación entre variante en rs1800497 y resultados en test neurocognitivos.

TEST	U de Mann-Whitney	Z	Sig. asintótica(bilateral)
FAST M0- PE	174	-0,173	0,862
FAST M1- PE	163	-0,491	0,623
FAST M2- PE	101	-0,577	0,564
RAVLT M0- TOTAL	122,5	-1,662	0,096
RAVLT M1- TOTAL	110,5	-2,009	0,045
RAVLT M2- TOTAL	111	-0,179	0,858
CLAVE DE NÚMEROS M0- PE	167	-0,379	0,704
CLAVE DE NÚMEROS M1- PE	173,5	-0,189	0,850
CLAVE DE NÚMEROS M2- PE	97	-0,742	0,458
CUBOS M0- PE	132,5	-1,388	0,165
CUBOS M1- PE	179	-0,029	0,977
CUBOS M2- PE	99,5	-0,641	0,521
DIGITOS M0- PE	138	-1,232	0,218
DIGITOS M1- PE	180	0	1,000
DIGITOS M2- PE	74	-1,663	0,096
VISUAL M0- PERCENTIL	107	-2,135	0,033
VISUAL M1- PERCENTIL	174	-0,175	0,861
VISUAL M2- PERCENTIL	103,5	-0,492	0,622
Letras y números M0- PE	132	-1,397	0,163
Letras y números M1- PE	154	-0,758	0,448
Letras y números M2- PE	74	-1,661	0,097
STROOP M0- Interferencia	178	-0,058	0,954
STROOP M1- Interferencia	165	-0,433	0,665
STROOP M2- Interferencia	69	-1,845	0,065
TMT-A M0- PD	169	-0,318	0,751
TMT-A M1- PD	171	-0,260	0,795
TMT-A M2- PD	102,5	-0,516	0,606
TMT-B M0- PD	178	-0,058	0,954
TMT-B M1- PD	178	-0,058	0,954
TMT-B M2- PD	107,5	-0,318	0,751

Tabla S 20. Correlación entre variante en rs1800629 y resultados en test neurocognitivos.

TEST	U de Mann-Whitney	Z	Sig. asintótica(bilateral)
FAST M0- PE	140	-1,026	0,305
FAST M1- PE	147	-0,820	0,412
FAST M2- PE	103,5	-0,769	0,442
RAVLT M0- TOTAL	82	-2,726	0,006
RAVLT M1- TOTAL	121,5	-1,568	0,117
RAVLT M2- TOTAL	96,5	-1,039	0,299
CLAVE DE NÚMEROS M0- PE	130,5	-1,317	0,188
CLAVE DE NÚMEROS M1- PE	146,5	-0,842	0,400
CLAVE DE NÚMEROS M2- PE	98,5	-0,969	0,332
CUBOS M0- PE	138,5	-1,082	0,279
CUBOS M1- PE	168	-0,208	0,835
CUBOS M2- PE	120,5	-0,116	0,907
DIGITOS M0- PE	132	-1,279	0,201
DIGITOS M1- PE	153	-0,651	0,515
DIGITOS M2- PE	97,5	-1,008	0,314
VISUAL M0- PERCENTIL	155	-0,593	0,553
VISUAL M1- PERCENTIL	148	-0,799	0,424
VISUAL M2- PERCENTIL	65,5	-2,302	0,021
Letras y números M0- PE	173	-0,059	0,953
Letras y números M1- PE	160,5	-0,429	0,668
Letras y números M2- PE	108,5	-0,581	0,561
STROOP M0- Interferencia	118	-1,669	0,095
STROOP M1- Interferencia	83,5	-2,679	0,007
STROOP M2- Interferencia	113,5	-0,384	0,701
TMT-A M0- PD	130	-1,318	0,187
TMT-A M1- PD	145	-0,879	0,379
TMT-A M2- PD	92	-1,210	0,226
TMT-B M0- PD	131,5	-1,274	0,203
TMT-B M1- PD	114,5	-1,772	0,076
TMT-B M2- PD	80	-1,670	0,095

Tabla S 21. Correlación entre variante en rs1800795 y resultados en test neurocognitivos.

TEST	U de Mann-Whitney	Z	Sig. asintótica(bilateral)
FAST M0- PE	126,5	-1,716	0,086
FAST M1- PE	141	-1,304	0,192
FAST M2- PE	120	-0,135	0,893
RAVLT M0- TOTAL	159,5	-0,780	0,435
RAVLT M1- TOTAL	172	-0,425	0,671
RAVLT M2- TOTAL	114,5	-0,346	0,729
CLAVE DE NÚMEROS M0- PE	171,5	-0,444	0,657
CLAVE DE NÚMEROS M1- PE	174	-0,372	0,710
CLAVE DE NÚMEROS M2- PE	107	-0,640	0,522
CUBOS M0- PE	153,5	-0,960	0,337
CUBOS M1- PE	179,5	-0,216	0,829
CUBOS M2- PE	91,5	-1,240	0,215
DIGITOS M0- PE	125	-1,784	0,074
DIGITOS M1- PE	117,5	-1,990	0,047
DIGITOS M2- PE	106	-0,678	0,498
VISUAL M0- PERCENTIL	185	-0,057	0,954
VISUAL M1- PERCENTIL	181	-0,172	0,864
VISUAL M2- PERCENTIL	101	-0,893	0,372
Letras y números M0- PE	163,5	-0,671	0,502
Letras y números M1- PE	181	-0,172	0,864
Letras y números M2- PE	104,5	-0,735	0,462
STROOP M0- Interferencia	186	-0,028	0,977
STROOP M1- Interferencia	165,5	-0,609	0,543
STROOP M2- Interferencia	123,5	0	1,000
TMT-A M0- PD	171,5	-0,439	0,660
TMT-A M1- PD	163	-0,681	0,496
TMT-A M2- PD	72,5	-1,959	0,050
TMT-B M0- PD	120	-1,898	0,058
TMT-B M1- PD	161	-0,737	0,461
TMT-B M2- PD	100,5	-0,883	0,377

Tabla S 22. Correlación entre variante en rs471692 y resultados en test neurocognitivos.

TEST	U de Mann-Whitney	Z	Sig. asintótica(bilateral)
FAST M0- PE	75	-2,002	0,045
FAST M1- PE	82	-1,768	0,077
FAST M2- PE	62,5	-1,462	0,144
RAVLT M0- TOTAL	102	-1,102	0,271
RAVLT M1- TOTAL	90	-1,502	0,133
RAVLT M2- TOTAL	55	-1,789	0,074
CLAVE DE NÚMEROS M0- PE	106,5	-0,961	0,337
CLAVE DE NÚMEROS M1- PE	100,5	-1,161	0,246
CLAVE DE NÚMEROS M2- PE	49	-2,067	0,039
CUBOS M0- PE	129	-0,202	0,840
CUBOS M1- PE	135	0	1,000
CUBOS M2- PE	72	-1,055	0,292
DIGITOS M0- PE	93,5	-1,405	0,160
DIGITOS M1- PE	112	-0,775	0,438
DIGITOS M2- PE	90,5	-0,242	0,809
VISUAL M0- PERCENTIL	91,5	-1,469	0,142
VISUAL M1- PERCENTIL	101,5	-1,128	0,259
VISUAL M2- PERCENTIL	55,5	-1,823	0,068
Letras y números M0- PE	121,5	-0,454	0,650
Letras y números M1- PE	124,5	-0,354	0,724
Letras y números M2- PE	53,5	-1,866	0,062
STROOP M0- Interferencia	77	-1,933	0,053
STROOP M1- Interferencia	113	-0,733	0,463
STROOP M2- Interferencia	88	-0,348	0,728
TMT-A M0- PD	64,5	-2,351	0,019
TMT-A M1- PD	57	-2,603	0,009
TMT-A M2- PD	46,5	-2,157	0,031
TMT-B M0- PD	41	-3,134	0,002
TMT-B M1- PD	69,5	-2,184	0,029
TMT-B M2- PD	51,5	-1,938	0,053

Tabla S 23. Correlación entre variante en rs6265 y resultados en test neurocognitivos.

TEST	U de Mann-Whitney	Z	Sig. asintótica(bilateral)
FAST M0- PE	141,5	-1,215	0,224
FAST M1- PE	134	-1,429	0,153
FAST M2- PE	92	-1,093	0,275
RAVLT M0- TOTAL	153	-0,886	0,375
RAVLT M1- TOTAL	168	-0,457	0,647
RAVLT M2- TOTAL	112,5	-0,293	0,770
CLAVE DE NÚMEROS M0- PE	173	-0,318	0,751
CLAVE DE NÚMEROS M1- PE	145,5	-1,110	0,267
CLAVE DE NÚMEROS M2- PE	106,5	-0,531	0,595
CUBOS M0- PE	148	-1,040	0,298
CUBOS M1- PE	154,5	-0,856	0,392
CUBOS M2- PE	109,5	-0,413	0,680
DIGITOS M0- PE	170,5	-0,392	0,695
DIGITOS M1- PE	176	-0,231	0,817
DIGITOS M2- PE	104	-0,629	0,529
VISUAL M0- PERCENTIL	183,5	-0,014	0,988
VISUAL M1- PERCENTIL	158,5	-0,736	0,462
VISUAL M2- PERCENTIL	116	-0,161	0,872
Letras y números M0- PE	153,5	-0,878	0,380
Letras y números M1- PE	160	-0,692	0,489
Letras y números M2- PE	110,5	-0,373	0,709
STROOP M0- Interferencia	178	-0,171	0,864
STROOP M1- Interferencia	138,5	-1,299	0,194
STROOP M2- Interferencia	104	-0,623	0,533
TMT-A M0- PD	125	-1,686	0,092
TMT-A M1- PD	114,5	-1,987	0,047
TMT-A M2- PD	90	-1,169	0,242
TMT-B M0- PD	124,5	-1,699	0,089
TMT-B M1- PD	142,5	-1,185	0,236
TMT-B M2- PD	101	-0,740	0,459



Tabla S 24. Correlación entre variante en rs429358 y resultados en test neurocognitivos.

TEST	U de Mann-Whitney	Z	Sig. asintótica(bilateral)
FAST M0- PE	112,5	-0,751	0,453
FAST M1- PE	123	-0,400	0,689
FAST M2- PE	92,5	-0,153	0,879
RAVLT M0- TOTAL	126,5	-0,284	0,777
RAVLT M1- TOTAL	107	-0,935	0,350
RAVLT M2- TOTAL	79	-0,742	0,458
CLAVE DE NÚMEROS M0- PE	130,5	-0,152	0,879
CLAVE DE NÚMEROS M1- PE	112,5	-0,757	0,449
CLAVE DE NÚMEROS M2- PE	71,5	-1,078	0,281
CUBOS M0- PE	130,5	-0,152	0,879
CUBOS M1- PE	120,5	-0,491	0,623
CUBOS M2- PE	92	-0,176	0,860
DIGITOS M0- PE	103	-1,084	0,279
DIGITOS M1- PE	121,5	-0,455	0,649
DIGITOS M2- PE	78,5	-0,769	0,442
VISUAL M0- PERCENTIL	133,5	-0,051	0,960
VISUAL M1- PERCENTIL	102,5	-1,095	0,274
VISUAL M2- PERCENTIL	75	-0,945	0,345
Letras y números M0- PE	130,5	-0,151	0,880
Letras y números M1- PE	129,5	-0,185	0,853
Letras y números M2- PE	89	-0,307	0,759
STROOP M0- Interferencia	129	-0,200	0,841
STROOP M1- Interferencia	67,5	-2,250	0,024
STROOP M2- Interferencia	50,5	-1,980	0,048
TMT-A M0- PD	126	-0,300	0,764
TMT-A M1- PD	101	-1,135	0,257
TMT-A M2- PD	68,5	-1,198	0,231
TMT-B M0- PD	128	-0,233	0,815
TMT-B M1- PD	88,5	-1,551	0,121
TMT-B M2- PD	67,5	-1,241	0,215

## 8.4 RELACIÓN ENTRE EVOLUCIÓN DEL RENDIMIENTO COGNITIVO Y FACTORES ESTUDIADOS

Tabla S 25. Relación entre edad y evolución neurocognitiva en los diferentes test.

TEST		EDAD			Chi-cuadrado	Fisher
		<55	≥ 55	Total	Signif. Asintótica (bilateral)	Signif. exacta (bilateral)
FAST (D-12)	P25	4	7	11	0,219	
	P75	8	5	13		
	Total	12	12	24		
RAVLT (D-01)	P25	7	8	15	0,547	
	P75	7	5	12		
	Total	14	13	27		
RAVLT (D-12)	P25	6	6	12	0,428	
	P75	11	6	17		
	Total	17	12	29		
CLAVE Núm. (D-01)	P25	10	7	17	0,492	
	P75	8	9	17		
	Total	18	16	34		
CLAVE Núm. (D-12)	P25	7	7	14	1	
	P75	9	9	18		
	Total	16	16	32		
CUBOS (D-12)	P25	4	11	15	0,142	
	P75	7	6	13		
	Total	11	17	28		
DIGITOS (D-01)	P25	8	4	12	0,082	
	P75	7	13	20		
	Total	15	17	32		
DIGITOS (D-12)	P25	6	6	12	0,561	
	P75	8	5	13		
	Total	14	11	25		
VISUAL (D-12)	P25	8	4	12	0,197	
	P75	11	14	25		
	Total	19	18	37		
LETRAS Y NUM. (D-01)	P25	12	4	16	0,073	
	P75	6	8	14		
	Total	18	12	30		
LETRAS Y NUM. (D-12)	P25	7	5	12	0,642	
	P75	11	11	22		
	Total	18	16	34		
STROOP (D-01)	P25	7	4	11	0,292	
	P75	5	7	12		
	Total	12	11	23		
STROOP (D-12)	P25	6	5	11	0,392	
	P75	4	7	11		
	Total	10	12	22		
TMT-A (D-01)	P25	6	7	13	0,411	
	P75	5	11	16		
	Total	11	18	29		
TMT-A (D-12)	P25	4	7	11	0,292	
	P75	7	5	12		
	Total	11	12	23		
TMT-B (D-01)	P25	4	11	15	0,283	
	P75	6	7	13		
	Total	10	18	28		
TMT-B (D-12)	P25	5	6	11	0,361	
	P75	2	9	11		
	Total	7	15	22		

Tabla S 26. Relación entre sexo y evolución neurocognitiva en los diferentes test.

TEST		SEXO			Chi-cuadrado	Fisher
		MUJER	VARÓN	Total	Signif. Asintótica (bilateral)	Signif. exacta (bilateral)
FAST (D-01)	P25	10	2	12		1
	P75	15	2	17		
	Total	25	4	29		
FAST (D-12)	P25	9	2	11		1
	P75	10	3	13		
	Total	19	5	24		
RAVLT (D-01)	P25	12	3	15		0,605
	P75	11	1	12		
	Total	23	4	27		
RAVLT (D-12)	P25	9	3	12		0,622
	P75	15	2	17		
	Total	24	5	29		
CLAVE Núm. (D-01)	P25	15	2	17		1
	P75	15	2	17		
	Total	30	4	34		
CLAVE Núm. (D-12)	P25	12	2	14		0,672
	P75	14	4	18		
	Total	26	6	32		
CUBOS (D-01)	P25	21	2	23		0,346
	P75	11	3	14		
	Total	32	5	37		
CUBOS (D-12)	P25	11	4	15		0,333
	P75	12	1	13		
	Total	23	5	28		
DIGITOS (D-01)	P25	10	2	12		1
	P75	17	3	20		
	Total	27	5	32		
DIGITOS (D-12)	P25	9	3	12		0,322
	P75	12	1	13		
	Total	21	4	25		
VISUAL (D-01)	P25	13	1	14		0,227
	P75	18	6	24		
	Total	31	7	38		
VISUAL (D-12)	P25	12	0	12		0,152
	P75	20	5	25		
	Total	32	5	37		
LETRAS Y NUM. (D-01)	P25	15	1	16		1
	P75	13	1	14		
	Total	28	2	30		
LETRAS Y NUM. (D-12)	P25	10	2	12		1
	P75	17	5	22		
	Total	27	7	34		
STROOP (D-01)	P25	9	2	11		1
	P75	10	2	12		
	Total	19	4	23		
STROOP (D-12)	P25	11	0	11		0,214
	P75	8	3	11		
	Total	19	3	22		
TMT-A (D-01)	P25	11	2	13		1
	P75	14	2	16		
	Total	25	4	29		
TMT-A (D-12)	P25	9	2	11		1
	P75	10	2	12		
	Total	19	4	23		
TMT-B (D-01)	P25	12	3	15		0,6
	P75	12	1	13		
	Total	24	4	28		
TMT-B (D-12)	P25	10	1	11		1
	P75	10	1	11		
	Total	20	2	22		

Tabla S 27. Relación entre nivel de estudios y evolución neurocognitiva en los diferentes test.

TEST		NIVEL ESTUDIOS			Chi-cuadrado	Fisher
		Básico	Superior	Total	Signif. Asintótica (bilateral)	Signif. exacta (bilateral)
FAST (D-01)	P25	4	8	12	0,176	
	P75	10	7	17		
	Total	14	15	29		
FAST (D-12)	P25	6	5	11	0,239	
	P75	4	9	13		
	Total	10	14	24		
RAVLT (D-01)	P25	6	9	15	0,93	
	P75	5	7	12		
	Total	11	16	27		
RAVLT (D-12)	P25	6	6	12	0,064	
	P75	3	14	17		
	Total	9	20	29		
CLAVE Núm. (D-01)	P25	7	10	17	0,492	
	P75	9	8	17		
	Total	16	18	34		
CLAVE Núm. (D-12)	P25	7	7	14	0,198	
	P75	5	13	18		
	Total	12	20	32		
CUBOS (D-01)	P25	8	15	23	0,183	
	P75	8	6	14		
	Total	16	21	37		
CUBOS (D-12)	P25	6	9	15	0,435	
	P75	3	10	13		
	Total	9	19	28		
DIGITOS (D-12)	P25	5	7	12	0,87	
	P75	5	8	13		
	Total	10	15	25		
VISUAL (D-01)	P25	5	9	14	0,272	
	P75	13	11	24		
	Total	18	20	38		
VISUAL (D-12)	P25	4	8	12	0,695	
	P75	10	15	25		
	Total	14	23	37		
LETRAS Y NUM. (D-01)	P25	5	11	16	0,796	
	P75	5	9	14		
	Total	10	20	30		
LETRAS Y NUM. (D-12)	P25	3	9	12	0,354	
	P75	9	13	22		
	Total	12	22	34		
STROOP (D-01)	P25	6	5	11	0,305	
	P75	4	8	12		
	Total	10	13	23		
STROOP (D-12)	P25	6	5	11	0,665	
	P75	7	4	11		
	Total	13	9	22		
TMT-A (D-01)	P25	6	7	13	0,588	
	P75	9	7	16		
	Total	15	14	29		
TMT-A (D-12)	P25	5	6	11	0,855	
	P75	5	7	12		
	Total	10	13	23		
TMT-B (D-01)	P25	8	7	15	0,431	
	P75	5	8	13		
	Total	13	15	28		
TMT-B (D-12)	P25	5	6	11	0,67	
	P75	6	5	11		
	Total	11	11	22		

Tabla S 28. Relación entre estado civil y evolución neurocognitiva en los diferentes test.

TEST		ESTADO CIVIL			Chi-cuadrado	Fisher
		Casado	Otros	Total	Signif. Asintótica (bilateral)	Signif. exacta (bilateral)
FAST (D-01)	P25	9	3	12	0,367	
	P75	10	7	17		
	Total	19	10	29		
FAST (D-12)	P25	9	2	11		1
	P75	10	3	13		
	Total	19	5	24		
RAVLT (D-01)	P25	12	3	15		0,662
	P75	8	4	12		
	Total	20	7	27		
RAVLT (D-12)	P25	11	1	12		1
	P75	16	1	17		
	Total	27	2	29		
CLAVE Núm. (D-01)	P25	10	7	17	0,271	
	P75	13	4	17		
	Total	23	11	34		
CLAVE Núm. (D-12)	P25	11	3	14		1
	P75	14	4	18		
	Total	25	7	32		
CUBOS (D-01)	P25	17	6	23	0,869	
	P75	10	4	14		
	Total	27	10	37		
CUBOS (D-12)	P25	12	3	15		1
	P75	10	3	13		
	Total	22	6	28		
DIGITOS (D-01)	P25	11	1	12	0,054	
	P75	12	8	20		
	Total	23	9	32		
DIGITOS (D-12)	P25	7	5	12		0,073
	P75	12	1	13		
	Total	19	6	25		
VISUAL (D-01)	P25	13	1	14	0,067	
	P75	16	8	24		
	Total	29	9	38		
VISUAL (D-12)	P25	10	2	12		1
	P75	22	3	25		
	Total	32	5	37		
LETRAS Y NUM. (D-01)	P25	14	2	16		0,204
	P75	9	5	14		
	Total	23	7	30		
LETRAS Y NUM. (D-12)	P25	10	2	12		0,279
	P75	21	1	22		
	Total	31	3	34		
STROOP (D-01)	P25	10	1	11		0,478
	P75	12	0	12		
	Total	22	1	23		
STROOP (D-12)	P25	8	3	11		1
	P75	9	2	11		
	Total	17	5	22		
TMT-A (D-01)	P25	11	2	13		0,238
	P75	10	6	16		
	Total	21	8	29		
TMT-A (D-12)	P25	10	1	11		1
	P75	10	2	12		
	Total	20	3	23		
TMT-B (D-01)	P25	11	4	15		1
	P75	10	3	13		
	Total	21	7	28		
TMT-B (D-12)	P25	8	3	11		1
	P75	8	3	11		
	Total	16	6	22		

Tabla S 29. Relación entre presencia de comorbilidades y evolución neurocognitiva en los diferentes test.

TEST		COMORBILIDADES			Chi-cuadrado	Fisher
		SÍ	NO	Total	Signif. Asintótica (bilateral)	Signif. exacta (bilateral)
FAST (D-01)	P25	5	7	12	0,362	
	P75	10	7	17		
	Total	15	14	29		
FAST (D-12)	P25	7	4	11	0,628	
	P75	7	6	13		
	Total	14	10	24		
RAVLT (D-01)	P25	5	10	15	0,085	
	P75	8	4	12		
	Total	13	14	27		
RAVLT (D-12)	P25	8	4	12	0,176	
	P75	7	10	17		
	Total	15	14	29		
CLAVE Núm. (D-01)	P25	10	7	17	0,473	
	P75	12	5	17		
	Total	22	12	34		
CLAVE Núm. (D-12)	P25	8	6	14	0,688	
	P75	9	9	18		
	Total	17	15	32		
CUBOS (D-01)	P25	12	11	23	0,247	
	P75	10	4	14		
	Total	32	15	37		
CUBOS (D-12)	P25	10	5	15	0,274	
	P75	6	7	13		
	Total	16	12	28		
DIGITOS (D-12)	P25	8	4	12	0,302	
	P75	6	7	13		
	Total	14	11	25		
VISUAL (D-01)	P25	5	9	14	0,064	
	P75	16	8	24		
	Total	21	17	38		
VISUAL (D-12)	P25	5	7	12	0,556	
	P75	13	12	25		
	Total	18	19	37		
LETRAS Y NUM. (D-01)	P25	7	9	16	0,732	
	P75	7	7	14		
	Total	14	16	30		
LETRAS Y NUM. (D-12)	P25	6	6	12	0,440	
	P75	14	8	22		
	Total	20	14	34		
STROOP (D-01)	P25	5	6	11	0,537	
	P75	7	5	12		
	Total	12	11	23		
STROOP (D-12)	P25	6	5	11	1	
	P75	7	4	11		
	Total	13	9	22		
TMT-A (D-01)	P25	7	6	13	0,897	
	P75	9	7	16		
	Total	16	13	29		
TMT-A (D-12)	P25	8	3	11	0,133	
	P75	5	7	12		
	Total	13	10	23		
TMT-B (D-01)	P25	10	5	15	0,488	
	P75	7	6	13		
	Total	17	11	28		
TMT-B (D-12)	P25	6	5	11	1	
	P75	7	4	11		
	Total	13	9	22		

Tabla S 30. Relación entre número de comorbilidades y evolución neurocognitiva en los diferentes test.

TEST		Nº COMORBILIDADES			Chi-cuadrado	Fisher
		< 2	≥ 2	Total	Signif. Asintótica (bilateral)	Signif. exacta (bilateral)
FAST (D-01)	P25	9	3	12	0,555	
	P75	11	6	17		
	Total	20	9	29		
FAST (D-12)	P25	7	4	11		1
	P75	9	4	13		
	Total	16	8	24		
RAVLT (D-01)	P25	11	4	15		1
	P75	9	3	12		
	Total	20	7	27		
RAVLT (D-12)	P25	7	5	12	0,298	
	P75	13	4	17		
	Total	20	9	29		
CLAVE Núm. (D-01)	P25	12	5	17	0,473	
	P75	10	7	17		
	Total	22	12	34		
CLAVE Núm. (D-12)	P25	10	4	14	0,542	
	P75	11	7	18		
	Total	21	11	32		
CUBOS (D-01)	P25	18	5	23	0,639	
	P75	10	4	14		
	Total	28	9	37		
CUBOS (D-12)	P25	10	5	15		1
	P75	9	4	13		
	Total	19	9	28		
DIGITOS (D-12)	P25	7	5	12		0,202
	P75	11	2	13		
	Total	18	7	25		
VISUAL (D-01)	P25	9	5	14	0,482	
	P75	18	6	24		
	Total	27	11	38		
VISUAL (D-12)	P25	10	2	12	0,156	
	P75	15	10	25		
	Total	25	12	37		
LETRAS Y NUM. (D-01)	P25	13	3	16		0,675
	P75	10	4	14		
	Total	23	7	30		
LETRAS Y NUM. (D-12)	P25	8	4	12	0,664	
	P75	13	9	22		
	Total	21	13	34		
STROOP (D-01)	P25	7	4	11		1
	P75	8	4	12		
	Total	15	8	23		
STROOP (D-12)	P25	9	2	11		1
	P75	8	3	11		
	Total	17	5	22		
TMT-A (D-01)	P25	8	5	13	0,684	
	P75	11	5	16		
	Total	19	10	29		
TMT-A (D-12)	P25	7	4	11		1
	P75	8	4	12		
	Total	15	8	23		
TMT-B (D-01)	P25	8	7	15	0,390	
	P75	9	4	13		
	Total	17	11	28		
TMT-B (D-12)	P25	10	1	11		0,149
	P75	6	5	11		
	Total	16	6	22		

Tabla S 31. Relación entre antecedente de DM y evolución neurocognitiva en los diferentes test.

TEST		DIABETES MELLITUS			Chi-cuadrado	Fisher
		SÍ	NO	Total	Signif. Asintótica (bilateral)	Signif. exacta (bilateral)
FAST (D-01)	P25	1	11	12		1
	P75	2	15	17		
	Total	3	26	29		
FAST (D-12)	P25	3	8	11		0,3
	P75	1	12	13		
	Total	4	20	24		
RAVLT (D-01)	P25	1	14	15		0,569
	P75	2	10	12		
	Total	3	24	27		
RAVLT (D-12)	P25	3	9	12		0,279
	P75	1	16	17		
	Total	4	25	29		
CLAVE Núm. (D-01)	P25	3	14	17		1
	P75	4	13	17		
	Total	7	27	34		
CLAVE Núm. (D-12)	P25	3	11	14		1
	P75	3	15	18		
	Total	6	26	32		
CUBOS (D-01)	P25	3	20	23		0,653
	P75	3	11	14		
	Total	6	31	37		
CUBOS (D-12)	P25	2	13	15		1
	P75	2	11	13		
	Total	4	24	28		
DIGITOS (D-01)	P25	1	11	12		0,626
	P75	4	16	20		
	Total	5	27	32		
DIGITOS (D-12)	P25	3	9	12		0,322
	P75	1	12	13		
	Total	4	21	25		
VISUAL (D-01)	P25	1	13	14		0,383
	P75	5	19	24		
	Total	6	32	38		
VISUAL (D-12)	P25	3	9	12		0,367
	P75	3	22	25		
	Total	6	31	37		
LETRAS Y NUM. (D-01)	P25	0	16	16		0,209
	P75	2	12	14		
	Total	2	28	30		
LETRAS Y NUM. (D-12)	P25	2	10	12		1
	P75	3	19	22		
	Total	5	29	34		
STROOP (D-01)	P25	1	10	11		0,317
	P75	4	8	12		
	Total	5	18	23		
STROOP (D-12)	P25	2	9	11		1
	P75	1	10	11		
	Total	3	19	22		
TMT-A (D-01)	P25	0	13	13		1
	P75	1	15	16		
	Total	1	28	29		
TMT-A (D-12)	P25	2	9	11		0,59
	P75	1	11	12		
	Total	3	20	23		
TMT-B (D-01)	P25	1	14	15		0,311
	P75	3	10	13		
	Total	4	24	28		
TMT-B (D-12)	P25	2	9	11		1
	P75	1	10	11		
	Total	3	19	22		



Tabla S 32. Relación entre antecedente de HTA y evolución neurocognitiva en los diferentes test.

TEST		HTA			Chi-cuadrado	Fisher
		SÍ	NO	Total	Signif. Asintótica (bilateral)	Signif. exacta (bilateral)
FAST (D-01)	P25	3	9	12		1
	P75	4	13	17		
	Total	7	22	29		
FAST (D-12)	P25	3	8	11		1
	P75	3	10	13		
	Total	6	18	24		
RAVLT (D-01)	P25	3	12	15		0,605
	P75	1	11	12		
	Total	4	23	27		
RAVLT (D-12)	P25	3	9	12		1
	P75	4	13	17		
	Total	7	22	29		
CLAVE Núm. (D-01)	P25	3	14	17		1
	P75	4	13	17		
	Total	7	27	34		
CLAVE Núm. (D-12)	P25	3	11	14		1
	P75	4	14	18		
	Total	7	25	32		
CUBOS (D-01)	P25	2	21	23		0,08
	P75	5	9	14		
	Total	7	30	37		
CUBOS (D-12)	P25	4	11	15		1
	P75	3	10	13		
	Total	7	21	28		
DIGITOS (D-12)	P25	4	8	12		0,16
	P75	1	12	13		
	Total	5	20	25		
VISUAL (D-01)	P25	4	10	14		0,588
	P75	5	19	24		
	Total	9	29	38		
VISUAL (D-12)	P25	1	11	12		0,389
	P75	6	19	25		
	Total	7	30	37		
LETRAS Y NUM. (D-01)	P25	2	14	16		0,642
	P75	3	11	14		
	Total	5	25	30		
LETRAS Y NUM. (D-12)	P25	3	9	12	0,886	
	P75	6	16	22		
	Total	9	25	34		
STROOP (D-01)	P25	3	8	11		1
	P75	3	9	12		
	Total	6	17	23		
STROOP (D-12)	P25	0	11	11		0,214
	P75	3	8	11		
	Total	3	19	22		
TMT-A (D-01)	P25	3	10	13		1
	P75	4	12	16		
	Total	7	22	29		
TMT-A (D-12)	P25	4	7	11		0,155
	P75	1	11	12		
	Total	5	18	23		
TMT-B (D-01)	P25	6	9	15		0,084
	P75	1	12	13		
	Total	7	21	28		
TMT-B (D-12)	P25	1	10	11		0,586
	P75	3	8	11		
	Total	4	18	22		

Tabla S 33. Relación entre N° de fármacos concomitantes y evolución neurocognitiva en los diferentes test.

TEST		N° Fármacos concomitantes			Chi-cuadrado	Fisher
		< 2	≥ 2	Total	Signif. Asintótica (bilateral)	Signif. exacta (bilateral)
FAST (D-01)	P25	9	3	12	0,555	
	P75	11	6	17		
	Total	20	9	29		
FAST (D-12)	P25	8	3	11		0,679
	P75	8	5	13		
	Total	16	8	24		
RAVLT (D-01)	P25	13	2	15		0,357
	P75	8	4	12		
	Total	21	6	27		
CLAVE Núm. (D-01)	P25	11	6	17	0,486	
	P75	9	8	17		
	Total	20	14	34		
CLAVE Núm. (D-12)	P25	11	3	14	0,29	
	P75	11	7	18		
	Total	22	10	32		
CUBOS (D-01)	P25	15	8	23	0,954	
	P75	9	5	14		
	Total	24	13	37		
CUBOS (D-12)	P25	10	5	15		0,686
	P75	10	3	13		
	Total	20	8	28		
DIGITOS (D-12)	P25	8	4	12		0,673
	P75	10	3	13		
	Total	18	7	25		
VISUAL (D-01)	P25	11	3	14	0,304	
	P75	15	9	24		
	Total	26	12	38		
VISUAL (D-12)	P25	9	3	12	0,663	
	P75	17	8	25		
	Total	26	11	37		
LETRAS Y NUM. (D-01)	P25	12	4	16		0,694
	P75	9	5	14		
	Total	21	9	30		
LETRAS Y NUM. (D-12)	P25	8	4	12	0,664	
	P75	13	9	22		
	Total	21	13	34		
STROOP (D-01)	P25	7	4	11		1
	P75	8	4	12		
	Total	15	8	23		
STROOP (D-12)	P25	9	2	11		1
	P75	9	2	11		
	Total	18	4	22		
TMT-A (D-01)	P25	8	5	13	0,958	
	P75	10	6	16		
	Total	18	11	29		
TMT-A (D-12)	P25	8	3	11		1
	P75	9	3	12		
	Total	17	6	23		
TMT-B (D-01)	P25	7	8	15	0,102	
	P75	10	3	13		
	Total	17	11	28		
TMT-B (D-12)	P25	8	3	11		1
	P75	9	2	11		
	Total	17	5	22		

Tabla S 34. Relación entre ECOG y evolución neurocognitiva en los diferentes test.

TEST		ECOG			Chi-cuadrado	Fisher
		Asint.	Sintom.	Total	Signif. Asintótica (bilateral)	Signif. exacta (bilateral)
FAST (D-12)	P25	9	2	11		1
	P75	11	2	13		
	Total	20	4	24		
RAVLT (D-01)	P25	11	4	15		0,662
	P75	10	2	12		
	Total	21	6	27		
RAVLT (D-12)	P25	9	3	12		0,279
	P75	16	1	17		
	Total	25	4	29		
CLAVE Núm. (D-01)	P25	14	3	17		1
	P75	14	3	17		
	Total	28	6	34		
CLAVE Núm. (D-12)	P25	12	2	14		1
	P75	15	3	18		
	Total	27	5	32		
CUBOS (D-01)	P25	20	3	23		0,39
	P75	10	4	14		
	Total	30	7	37		
CUBOS (D-12)	P25	13	2	15		0,639
	P75	10	3	13		
	Total	23	5	28		
DIGITOS (D-01)	P25	11	1	12		0,37
	P75	15	5	20		
	Total	26	6	32		
DIGITOS (D-12)	P25	11	1	12		1
	P75	11	2	13		
	Total	22	3	25		
VISUAL (D-01)	P25	12	2	14	0,435	
	P75	18	6	24		
	Total	30	8	38		
VISUAL (D-12)	P25	11	1	12		1
	P75	21	4	25		
	Total	32	5	37		
LETRAS Y NUM. (D-01)	P25	12	4	16		0,336
	P75	13	1	14		
	Total	25	5	30		
LETRAS Y NUM. (D-12)	P25	10	2	12		1
	P75	19	3	22		
	Total	29	5	34		
STROOP (D-01)	P25	11	0	11		0,217
	P75	9	3	12		
	Total	20	3	23		
STROOP (D-12)	P25	9	2	11		0,476
	P75	11	0	11		
	Total	20	2	22		
TMT-A (D-01)	P25	12	1	13		0,183
	P75	11	5	16		
	Total	23	6	29		
TMT-A (D-12)	P25	8	3	11		0,317
	P75	11	1	12		
	Total	19	4	23		
TMT-B (D-01)	P25	11	4	15		0,333
	P75	12	1	13		
	Total	23	5	28		
TMT-B (D-12)	P25	9	2	11		1
	P75	8	3	11		
	Total	17	5	22		

Tabla S 35. Relación entre tabaquismo y evolución neurocognitiva en los diferentes test.

TEST		TABACO			Chi-cuadrado	Fisher
		SÍ	NO	Total	Signif. Asintótica (bilateral)	Signif. exacta (bilateral)
FAST (D-01)	P25	10	2	12		0,665
	P75	12	5	17		
	Total	22	7	29		
RAVLT (D-01)	P25	13	2	15		0,087
	P75	6	6	12		
	Total	19	8	27		
RAVLT (D-12)	P25	8	4	12		0,198
	P75	15	2	17		
	Total	23	6	29		
CLAVE Núm. (D-01)	P25	14	3	17		1
	P75	14	3	17		
	Total	28	6	34		
CLAVE Núm. (D-12)	P25	9	5	14		0,252
	P75	15	3	18		
	Total	24	8	32		
CUBOS (D-01)	P25	15	8	23	0,173	
	P75	12	2	14		
	Total	27	10	37		
CUBOS (D-12)	P25	13	2	15		0,372
	P75	9	4	13		
	Total	22	6	28		
DIGITOS (D-01)	P25	9	3	12		0,647
	P75	17	3	20		
	Total	26	6	32		
DIGITOS (D-12)	P25	10	2	12		1
	P75	10	3	13		
	Total	20	5	25		
VISUAL (D-01)	P25	13	1	14		1
	P75	21	3	24		
	Total	34	4	38		
VISUAL (D-12)	P25	9	3	12	0,947	
	P75	19	6	25		
	Total	28	9	37		
LETRAS Y NUM. (D-01)	P25	12	4	16		0,336
	P75	13	1	14		
	Total	25	5	30		
LETRAS Y NUM. (D-12)	P25	8	4	12	0,503	
	P75	17	5	22		
	Total	25	9	34		
STROOP (D-01)	P25	9	2	11		0,371
	P75	7	5	12		
	Total	16	7	23		
TMT-A (D-01)	P25	9	4	13		0,144
	P75	15	1	16		
	Total	24	5	29		
TMT-A (D-12)	P25	8	3	11		1
	P75	9	3	12		
	Total	17	6	23		
TMT-B (D-01)	P25	14	1	15		0,311
	P75	10	3	13		
	Total	24	4	28		
TMT-B (D-12)	P25	6	5	11		0,149
	P75	10	1	11		
	Total	16	6	22		

Tabla S 36. Relación entre consumo de alcohol y evolución neurocognitiva en los diferentes test.

TEST		ALCOHOL			Chi-cuadrado	Fisher
		SÍ	NO	Total	Signif. Asintótica (bilateral)	Signif. exacta (bilateral)
FAST (D-01)	P25	4	8	12		0,403
	P75	3	14	17		
	Total	7	22	29		
FAST (D-12)	P25	1	10	11		1
	P75	1	12	13		
	Total	2	22	24		
RAVLT (D-01)	P25	4	11	15		0,342
	P75	1	11	12		
	Total	5	22	27		
RAVLT (D-12)	P25	2	10	12		1
	P75	4	13	17		
	Total	6	23	29		
CLAVE Núm. (D-01)	P25	5	12	17		1
	P75	4	13	17		
	Total	9	25	34		
CLAVE Núm. (D-12)	P25	4	10	14	0,773	
	P75	6	12	18		
	Total	10	22	32		
CUBOS (D-12)	P25	4	11	15		0,655
	P75	2	11	13		
	Total	6	22	28		
DIGITOS (D-01)	P25	2	10	12		0,683
	P75	5	15	20		
	Total	7	25	32		
DIGITOS (D-12)	P25	4	8	12		0,673
	P75	3	10	13		
	Total	7	18	25		
VISUAL (D-01)	P25	3	11	14		1
	P75	4	20	24		
	Total	7	31	38		
VISUAL (D-12)	P25	2	10	12	0,452	
	P75	7	18	25		
	Total	9	28	37		
LETRAS Y NUM. (D-01)	P25	3	13	16		0,675
	P75	4	10	14		
	Total	7	23	30		
LETRAS Y NUM. (D-12)	P25	1	11	12		0,378
	P75	6	16	22		
	Total	7	27	34		
STROOP (D-01)	P25	4	7	11		0,667
	P75	3	9	12		
	Total	7	16	23		
STROOP (D-12)	P25	1	10	11		0,586
	P75	3	8	11		
	Total	4	18	22		
TMT-A (D-01)	P25	0	13	13		0,232
	P75	3	13	16		
	Total	3	26	29		
TMT-A (D-12)	P25	0	11	11		1
	P75	1	11	12		
	Total	1	22	23		
TMT-B (D-01)	P25	4	11	15		1
	P75	3	10	13		
	Total	7	21	28		
TMT-B (D-12)	P25	2	9	11		0,476
	P75	0	11	11		
	Total	2	20	22		

Tabla S 37. Relación entre apoyo social percibido y evolución neurocognitiva en los diferentes test.

TEST		APOYO SOCIAL			Chi-cuadrado	Fisher
		SÍ	NO	Total	Signif. Asintótica (bilateral)	Signif. exacta (bilateral)
FAST (D-01)	P25	12	0	12		
	P75	17	0	17		
	Total	29	0	29		
FAST (D-12)	P25	10	1	11		1
	P75	11	2	13		
	Total	21	3	24		
RAVLT (D-01)	P25	14	1	15		1
	P75	11	1	12		
	Total	25	2	27		
RAVLT (D-12)	P25	11	1	12		1
	P75	16	1	17		
	Total	27	2	29		
CLAVE Núm. (D-01)	P25	17	0	17		1
	P75	16	1	17		
	Total	33	1	34		
CLAVE Núm. (D-12)	P25	13	1	14		1
	P75	17	1	18		
	Total	30	2	32		
CUBOS (D-01)	P25	19	4	23		0,276
	P75	14	0	14		
	Total	33	4	37		
CUBOS (D-12)	P25	15	0	15		
	P75	13	0	13		
	Total	28	0	28		
DIGITOS (D-01)	P25	11	1	12		1
	P75	19	1	20		
	Total	30	2	32		
DIGITOS (D-12)	P25	12	0	12		0,48
	P75	11	2	13		
	Total	23	2	25		
VISUAL (D-01)	P25	14	0	14		0,522
	P75	22	2	24		
	Total	36	2	38		
VISUAL (D-12)	P25	11	1	12		1
	P75	23	2	25		
	Total	34	3	37		
LETRAS Y NUM. (D-01)	P25	13	3	16		0,228
	P75	14	0	14		
	Total	27	3	30		
LETRAS Y NUM. (D-12)	P25	12	0	12		0,273
	P75	18	4	22		
	Total	30	4	34		
STROOP (D-01)	P25	10	1	11		1
	P75	10	2	12		
	Total	20	3	23		
STROOP (D-12)	P25	10	1	11		1
	P75	10	1	11		
	Total	20	2	22		
TMT-A (D-01)	P25	12	1	13		1
	P75	15	1	16		
	Total	27	2	29		
TMT-A (D-12)	P25	10	1	11		1
	P75	10	2	12		
	Total	20	3	23		
TMT-B (D-01)	P25	14	1	15		1
	P75	13	0	13		
	Total	27	1	28		
TMT-B (D-12)	P25	10	1	11		1
	P75	11	0	11		
	Total	21	1	22		

Tabla S 38. Relación entre tipo de quimioterapia recibida y evolución neurocognitiva en los diferentes test.

TEST		QUIMIOTERAPIA			Chi-cuadrado	Fisher
		Neoady.	Adyuv.	Total	Signif. Asintótica (bilateral)	Signif. exacta (bilateral)
FAST (D-01)	P25	6	6	12	0,064	
	P75	3	14	17		
	Total	9	20	29		
FAST (D-12)	P25	4	7	11		1
	P75	5	8	13		
	Total	9	15	24		
RAVLT (D-01)	P25	7	8	15	0,1	
	P75	2	10	12		
	Total	9	18	27		
RAVLT (D-12)	P25	4	8	12	0,46	
	P75	8	9	17		
	Total	12	17	29		
CLAVE Núm. (D-01)	P25	6	11	17	0,714	
	P75	5	12	17		
	Total	11	23	34		
CLAVE Núm. (D-12)	P25	4	10	14	0,773	
	P75	6	12	18		
	Total	10	22	32		
CUBOS (D-01)	P25	7	16	23	0,55	
	P75	3	11	14		
	Total	10	27	37		
DIGITOS (D-01)	P25	4	8	12	0,706	
	P75	8	12	20		
	Total	12	20	32		
DIGITOS (D-12)	P25	5	7	12	0,821	
	P75	6	7	13		
	Total	11	14	25		
VISUAL (D-12)	P25	4	8	12	0,536	
	P75	11	14	25		
	Total	15	22	37		
LETRAS Y NUM. (D-01)	P25	7	9	16	0,732	
	P75	7	7	14		
	Total	14	16	30		
LETRAS Y NUM. (D-12)	P25	6	6	12	0,297	
	P75	7	15	22		
	Total	13	21	34		
STROOP (D-01)	P25	4	7	11		0,667
	P75	3	9	12		
	Total	7	16	23		
STROOP (D-12)	P25	3	8	11		1
	P75	3	8	11		
	Total	6	16	22		
TMT-A (D-01)	P25	4	9	13		1
	P75	5	11	16		
	Total	9	20	29		
TMT-A (D-12)	P25	3	8	11		0,667
	P75	5	7	12		
	Total	8	15	23		
TMT-B (D-01)	P25	7	8	15		0,114
	P75	2	11	13		
	Total	9	19	28		
TMT-B (D-12)	P25	3	8	11		1
	P75	3	8	11		
	Total	6	16	22		

Tabla S 39. Relación entre tratamiento adicional con hormonoterapia y evolución neurocognitiva en los diferentes test.

TEST		HORMONOTERAPIA			Chi-cuadrado	Fisher
		SÍ	NO	Total	Signif. Asintótica (bilateral)	Signif. exacta (bilateral)
FAST (D-01)	P25	4	8	12	0,822	
	P75	5	12	17		
	Total	9	20	29		
FAST (D-12)	P25	5	6	11	0,973	
	P75	6	7	13		
	Total	11	13	24		
RAVLT (D-01)	P25	6	9	15	0,93	
	P75	5	7	12		
	Total	11	16	27		
RAVLT (D-12)	P25	4	8	12	0,176	
	P75	10	7	17		
	Total	14	15	29		
CLAVE Núm. (D-01)	P25	10	7	17	0,303	
	P75	7	10	17		
	Total	17	17	34		
CLAVE Núm. (D-12)	P25	4	10	14	0,127	
	P75	10	8	18		
	Total	14	18	32		
CUBOS (D-01)	P25	13	10	23	0,219	
	P75	5	9	14		
	Total	18	19	37		
CUBOS (D-12)	P25	5	10	15	0,136	
	P75	8	5	13		
	Total	13	15	28		
DIGITOS (D-01)	P25	6	6	12	0,581	
	P75	8	12	20		
	Total	14	18	32		
DIGITOS (D-12)	P25	2	10	12	0,202	
	P75	6	7	13		
	Total	8	17	25		
VISUAL (D-12)	P25	5	7	12	0,717	
	P75	12	13	25		
	Total	17	20	37		
LETRAS Y NUM. (D-01)	P25	9	7	16	0,261	
	P75	5	9	14		
	Total	14	16	30		
LETRAS Y NUM. (D-12)	P25	6	6	12	1	
	P75	11	11	22		
	Total	17	17	34		
STROOP (D-01)	P25	5	6	11	0,537	
	P75	7	5	12		
	Total	12	11	23		
STROOP (D-12)	P25	5	6	11	1	
	P75	4	7	11		
	Total	9	13	22		
TMT-A (D-01)	P25	5	8	13	0,774	
	P75	7	9	16		
	Total	12	17	29		
TMT-A (D-12)	P25	6	5	11	0,827	
	P75	6	6	12		
	Total	12	11	23		
TMT-B (D-01)	P25	4	11	15	0,689	
	P75	5	8	13		
	Total	9	19	28		
TMT-B (D-12)	P25	5	6	11	1	
	P75	4	7	11		
	Total	9	13	22		



Tabla S 40. Relación entre tipo de variante de rs1137101 y evolución neurocognitiva en los diferentes test.

TEST		rs1137101			Chi-cuadrado	Fisher
		NoAA	AA	Total	Signif. Asintótica (bilateral)	Signif. exacta (bilateral)
FAST (D-12)	P25	6	1	7		0,569
	P75	5	3	8		
	Total	11	4	15		
RAVLT (D-01)	P25	10	3	13		0,346
	P75	4	4	8		
	Total	14	7	21		
RAVLT (D-12)	P25	8	1	9		0,338
	P75	8	4	12		
	Total	16	5	21		
CLAVE Núm. (D-01)	P25	10	4	14		0,661
	P75	9	2	11		
	Total	19	6	25		
CLAVE Núm. (D-12)	P25	9	4	13		0,645
	P75	10	2	12		
	Total	19	6	25		
CUBOS (D-01)	P25	10	8	18		0,355
	P75	6	1	7		
	Total	16	9	25		
CUBOS (D-12)	P25	9	1	10		0,141
	P75	5	4	9		
	Total	14	5	19		
DIGITOS (D-01)	P25	3	5	8		0,164
	P75	10	3	13		
	Total	13	8	21		
DIGITOS (D-12)	P25	8	3	11		0,181
	P75	3	5	8		
	Total	11	8	19		
VISUAL (D-01)	P25	9	4	13		1
	P75	12	4	16		
	Total	21	8	29		
VISUAL (D-12)	P25	3	4	7		0,145
	P75	16	4	20		
	Total	19	8	27		
LETRAS Y NUM. (D-01)	P25	8	4	12		0,673
	P75	5	4	9		
	Total	13	4	21		
LETRAS Y NUM. (D-12)	P25	7	2	9		1
	P75	11	3	14		
	Total	18	5	23		
STROOP (D-01)	P25	5	1	6		1
	P75	6	2	8		
	Total	11	3	14		
STROOP (D-12)	P25	5	2	7		1
	P75	6	1	7		
	Total	11	3	14		
TMT-A (D-01)	P25	4	4	8		0,377
	P75	8	3	11		
	Total	12	7	19		
TMT-A (D-12)	P25	7	1	8		1
	P75	7	1	8		
	Total	14	2	16		
TMT-B (D-01)	P25	8	1	9		0,319
	P75	7	4	11		
	Total	15	5	20		
TMT-B (D-12)	P25	4	3	7		0,559
	P75	6	1	7		
	Total	10	4	14		

Tabla S 41. Relación entre tipo de variante de rs1800497 y evolución neurocognitiva en los diferentes test.

TEST		rs1800497			Chi-cuadrado	Fisher
		T-	T+	Total	Signif. Asintótica (bilateral)	Signif. exacta (bilateral)
FAST (D-01)	P25	5	4	9	0,94	
	P75	8	6	14		
	Total	13	10	23		
FAST (D-12)	P25	4	3	7		1
	P75	5	3	8		
	Total	9	6	15		
RAVLT (D-01)	P25	7	6	13		1
	P75	4	4	8		
	Total	11	10	21		
RAVLT (D-12)	P25	4	5	9		0,159
	P75	10	2	12		
	Total	14	7	21		
CLAVE Núm. (D-01)	P25	9	5	14		1
	P75	8	3	11		
	Total	17	8	25		
CLAVE Núm. (D-12)	P25	8	5	13		1
	P75	8	4	12		
	Total	16	9	25		
CUBOS (D-01)	P25	14	4	18		0,156
	P75	3	4	7		
	Total	17	8	25		
CUBOS (D-12)	P25	5	5	10		0,35
	P75	7	2	9		
	Total	12	7	19		
DIGITOS (D-01)	P25	6	2	8		0,4
	P75	7	6	13		
	Total	13	8	21		
DIGITOS (D-12)	P25	5	6	11		0,35
	P75	6	2	8		
	Total	11	8	19		
VISUAL (D-12)	P25	4	3	7		1
	P75	13	7	20		
	Total	17	10	27		
LETRAS Y NUM. (D-01)	P25	10	2	12		0,611
	P75	6	3	9		
	Total	16	5	21		
LETRAS Y NUM. (D-12)	P25	6	3	9		1
	P75	10	4	14		
	Total	16	7	23		
STROOP (D-01)	P25	3	3	6		1
	P75	5	3	8		
	Total	8	6	14		
STROOP (D-12)	P25	4	3	7		1
	P75	5	2	7		
	Total	9	5	14		
TMT-A (D-01)	P25	5	3	8		1
	P75	6	5	11		
	Total	1	8	19		
TMT-A (D-12)	P25	6	2	8		1
	P75	5	3	8		
	Total	11	5	16		
TMT-B (D-01)	P25	5	4	9		0,336
	P75	9	2	11		
	Total	14	6	20		
TMT-B (D-12)	P25	4	3	7		1
	P75	5	2	7		
	Total	9	5	14		

Tabla S 42. Relación entre tipo de variante de rs1800629 y evolución neurocognitiva en los diferentes test.

TEST		rs1800629			Chi-cuadrado	Fisher
		GG	AG	Total	Signif. Asintótica (bilateral)	Signif. exacta (bilateral)
FAST (D-01)	P25	8	1	9		0,34
	P75	9	5	14		
	Total	17	6	23		
FAST (D-12)	P25	2	5	7		0,315
	P75	5	3	8		
	Total	7	8	15		
RAVLT (D-01)	P25	6	7	13		0,367
	P75	6	2	8		
	Total	12	9	21		
RAVLT (D-12)	P25	5	4	9		0,673
	P75	8	4	12		
	Total	13	8	21		
CLAVE Núm. (D-01)	P25	10	4	14		1
	P75	8	3	11		
	Total	18	7	25		
CLAVE Núm. (D-12)	P25	7	6	13	0,821	
	P75	7	5	12		
	Total	14	11	25		
CUBOS (D-01)	P25	11	7	18		0,656
	P75	3	4	7		
	Total	14	11	25		
CUBOS (D-12)	P25	5	5	10		1
	P75	5	4	9		
	Total	10	9	19		
DIGITOS (D-01)	P25	3	5	8		0,056
	P75	11	2	13		
	Total	14	7	21		
DIGITOS (D-12)	P25	7	4	11		0,37
	P75	3	5	8		
	Total	10	9	19		
VISUAL (D-01)	P25	8	5	13	0,958	
	P75	10	6	16		
	Total	18	11	29		
VISUAL (D-12)	P25	5	2	7		0,678
	P75	12	8	20		
	Total	17	10	27		
LETRAS Y NUM. (D-01)	P25	8	4	12		1
	P75	6	3	9		
	Total	14	7	21		
LETRAS Y NUM. (D-12)	P25	6	3	9	0,648	
	P75	8	6	14		
	Total	14	9	23		
STROOP (D-01)	P25	3	3	6		1
	P75	4	4	8		
	Total	7	7	14		
TMT-A (D-01)	P25	7	1	8		0,177
	P75	6	5	11		
	Total	13	6	19		
TMT-A (D-12)	P25	3	5	8		0,315
	P75	6	2	8		
	Total	9	7	16		
TMT-B (D-01)	P25	4	5	9		0,653
	P75	7	4	11		
	Total	11	9	20		
TMT-B (D-12)	P25	4	3	7		1
	P75	3	4	7		
	Total	7	7	14		

Tabla S 43. Relación entre tipo de variante de rs1800795 y evolución neurocognitiva en los diferentes test.

TEST		rs1800795			Chi-cuadrado	Fisher
		GT	GG	Total	Signif. Asintótica (bilateral)	Signif. exacta (bilateral)
FAST (D-12)	P25	2	5	7		1
	P75	2	6	8		
	Total	4	11	15		
RAVLT (D-01)	P25	6	7	13		1
	P75	3	5	8		
	Total	9	12	21		
RAVLT (D-12)	P25	2	7	9		0,367
	P75	6	6	12		
	Total	8	13	21		
CLAVE Núm. (D-01)	P25	6	8	14	0,742	
	P75	4	7	11		
	Total	9	15	25		
CLAVE Núm. (D-12)	P25	6	7	13	0,821	
	P75	5	7	12		
	Total	11	14	25		
CUBOS (D-01)	P25	10	8	18		0,378
	P75	2	5	7		
	Total	12	13	25		
CUBOS (D-12)	P25	2	8	10		0,35
	P75	4	5	9		
	Total	6	13	19		
DIGITOS (D-01)	P25	5	3	8		0,659
	P75	6	7	13		
	Total	11	10	21		
DIGITOS (D-12)	P25	6	5	11		1
	P75	4	4	8		
	Total	10	9	19		
VISUAL (D-01)	P25	6	7	13	0,837	
	P75	8	8	16		
	Total	14	15	29		
VISUAL (D-12)	P25	4	3	7		0,678
	P75	9	11	20		
	Total	13	14	27		
LETRAS Y NUM. (D-01)	P25	4	8	12		0,198
	P75	6	3	9		
	Total	10	11	21		
LETRAS Y NUM. (D-12)	P25	3	6	9	0,648	
	P75	6	8	14		
	Total	9	14	23		
STROOP (D-01)	P25	3	3	6		1
	P75	4	4	8		
	Total	7	7	14		
STROOP (D-12)	P25	3	4	7		1
	P75	3	4	7		
	Total	6	8	14		
TMT-A (D-01)	P25	2	6	8		0,352
	P75	6	5	11		
	Total	8	11	19		
TMT-A (D-12)	P25	2	6	8		1
	P75	3	5	8		
	Total	5	11	16		
TMT-B (D-01)	P25	3	6	9		0,37
	P75	7	4	11		
	Total	10	10	20		
TMT-B (D-12)	P25	2	5	7		1
	P75	2	5	7		
	Total	4	10	14		

Tabla S 44. Relación entre tipo de variante de rs471692 y evolución neurocognitiva en los diferentes test.

TEST		rs471692			Chi-cuadrado	Fisher
		CC	CT	Total	Signif. Asintótica (bilateral)	Signif. exacta (bilateral)
FAST (D-01)	P25	6	3	9		1
	P75	10	4	14		
	Total	16	7	23		
FAST (D-12)	P25	5	2	7		1
	P75	6	2	8		
	Total	11	4	15		
RAVLT (D-01)	P25	11	2	13		0,618
	P75	6	2	8		
	Total	17	4	21		
RAVLT (D-12)	P25	8	1	9		1
	P75	11	1	12		
	Total	19	2	21		
CLAVE Núm. (D-01)	P25	11	3	14		0,656
	P75	7	4	11		
	Total	18	7	25		
CLAVE Núm. (D-12)	P25	10	3	13		1
	P75	9	3	12		
	Total	19	6	25		
CUBOS (D-01)	P25	13	5	18	0,968	
	P75	5	2	7		
	Total	18	7	25		
CUBOS (D-12)	P25	7	3	10		0,65
	P75	5	4	9		
	Total	12	7	19		
DIGITOS (D-12)	P25	8	3	11		1
	P75	5	3	8		
	Total	13	6	19		
VISUAL (D-01)	P25	11	2	13		0,41
	P75	11	5	16		
	Total	22	7	29		
VISUAL (D-12)	P25	6	1	7		1
	P75	16	4	20		
	Total	22	5	27		
LETRAS Y NUM. (D-01)	P25	10	2	12		0,331
	P75	5	4	9		
	Total	15	6	21		
STROOP (D-01)	P25	6	0	6		0,209
	P75	5	3	8		
	Total	11	3	14		
STROOP (D-12)	P25	6	1	7		1
	P75	5	2	7		
	Total	11	3	14		
TMT-A (D-01)	P25	6	2	8		1
	P75	7	4	11		
	Total	13	6	19		
TMT-A (D-12)	P25	5	3	8		1
	P75	6	2	8		
	Total	11	5	16		
TMT-B (D-01)	P25	8	1	9		0,157
	P75	6	5	11		
	Total	14	6	20		
TMT-B (D-12)	P25	4	3	7		1
	P75	4	3	7		
	Total	8	6	14		

Tabla S 45. Relación entre tipo de variante de rs6265 y evolución neurocognitiva en los diferentes test.

TEST		rs6265			Chi-cuadrado	Fisher
		NoGA	GA	Total	Signif. Asintótica (bilateral)	Signif. exacta (bilateral)
FAST (D-01)	P25	5	4	9		0,68
	P75	6	8	14		
	Total	11	12	23		
FAST (D-12)	P25	5	2	7		1
	P75	5	3	8		
	Total	10	5	15		
RAVLT (D-01)	P25	8	5	13		0,673
	P75	4	4	8		
	Total	12	9	21		
RAVLT (D-12)	P25	7	2	9		0,659
	P75	8	4	12		
	Total	15	6	21		
CLAVE Núm. (D-01)	P25	10	4	14	0,188	
	P75	5	6	11		
	Total	15	10	25		
CLAVE Núm. (D-12)	P25	6	7	13	0,141	
	P75	9	3	12		
	Total	15	10	25		
CUBOS (D-01)	P25	13	5	18		0,075
	P75	2	5	7		
	Total	15	10	25		
CUBOS (D-12)	P25	7	3	10		0,65
	P75	5	4	9		
	Total	12	7	19		
DIGITOS (D-01)	P25	7	1	8		0,085
	P75	6	7	13		
	Total	13	8	21		
DIGITOS (D-12)	P25	7	4	11		0,658
	P75	4	4	8		
	Total	11	8	19		
VISUAL (D-01)	P25	9	4	13	0,474	
	P75	9	7	16		
	Total	18	11	29		
VISUAL (D-12)	P25	4	3	7		0,653
	P75	14	6	20		
	Total	18	9	27		
LETRAS Y NUM. (D-01)	P25	8	4	12	0,309	
	P75	4	5	9		
	Total	12	9	21		
LETRAS Y NUM. (D-12)	P25	6	3	9		0,643
	P75	11	3	14		
	Total	17	6	23		
STROOP (D-01)	P25	3	3	6		1
	P75	5	3	8		
	Total	8	6	14		
STROOP (D-12)	P25	4	3	7		1
	P75	4	3	7		
	Total	8	6	14		
TMT-A (D-01)	P25	4	4	8		0,658
	P75	7	4	11		
	Total	11	8	19		
TMT-A (D-12)	P25	4	4	8		1
	P75	5	3	8		
	Total	9	7	16		
TMT-B (D-01)	P25	4	5	9		1
	P75	6	5	11		
	Total	10	10	20		
TMT-B (D-12)	P25	4	3	7		1
	P75	4	3	7		
	Total	8	6	14		

Tabla S 46. Relación entre tipo de variante de rs429358 y evolución neurocognitiva en los diferentes test.

TEST		rs429358			Chi-cuadrado	Fisher
		ε4 --	ε4 +	Total	Signif. Asintótica (bilateral)	Signif. exacta (bilateral)
FAST (D-01)	P25	7	2	9		0,657
	P75	9	5	14		
	Total	16	7	23		
FAST (D-12)	P25	5	2	7		0,569
	P75	7	1	8		
	Total	12	3	15		
RAVLT (D-01)	P25	8	5	13		0,656
	P75	6	2	8		
	Total	14	7	21		
RAVLT (D-12)	P25	7	2	9		1
	P75	9	3	12		
	Total	16	5	21		
CLAVE Núm. (D-01)	P25	10	4	14		0,661
	P75	9	2	11		
	Total	19	6	25		
CLAVE Núm. (D-12)	P25	9	4	13		1
	P75	9	3	12		
	Total	18	7	25		
CUBOS (D-01)	P25	15	3	18		0,597
	P75	5	2	7		
	Total	20	5	25		
CUBOS (D-12)	P25	9	1	10		0,582
	P75	7	2	9		
	Total	16	3	19		
DIGITOS (D-01)	P25	7	1	8		0,606
	P75	9	4	13		
	Total	16	5	21		
DIGITOS (D-12)	P25	7	4	11		1
	P75	6	2	8		
	Total	13	6	19		
VISUAL (D-01)	P25	9	4	13		0,667
	P75	13	3	16		
	Total	22	7	29		
VISUAL (D-12)	P25	6	1	7	0,414	
	P75	14	6	20		
	Total	20	7	27		
LETRAS Y NUM. (D-01)	P25	10	2	12		1
	P75	7	2	9		
	Total	17	4	21		
LETRAS Y NUM. (D-12)	P25	8	1	9		1
	P75	11	3	14		
	Total	19	4	23		
STROOP (D-01)	P25	3	3	6		0,58
	P75	6	2	8		
	Total	9	5	14		
STROOP (D-12)	P25	5	2	7		1
	P75	5	2	7		
	Total	10	4	14		
TMT-A (D-01)	P25	7	1	8		0,603
	P75	8	3	11		
	Total	15	4	19		
TMT-A (D-12)	P25	7	1	8		1
	P75	6	2	8		
	Total	13	3	16		
TMT-B (D-01)	P25	6	3	9		0,617
	P75	9	2	11		
	Total	15	5	20		
TMT-B (D-12)	P25	6	1	7		1
	P75	5	2	7		
	Total	11	3	14		

## 8.5 CONSENTIMIENTO INFORMADO Y HOJA INFORMATIVA PARA PACIENTES

A continuación, se presentan los documentos de consentimiento informado utilizados en el proyecto inicial y en el subestudio de polimorfismos así como las hojas de información entregadas a los participantes.



## ANEXO I: CONSENTIMIENTO INFORMADO

TITULO DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

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

Yo, D.

\_\_\_\_\_

He sido informado por el Dr.

\_\_\_\_\_,'  
de las características y metodología empleadas en la realización del presente estudio.

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

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

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

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

**PRESTO LIBREMENTE MI CONFORMIDAD PARA PARTICIPAR EN EL ESTUDIO**

Zaragoza a \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20

Firma del investigador responsable

Firma del Paciente

## **INFORMACION ADICIONAL PARA EL PACIENTE SOMETIDO AL ESTUDIO**

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

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

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

**ANEXO III: HOJA DE INFORMACIÓN Y CONSENTIMIENTO INFORMADO  
RELACIÓN ENTRE EL GENOTIPO Y EL DETERIORO COGNITIVO INDUCIDO POR  
QUIMIOTERAPIA EN PACIENTES CON CARCINOMA DE MAMA Y COLON QUE RECIBEN  
TRATAMIENTO CON QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE/NEOADYUVANTE.**

Solicitamos su participación en un estudio destinado al análisis de variantes genéticas asociadas con mayor susceptibilidad para desarrollar deterioro cognitivo en pacientes tratados con quimioterapia.

Su participación en el estudio es voluntaria, puede rechazar participar en él y puede retirarse del estudio en cualquier momento sin que esto afecte a su atención médica posterior.

A continuación, describimos los datos y las pruebas que son necesarias y para las cuales solicitamos su colaboración:

1. Se le pedirá actualizar la información sobre sus antecedentes personales y familiares.
2. Se le pedirá una muestra de sangre.

**Extracción de muestras**

La extracción de sangre se llevará a cabo aprovechando una extracción prevista por otro motivo. Se realizará mediante venopunción (extracción de sangre por aguja), cuyos riesgos son mínimos. De estos, son habituales o frecuentes el hematoma y las punciones múltiples.

**Uso de muestras y datos**

Dentro de este estudio vamos a recoger las muestras de sangre periférica.

Dichas muestras serán analizadas en el Centro Nacional de Genotipado (CeGen). CeGen es una plataforma tecnológica creada en el año 2003 y que actualmente forma parte de la Plataforma en Red de Recursos Biomoleculares y Bioinformáticos (PRB2) del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) (CeGen-ISCIII). Se estudiarán polimorfismos genéticos (variaciones en un gen, secuencia de ADN, o cromosoma que no tienen efectos adversos en el individuo y se producen con frecuencia bastante alta en la población general).

Todas las muestras serán utilizadas exclusivamente con fines científicos relacionados con los objetivos del estudio.

El material biológico que nos cede será registrado hasta su uso en el proyecto de investigación. La información obtenida en el estudio será confidencial, de acuerdo con lo que establece la Ley tratándose únicamente de acuerdo con los objetivos del estudio. Nadie, excepto los miembros del estudio, las autoridades sanitarias, así como los comités de ética de investigación clínica, tendrán acceso a su información.

Una vez terminado el proyecto, sus muestras o el material sobrante serán destruidas.

En caso de duda o para cualquier consulta relacionada con su participación puede ponerse en contacto con el investigador responsable, Dra Patricia Irazo Gómez, en el teléfono 976765700 (Ext. 162564).

Muchas gracias por su atención, si finalmente desea participar le rogamos que firme el documento de consentimiento que se adjunta.

Versión del Consentimiento 2.0.

Yo, D. \_\_\_\_\_

He sido informado por el Dr. \_\_\_\_\_,

de las características y metodología empleadas en la realización del presente estudio.

Confirmando que he leído y entendido la hoja de información, y que he tenido la oportunidad de hacer todas las preguntas que creía necesarias.

Autorizo el acceso a los resultados de los test neurocognitivos realizados dentro del estudio EVALUACIÓN DEL DÉFICIT COGNITIVO EN PACIENTES CON CARCINOMA DE MAMA O DE COLON QUE RECIBEN TRATAMIENTO CON QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE/NEOADYUVANTE.

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

Estoy de acuerdo en participar en las siguientes partes del estudio:

Recogida de sangre -----

Acceso al historial clínico -----

Contacto personal en el futuro -----

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

He recibido una copia firmada de este Consentimiento Informado.

PRESTO LIBREMENTE MI CONFORMIDAD PARA PARTICIPAR EN EL ESTUDIO

Zaragoza a \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20

Firma del investigador responsable

Firma del Paciente

## 8.6 HOJA DE RECOGIDA DE DATOS

### RECOGIDA DE DATOS

#### IDENTIFICACIÓN/VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS

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

