

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

FACULTAD DE MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO EN TERAPIA OCUPACIONAL



**“REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA. FUNCIONES EJECUTIVAS EN
PACIENTES ONCOLÓGICOS”**

AUTOR: MARTÍNEZ GIL, MARÍA

Nº expediente: 983

TUTOR: MIRIAM HURTADO POMARES

Departamento: Patología y Cirugía. Área de Radiología y Medicina Física

Curso académico: 2017-2018

Convocatoria: Mayo de 2018

ÍNDICE

1.- INTRODUCCIÓN.	3
1.1.- Cáncer. Definición, prevalencia e incidencia en España.	3
1.2.- Factores de riesgo de cáncer.	4
1.3.- Métodos de diagnóstico, tratamientos para el cáncer y efectos secundarios.	5
1.4.- Funciones ejecutivas.	10
1.4.1.- Habilidades cognitivas que componen las funciones ejecutivas.	11
1.4.2.- Instrumentos de evaluación de las funciones ejecutivas.	12
2.- OBJETIVO.	13
3.- MATERIAL Y MÉTODO.	14
4.- RESULTADOS.	14
5.- DISCUSIÓN Y CONCLUSIÓN.	15
6.- BIBLIOGRAFÍA.	18
7.- ANEXOS.	32
7.1.- Diagrama.	32
7.2.- Tablas.....	33

RESUMEN

Introducción: El cáncer es una enfermedad en la que las células se alteran multiplicándose de forma incontrolada y continuada. Existen diversos tratamientos para el cáncer, cuyos efectos secundarios provocan alteraciones en las funciones ejecutivas.

Las funciones ejecutivas son un conjunto de habilidades cognitivas que dirigen la conducta hacia la resolución de problemas de alta complejidad.

Objetivo: Comprobar si existe evidencia científica sobre la posible alteración de las funciones ejecutivas en pacientes oncológicos.

Material y método: Revisión bibliográfica cuya base de datos utilizada ha sido Pubmed. Se han realizado tres búsquedas: 1) Utilizando como términos de búsqueda “executive function” y “cancer patients” en “abstract, title”; 2) términos de búsqueda “executive function” en “title” y “cancer” en “abstract, title”; 3) los términos han sido “executive function” y “cancer” en “abstract, title”. En las tres búsquedas se han aplicado los filtros “inglés, español y últimos diez años”.

Resultados: Se obtuvieron un total de 181 artículos. Una vez aplicados los criterios de exclusión y eliminar los duplicados, resulta un total de 101 artículos revisables.

Conclusión: La revisión pone de manifiesto la existencia alteración de las funciones ejecutivas en pacientes oncológicos.

Palabras clave: Cáncer. Pacientes con cáncer. Funciones ejecutivas.

ABSTRACT

Introduction: Cancer is a disease in which there is an uncontrolled and continuous cell disruption. There are several cancer treatments whose side-effects cause some disturbances in the executive functions.

Executive functions are a set of cognitive processes that lead behaviour to the resolution of high complexity problems.

Objective: Check if there is any scientific evidence of a possible disturbance of executive functions in cancer patients.

Material and Methods: A bibliographic review has been done by the database Pubmed. There have been three researches: 1) Using “executive function” and “cancer patients” as search terms in “abstract, title”; 2) “executive function” as search terms in “title”, and “cancer” in “abstract, title”; 3) the search terms have been “executive function” and “cancer” in “abstract, title” In all three searches the “English, Spanish and last ten years” filters have been applied.

Results: There were a total of 181 articles. Once the deferral and the removing duplicates criteria were applied, there were a total of 101 checkable articles.

Conclusions: The research demonstrate a disturbance of the executive functions in cancer patients.

Key Words: Cancer. Cancer patients. Executive function

1.- INTRODUCCIÓN.

1.1.- Cáncer. Definición, prevalencia e incidencia en España.

La Organización Mundial de la Salud define *cáncer* como (1):

“un proceso de crecimiento y diseminación incontrolados de células. Puede aparecer prácticamente en cualquier lugar del cuerpo. El tumor suele invadir el tejido circundante y puede provocar metástasis en puntos distantes del organismo. Muchos tipos de cáncer se podrían prevenir evitando la exposición a factores de riesgo comunes. Además, un porcentaje importante de cánceres pueden curarse mediante cirugía, radioterapia o quimioterapia, especialmente si se detectan en una fase temprana”.

La palabra *cáncer* incluye más de dos centenares de enfermedades que tienen en común la mutación de una célula normal en otra que se comporta de forma peligrosa para el organismo. Esta célula, se reproduce de forma anormal e incontrolada por todo el cuerpo (2).

La capacidad de una célula para producir réplicas exactas de sí misma, es un hecho esencial para la vida. Es un proceso que debe cumplirse con rigurosidad para que los organismos y las especies puedan propagarse. La ausencia de fidelidad en este proceso organizado y coordinado, provoca una situación de inestabilidad genética que contribuye a la aparición de células cancerosas. Por ello, no es casualidad que el cáncer sea una enfermedad caracterizada por anomalías en la regulación del crecimiento y la reproducción de las células (3).

A pesar de ese denominador común, cada una de estas enfermedades que engloba el término, tienen características muy diferentes en cuanto a la prevención, origen, desarrollo, diagnóstico, tratamiento y posibilidades de curación (2).

En la población general española, el cáncer es la segunda causa de muerte, detrás de las enfermedades del aparato circulatorio (4).

Uno de los grupos de enfermedades que causaron más estancias hospitalarias en España en 2015 fueron los tumores (11.4%) (4). En total, ese año, fallecieron en los hospitales españoles 201.119 personas, de las que 23.1% del total fueron a causa de tumores (5). En 2017 se

estimaron 228.482 nuevos casos de cáncer y se prevé que, para el 2035, aparezcan 315.413 nuevos casos (6). Según datos consultados a nivel mundial, los tumores más frecuentes en 2012 (excluidos tumores cutáneos no melanoma) fueron el cáncer de pulmón, de mama y colorrectal (7). En España, los tumores más frecuentes diagnosticados en 2017 fueron colorrectal, próstata, pulmón, mama, vejiga y estómago (7).

1.2.- Factores de riesgo de cáncer.

El objetivo final de la epidemiología en oncología es la prevención. Identificar agentes causantes es uno de los elementos esenciales. Aproximadamente un tercio de las muertes por cáncer se deben a causas evitables, como el tabaco (33%), infecciones (10%) y el alcohol (10%) (8).

Factores de riesgo no modificables: Algunos de los factores de riesgo de cáncer que no se pueden modificar, son (8):

- Edad: A medida que aumenta la edad, también lo hace el riesgo de padecer algún tipo de cáncer. De hecho, la edad avanzada es el factor de riesgo más importante de cáncer en general. La edad media de un diagnóstico de cáncer está en torno a los 66 años.
- Sexo: Según las localizaciones anatómicas más frecuentes de tumores, las tasas son más altas en el hombre que en la mujer.
- Factores genéticos hereditarios: se trata de la herencia de diversas enfermedades o condiciones en las que se ha observado una frecuencia elevada de neoplasias.

Factores de riesgo modificables: Tal y como se ha nombrado con anterioridad, la gran mayoría de los tumores podrían prevenirse reduciendo la exposición a factores de riesgo y/o modificando el estilo de vida, y son, entre otros (8):

- Tabaco: según la Organización Mundial de la Salud (OMS), el tabaco es el principal factor de riesgo y responsable del 22% de las muertes por cáncer cada año.

Aproximadamente el 70% de los cánceres de pulmón se pueden atribuir únicamente al tabaco.

- Alcohol: cuanto mayor consumo de alcohol, mayor probabilidad de sufrir cáncer. Se estima que, un consumo de 50g diarios triplica el riesgo de sufrir cáncer de cabeza y cuello, y multiplica por 1,5 la probabilidad de sufrir cáncer colorrectal.
- Dieta: existe evidencia sobre la importancia de la alimentación en la prevención del cáncer. Se estima que, en Europa, un 5% de los nuevos casos de cáncer pueden estar atribuidos a la obesidad.
- Infecciones: los agentes infecciosos son responsables del 10-15% de los tumores en los países en desarrollo y del 6% en los países industrializados.
- Radiaciones: las radiaciones ionizantes naturales en el suelo terrestre son responsables del cáncer de pulmón entre los mineros.
- Inmunodeficiencias e inmunosupresión: la incidencia de cáncer entre los pacientes que se han sometido a un trasplante es superior a la población general.

1.3.- Métodos de diagnóstico, tratamientos para el cáncer y efectos secundarios.

El diagnóstico del cáncer implica el estudio de muestras de células y tejidos para encontrar hallazgos relacionados con el comportamiento maligno. Las muestras pueden obtenerse a través de diferentes procedimientos, que son: biopsia quirúrgica, biopsia endoscópica, biopsia por punción y aspiración con aguja, punción venosa, punción lumbar, raspado de superficies de tejidos y colección de células exfoliativas de orina y esputo. Una vez obtenidas las muestras, son sometidas a procedimientos de análisis con propósitos diagnósticos. Durante muchos años el microscopio óptico fue el instrumento base y estándar para el diagnóstico y, de hecho, sigue siendo el método más importante respecto a otros. El microscopio electrónico ha sido utilizado en los últimos cuarenta años, por lo general, para ayudar a subclasificar los tipos de tumores, basándose en la identificación de estructuras subcelulares. En la actualidad, la citogenética,

inmunohistoquímica, análisis del contenido de DNA y la genética molecular, han asumido un papel relevante como medidas complementarias adjuntas al microscopio óptico para el diagnóstico del cáncer (9).

Los tratamientos actuales para el cáncer, son:

- Operación quirúrgica: La cirugía es el tratamiento más antiguo del cáncer y hasta hace poco era el único que podía curar a pacientes con esta enfermedad. Como consecuencia de los avances en la técnica quirúrgica y el mejor conocimiento de los patrones de diseminación de ciertos cánceres, ha permitido el aumento de operaciones exitosas en los pacientes (10).

Hay que tener en cuenta diversos factores, en primer lugar, la anestesia, su aparición y desarrollo ha incrementado enormemente la seguridad de la cirugía.

- Radioterapia: La radioterapia es otro tratamiento para el cáncer que puede aplicarse como método único o como adyuvante a otros tratamientos. La radiación se constituye de flujos de partículas en movimiento rápido, de naturaleza y energía cinética variables (11). Los efectos secundarios agudos de la radiación se manifiestan, sobre todo, en los tejidos de renovación como la piel, recto, intestino delgado, entre otros. La respuesta de los tejidos de rápida renovación depende del equilibrio entre el nacimiento y la muerte celular, la reacción aguda se verá influenciada por el tiempo que se deja para la repoblación. Los efectos crónicos son los que suponen un factor limitante de dosis en radioterapia, que incluye: necrosis, fibrosis, úlceras que no cicatrizan, daño específico a un órgano, etcétera. (12).

La Sociedad Americana Contra el Cáncer (13) clasifica los posibles efectos secundarios de la radioterapia en tempranos y tardíos. Los efectos secundarios tempranos suceden durante o poco tiempo después del tratamiento. Tienden a ser efectos de corta duración, leves y tratables, por ejemplo, el cansancio o la fatiga y los cambios en la piel (13). Por otro lado, los efectos secundarios tardíos pueden tardar meses o años en manifestarse y pueden ocurrir en cualquier tejido del cuerpo que ha recibido radiación (13).

Existen también los efectos secundarios específicos del lugar donde se recibe la radioterapia, entre ellos (14):

- Cabeza y cuello: se puede experimentar sequedad en la boca, llagas, rigidez en la mandíbula, dificultad para tragar, náuseas y caries.
- Tórax: puede causar dificultad para tragar, dolor en los senos, rigidez en los hombros, tos, fiebre y fibrosis.
- Estómago y abdomen: la radioterapia puede causar náuseas y vómitos y diarrea.
- Pelvis: pueden aparecer diarrea, sangrado rectal, incontinencia e irritación de la vejiga. En los hombres, además, puede causar problemas sexuales como disfunción eréctil y, en las mujeres, alteraciones en la menstruación y síntomas menopáusicos.

- Quimioterapia: La aparición de la quimioterapia ha dado lugar al desarrollo de medidas terapéuticas curativas para pacientes con diversos tipos de tumores. El mayor inconveniente en el uso de la quimioterapia es la toxicidad sobre los tejidos sanos y la aparición de mutaciones que confieren capacidad de resistencia a estos agentes (15).

Existen cuatro formas de empleo de la quimioterapia:

- Como tratamiento de inducción en la enfermedad avanzada.
- Como una adyuvancia a otros métodos de tratamiento local.
- Como tratamiento inicial para pacientes que presentan enfermedad localizada.
- Mediante la administración en los santuarios o mediante la perfusión directamente a las regiones concretas del cuerpo que están más afectadas por el cáncer.

En la utilización de la quimioterapia se ha demostrado que existe una relación entre la dosis y la respuesta, es decir, que, aumentando la dosis de los fármacos, se conseguirá una mayor respuesta tumoral. No obstante, también aumentarán los efectos secundarios producidos por este tratamiento (16).

La quimioterapia tiene numerosos efectos adversos que, en algunos casos, incluso puede llegar a comprometer la vida del paciente. La toxicidad general se puede clasificar en los siguientes puntos (16):

- Piel y anejos: la alopecia es uno de los efectos secundarios más frecuentes, generalmente reversible. Otras toxicidades son la fotosensibilidad y los cambios en la pigmentación de la piel, flebitis, entre otras.
- Mielosupresión: el patrón y la duración son variables dependiendo de los fármacos y las combinaciones empleadas. Los efectos pueden ser en algunos casos irreversibles.
- Infecciones: relacionadas con la duración y severidad de la neutropenia y con la alteración de la integridad de las barreras infecciosas, como las mucosas y la piel.
- Cardiotoxicidad.
- Toxicidad pulmonar: el daño se debe a una neumonitis crónica que conlleva fibrosis pulmonar.
- Toxicidad hepática: se manifiesta por alteraciones enzimáticas.
- Toxicidad gastrointestinal: entre ellas: náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento...
- Reacciones alérgicas.
- Cistitis.
- Neurotoxicidad: obliga a la suspensión del tratamiento con el citostático causante.
- Toxicidad renal: se debe a la lesión de los túbulos renales.
- Toxicidad gonadal: en el hombre aparecen alteraciones en la espermatogénesis, en la mujer se produce atrofia ovárica.

- Teratogénesis: debida a la acción de los citostáticos sobre el ADN. Pueden desarrollarse tumores secundarios que aparecen años después de haber finalizado los tratamientos.
- Terapia biológica: La terapia biológica es un tratamiento que produce efectos antitumorales principalmente, a través de la acción de los mecanismos de defensa natural del huésped o por la administración de sustancias naturales. Es un campo que todavía está empezando, pero ya hay casos de éxito con este tratamiento. La mayoría de las aplicaciones de la terapia biológica para el cáncer han intentado estimular los mecanismos de defensa inmune (17).

Según el tipo de tratamiento, los efectos secundarios asociados varían. No obstante, el dolor, la inflamación, la irritación, el enrojecimiento de la piel y la erupción son bastante comunes con este tratamiento (18).

- Hormonoterapia: La evidencia de que diversos estímulos hormonales influyen en el desarrollo y evolución de algunos tumores se conoce desde hace mucho tiempo. Para que tenga lugar el efecto de las hormonas esteroideas sobre la proliferación de las células, se necesita la expresión de receptores específicos y la unión receptor-hormona es el punto inicial del control del ciclo celular. Existen diferentes modalidades de tratamiento hormonal (19):
 - Hormonoterapia ablativa: la hormonoterapia quirúrgica ablativa se basa en la disminución de los niveles de hormonas circulantes mediante un abordaje quirúrgico o radioterápico.
 - Hormonoterapia farmacológica: dependiendo del mecanismo de acción de los fármacos empleados como terapia endocrina del cáncer, se puede considerar: terapias aditivas, competitivas, antiestrógenos puros e inhibitorias.

Los efectos secundarios dependen en gran parte del fármaco específico o del tipo de tratamiento (20). Los sofocos, los sudores nocturnos y la resequedad vaginal son los efectos secundarios

más comunes de la terapia hormonal. También disturba el ciclo menstrual de mujeres premenopáusicas (21).

1.4.- Funciones ejecutivas.

Las funciones ejecutivas son un conjunto de procesos o habilidades cognitivas que dirigen la conducta hacia la resolución de problemas de alta complejidad. Las funciones ejecutivas permiten la anticipación y el establecimiento de metas, el diseño de planes y programas, el inicio de las actividades y de las operaciones mentales, la autorregulación y la monitorización de las tareas, así como la organización en el tiempo y el espacio (22, 23).

Durante muchos años se ha mantenido que los lóbulos frontales están implicados en la ejecución de operaciones cognitivas específicas tales como la memorización, metacognición, aprendizaje y razonamiento (24). Sin embargo, también se ha observado alteraciones en las funciones ejecutivas en pacientes sin lesiones frontales, debido a que estos procesos no dependen únicamente de la integridad de los lóbulos frontales sino de las estructuras interconectadas a los mismos a niveles más profundos, así como el tálamo, cuerpo estriado y ganglios basales (25). Así pues, cualquier lesión que se produzca, tanto en la parte prefrontal del cerebro como en las estructuras profundas interconectadas a la misma, provocará daños en las funciones ejecutivas, que supondrá afectaciones en la organización en la resolución de problemas (26).

Según la región prefrontal afectada, se encuentran diferentes alteraciones (26):

- Síndrome prefrontal dorsolateral: estas lesiones se asocian a la disminución de la excitación general, así como con el deterioro de la atención y de la conducta. También se ven mermadas la memoria de trabajo y la integración temporal de la conducta. La habilidad de planificación está severamente afectada, igual que la habilidad para iniciar conducta espontánea y para mantenerla hasta alcanzar las metas. Este síndrome es conocido como “síndrome desejecutivo”.

- Síndrome prefrontal orbital: las personas afectadas muestran desinhibición de las pulsiones y liberación de la conducta. Pueden ser pacientes hiperactivos y con energía “ilimitada”, que dirigen la conducta sin organización.
- Síndrome prefrontal medial: presentan deficiencia de la atención y perturbación de la movilidad.

1.4.1.- Habilidades cognitivas que componen las funciones ejecutivas.

Las funciones ejecutivas están formadas por diferentes componentes que las delimitan, estos son (25):

- Inhibición: interrupción de una determinada respuesta que generalmente ha sido automatizada. Se deberá suspender transitoriamente la función o estrategia ante una nueva situación o estímulo, para permitir que otras respuestas se ejecuten.
- Planificación: elaborar y aplicar un plan organizado de acciones para alcanzar la meta propuesta. No es suficiente ordenar las conductas motoras sino incluir la programación de los pensamientos.
- Memoria de trabajo: permite mantener activada una cantidad limitada de información necesaria para guiar la conducta mientras se desarrolla la acción. Es necesario disponer de una representación mental tanto del objetivo como de la información actual y de la situación futura.
- Monitorización: discurre paralelo a la realización de una actividad y consiste en la supervisión necesaria para la ejecución adecuada y eficaz de los procedimientos en curso. Permite la consciencia al sujeto de posibles desviaciones de su conducta sobre la meta a alcanzar, así pues, puede corregirse un posible error antes del resultado final.
- Flexibilidad: capacidad para mantener distintas estrategias de actuación ante una tarea o situación con demandas cambiantes.

- Procesos autorregulatorios: responsables de la organización del comportamiento, permitiendo la compleja resolución de problemas.

1.4.2.- Instrumentos de evaluación de las funciones ejecutivas.

Una alteración de las funciones ejecutivas provoca grandes impactos en la calidad de vida y en el desarrollo independiente de la misma en las personas que lo sufren. Por ello, la detección precoz del deterioro ejecutivo se vuelve relevante para determinar los objetivos y las opciones de tratamiento (25).

Existen numerosas pruebas y test de evaluación de las funciones ejecutivas. En España, los instrumentos que más se utilizan para la evaluación de las funciones ejecutivas son (25,27):

- Stroop Color and Word Test: diseñado para evaluar la flexibilidad cognitiva, la atención selectiva, la inhibición cognitiva y la velocidad de procesamiento de la información (28).
- Trail Making Test: se utiliza como indicador de la velocidad de procesamiento cognitivo y función ejecutiva, cuyo objetivo es evaluar la atención visual sostenida, secuenciación, flexibilidad mental, rastreo visual y habilidad grafomotora (25).
- Wisconsin Card Sorting Test: evalúa la función ejecutiva, especialmente la flexibilidad mental (29).
- Test de la Torre de Londres: evalúa la capacidad de planificación ejecutiva y demanda tareas de planificación y resolución de problemas (25).
- Digit Span: evalúa la atención (25).
- Executive Interview: diseñada para la detección de disfunción ejecutiva en demencias. Evalúa perseveración, imitación, ecopraxia, ecolalia, intrusiones, falta de espontaneidad, desinhibición, comportamiento de utilización, entre otros dominios (25).

- Frontal Assessment Battery: diseñado con el fin de proporcionar una herramienta para explorar cada dominio cognitivo o conductual relacionado con los lóbulos frontales (27).
- Torre de Hanoi: evalúa la capacidad de secuenciación, planificación y previsión de conductas, flexibilidad cognitiva y habilidad para desarrollar y mantener estrategias de solución de problemas (27).
- Tareas “Go-No go”: mide la capacidad para inhibir conductas y el grado de control de la impulsividad (27).
- Potenciales Evocados: refleja la fluidez de los procesos de atención sostenida (27).
- Resolución de laberintos: demanda estrategias de programación, selección de objetivos, anticipación, flexibilidad mental, memoria prospectiva, inhibición y monitorización de la conducta (27).
- Construcción de Senderos: componente espacial importante, también mide la capacidad para inhibir y mantener conductas flexibles y no perseverantes, flexibilidad mental, capacidad de anticipación, previsión y memoria de trabajo (27).
- Fluidez de diseños: evalúa la fluidez visomotora y la creatividad (27).

2.- OBJETIVO.

Ante la relevancia que tiene el cáncer sobre la población española y en todo el mundo y, teniendo en cuenta los efectos secundarios provocados por los tratamientos utilizados, se establece como objetivo de este trabajo, comprobar si existe evidencia científica sobre la posible alteración de las funciones ejecutivas en pacientes oncológicos.

3.- MATERIAL Y MÉTODO.

Para llevar a cabo este estudio se ha realizado una revisión bibliográfica, utilizando la base de datos bibliográfica Pubmed. Se han hecho tres búsquedas: la primera, utilizando como términos de búsqueda “executive function” y “cancer patients” en “abstract, title”; en la segunda, se han utilizado como términos de búsqueda “executive function” en “title” y “cancer” en “abstract, title”; y en la tercera búsqueda, los términos han sido “executive function” y “cancer” en “abstract, title”. En las tres búsquedas se han aplicado los filtros “inglés, español y últimos diez años”.

En cuanto al número de artículos encontrados, en la primera búsqueda fueron 31, en la segunda 8 y en la tercera 142. Una vez eliminados los artículos duplicados (32) y excluidos los artículos de revisión, de prensa, metaanálisis, notas, tesis, editorial, conferencias y pósteres y aquellos artículos que no tratan del cáncer (48), quedan 101 artículos para revisar (figura 1).

4.- RESULTADOS.

En la Tabla 1 se presentan los resultados de los artículos revisados, agrupados de acuerdo al tipo de cáncer, género y población. Sin embargo, cabe destacar los siguientes aspectos, sintetizando los principales resultados:

- **Sobre la población de estudio:** trece de los estudios se han llevado a cabo con una muestra de población infantil, ochenta y seis con una muestra de población adulta y solamente dos con población anciana.

- **Sobre los tipos de cáncer:** más de la mitad de los artículos tratan sobre el cáncer de mama. Otro gran grupo, aunque menos numeroso, es el de cánceres infantiles y en menor medida se encuentran el cáncer de próstata, tumores cerebrales, leucemia, cáncer de cabeza y cuello, colorrectal, de pulmón, gástrico, sistémico, glioma, linfoma no Hodgkin, cánceres hereditarios, cáncer de las células germinales y cánceres avanzados.

- **Instrumentos de evaluación:** principalmente, los aspectos que se han evaluado sobre la población estudiada, han sido las funciones ejecutivas y el estado de ánimo. Se han utilizado diferentes instrumentos de evaluación, entre ellos: Evaluación Funcional de la Terapia de Cáncer-cognición (FACT-COG), Cuestionario de Fallas Cognitivas (CFQ), Lista de Verificación de Memoria Cotidiana (EMC-S), Evaluación Funcional Pediátrica de Terapia Cáncer-Sobrevivientes de Tumor Cerebral, Evaluación de Berk (estado de ánimo), entre otros.

- **Intervención sobre funciones ejecutivas.** Las principales estrategias utilizadas para intervenir en las funciones ejecutivas son el entrenamiento cognitivo y las técnicas psicoeducativas.

5.- DISCUSIÓN Y CONCLUSIÓN.

Durante el desarrollo de la revisión bibliográfica, se han encontrado algunas limitaciones en el estudio: muchos de los artículos no tenían disponible el texto completo, es decir, sólo aparecían los resúmenes. Por lo tanto, no se ha podido realizar una revisión exhaustiva de todos los artículos; los filtros aplicados en la búsqueda limitan mucho los resultados y no se obtiene una gran muestra de artículos; no se han encontrado artículos en español, la base de datos está sesgada hacia las publicaciones anglosajonas.

Una vez finalizada la búsqueda bibliográfica y analizados todos los artículos revisables de la misma, se considera relevante destacar algunos aspectos esenciales.

A lo largo de la lectura se observa que, aun habiendo numerosos artículos que tratan el cáncer infantil, sólo en unos pocos realmente se evalúan las funciones ejecutivas en la edad correspondiente al diagnóstico del tumor. En la mayoría de ellos, las funciones ejecutivas se evalúan cuando el paciente es adulto.

Cabe destacar que solamente dos artículos de todos los revisados, han utilizado una muestra de población anciana.

Con respecto al género de las muestras utilizadas para los estudios en los artículos, no se discrimina entre géneros, de forma habitual se maneja una población mixta, de hombres y mujeres, a excepción de cinco artículos que solamente han trabajado con hombres (cáncer de próstata y tumores en las células germinales de los testículos).

En relación con el tipo de tumor, tal y como se ha nombrado con anterioridad, el cáncer constituye un foco de mortalidad en España, concretamente, el cáncer de mama es uno de los más diagnosticados. Así pues, más de la mitad de los artículos revisados en esta búsqueda bibliográfica, se han basado en este tipo de tumor, resaltando en este colectivo, la afectación de las funciones ejecutivas tras el tratamiento.

Acerca del proceso de curación, el tratamiento principal que se ha empleado en los estudios que se han considerado, ha sido la quimioterapia. Esta aplicación de sustancias químicas al organismo de pacientes enfermos, ha provocado la alteración de las funciones ejecutivas en ellos. También otros tratamientos como la radioterapia o el tamoxifeno han tenido el mismo efecto, pero en menor medida, considerando los pocos artículos que evidencian la aplicación de estos.

Finalmente, resaltar la afectación de las funciones ejecutivas en todos los artículos revisados con resultados significativos. Se han evaluado con diferentes escalas, entre ellas se encuentran: la Evaluación Funcional de la Terapia de Cáncer-Cognición (FACT-COG), el Cuestionario de Fallas Cognitivas (CFQ), el Cuestionario Dysexecutive (DEX-S), la Lista de Verificación de Memoria Cotidiana (EMC-S), la Evaluación Cognitiva de Montreal (MoCA), el Cuestionario de la ansiedad, la depresión y la somatización, la Evaluación Funcional Pediátrica de Terapia Cáncer-Sobrevivientes de Tumor Cerebral, entre otras menos utilizadas en los artículos referenciados anteriormente. El resultado al aplicar dichas evaluaciones ha sido común, la existencia de déficits en las funciones ejecutivas. No obstante, en cuanto al tratamiento del deterioro, no hay datos destacables, pues sólo hay propuestas sin suficiente evidencia científica. Se plantean programas de ejercicios cognitivos y actividad física.

A pesar de la diversidad de artículos y de la disparidad que pueda existir entre unos y otros, casi todos ellos coinciden en la necesidad de una mayor investigación sobre la afectación de las funciones ejecutivas en pacientes oncológicos y su tratamiento.

Para finalizar, dando respuesta al objetivo principal de este trabajo, podemos concluir que sí hemos encontrado evidencia científica que pone de manifiesto una estrecha relación entre los tratamientos utilizados para combatir el cáncer y la alteración de las funciones ejecutivas de estos pacientes.



6.- BIBLIOGRAFÍA.

1. Organización Mundial de la Salud (OMS). Disponible en: <http://www.who.int/topics/cancer/es/>
2. Centro de Investigación del Cáncer. En: Timón A, Bayo I, director. La importancia del diagnóstico en cáncer. ¿Qué es el cáncer? 2008. p. 28.
3. Kastan MB. Biología molecular del cáncer: el ciclo celular. En: Martín M, coordinador. Cáncer. Principios y Práctica de Oncología. 5ª ed. Madrid: Panamericana; 2000. p. 121-29.
4. Galceran J, Ameijide A, Carulla M, Mateos A, Quirós JR, Alemán A et al. Estimaciones de la Incidencia y la supervivencia del cáncer en España y su situación en Europa. Informe de la Red Española de Registros de Cáncer (Rede-can); octubre de 2014.
5. Encuesta de Morbilidad Hospitalaria, Notas de Prensa. Año 2015. Instituto Nacional de Estadística. [último acceso el 06/03/18]. Disponible en: <http://www.ine.es/prensa/np1005.pdf>
6. Sociedad Española de Oncología Médica <https://www.seom.org/es/noticias/106525-las-cifras-del-cancer-en-espana-2018>
7. Las cifras del cáncer en España 2018. SEOM
8. Martín T, Cruz JJ. Epidemiología del cáncer. Factores de riesgo y carcinogénesis. Oncología clínica. 6ª ed. Barcelona: Elsevier; 2018. p. 13-24.
9. Skar JL, Costa JC. Principios de manejo del cancer: patología molecular. En: Martín M, coordinador. Cáncer. Principios y Práctica de Oncología. 5ª ed. Madrid: Panamericana; 2000. p. 259-81.
10. Rosenberg SA. Principios del tratamiento del cancer: cirugía oncológica. En: Martín M, coordinador. Cáncer. Principios y Práctica de Oncología. 5ª ed. Madrid: Panamericana; 2000. p. 295-01.
11. Zamora J, Mitsuora E. Principios de radioterapia. En: Herrera A, editor. Manual de Oncología. 1ª ed. México: McGraw-Hill Interamericana; 2000. p. 55-67.
12. Hellman S. Principios para el tratamiento del cancer: radioterapia. En: Martín M, coordinador. Cáncer. Principios y Práctica de Oncología. 5ª ed. Madrid: Panamericana; 2000. p. 307-25.
13. American Cancer Society. Efectos secundarios comunes de la radioterapia. [Internet]. 2017. [Citado 1 de abril de 2018]. Recuperado a partir de:

- <https://www.cancer.org/es/tratamiento/tratamientos-y-efectos-secundarios/tipos-de-tratamiento/radioterapia/como-sobrellevar.html>
14. American Society of Clinical Oncology. Efectos secundarios de la radioterapia. [Internet] 2016. [Citado 1 de abril de 2018]. Recuperado a partir de:
<https://www.cancer.net/es/desplazarse-por-atenci%C3%B3n-del-c%C3%A1ncer/c%C3%B3mo-se-trata-el-c%C3%A1ncer/radioterapia/efectos-secundarios-de-la-radioterapia>
 15. DeVita VT. Principios del tratamiento del cancer: quimioterapia. En: Martín M, coordinador. Cáncer. Principios y Práctica de Oncología. 5ª ed. Madrid: Panamericana; 2000. p. 333-44.
 16. Gómez A, Rivas B, Rodríguez C. Tratamiento sistémico del cáncer: quimioterapia. Oncología clínica. 6ª ed. Barcelona: Elsevier; 2018. p. 43-52.
 17. Rosenberg SA. Principios de manejo del cancer: terapia biológica. En: Martín M, coordinador. Cáncer. Principios y Práctica de Oncología. 5ª ed. Madrid: Panamericana; 2000. p. 349-65.
 18. Burstein HJ, Griggs JJ. Adjuvant hormonal therapy for early-stage breast cancer. Surg Oncol Clin N Am. 2010; 19(3):639–647. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20620932>
 19. Rodríguez C. Tratamiento sistémico del cáncer: hormonoterapia. Oncología clínica. 6ª ed. Barcelona: Elsevier; 2018. p. 53-60.
 20. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P–1 Study. J Natl Cancer Inst. 1998; 90(18):1371–1388. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9747868>
 21. Instituto Nacional del Cáncer. Terapias biológicas para el cáncer; 2013. Disponible en:
<https://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento/tipos/inmunoterapia/hoja-informativa-terapias-biologicas-respuestas#q10>
 22. Vera-Cuesta H, Vera-Acosta H, Álvarez González I, Fernández-Maderos I, Casabona-Fernández E. Disfunción frontal en la enfermedad de Parkinson idiopática. Revista de Neurología. 2006. 42(2): 76-84.
 23. Lopera F. Funciones ejecutivas: aspectos clínicos. Revista Neuropsicología, Neuropsiquiatría y Neurociencias. 2008. 8(1): 59-76.

24. Tirapu-Ustárrroz J, Muñoz-Céspedes JM. Memoria y funciones ejecutivas. *Revista de neurología*. 2005. 41(8): 475-484.
25. Hurtado Pomares M. Frontal Assessment Battery (FAB): Revisión y propiedades psicométricas en población española con enfermedad de Parkinson [tesis doctoral]. Depósito Digital de la UMH (REDIUMH), Universidad Miguel Hernández de Elche; 2017.
26. Bausela E. Síndrome frontal. *Revista de Psicología de la Salud*. 2004 16(1-2): 69-83.
27. Portellano J.A. Intervención global del trastorno por déficit de atención (TDA): un abordaje neuropsicológico.
28. Scarpina F, Tagini S. The Stroop Color and Word Test. [Internet] 2017 [consultado 4 de abril de 2018] 8:557. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5388755/>
29. Puente A. Wisconsin card sorting test. *Test Critiques*. 1985; 4: 677-682
30. Feng LR, Espina A, Saligan LN. Association of Fatigue Intensification with Cognitive Impairment during Radiation Therapy for Prostate Cancer. *Oncology*. 2018 doi: 10.1159/000487081.
31. Lee CE, Kilgour A, Lau YK. Efficacy of walking exercise in promoting cognitive-psychosocial functions in men with prostate cancer receiving androgen deprivation therapy. *BMC Cancer*. 2012 Jul 30;12:324. doi: 10.1186/1471-2407-12-324.
32. Jim HS, Small BJ, Patterson S, Salup R, Jacobsen PB. Cognitive impairment in men treated with luteinizing hormone-releasing hormone agonists for prostate cancer: a controlled comparison. *Support Care Cancer*. 2010 Jan;18(1):21-7. doi: 10.1007/s00520-009-0625-3.
33. Taxel P, Stevens MC, Trahiotis M, Zimmerman J, Kaplan RF. The effect of short-term estradiol therapy on cognitive function in older men receiving hormonal suppression therapy for prostate cancer. *J Am Geriatr Soc*. 2004 Feb;52(2):269-73.
34. Liu W, Cheung YT, Conklin HM, Jacola LM, Srivastava D, Nolan VG et al. Evolution of neurocognitive function in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia treated with chemotherapy only. *J Cancer Surviv*. 2018 Feb 27. doi: 10.1007/s11764-018-0679-7.
35. Van Der Plas E, Erdman L, Nieman BJ, Weksberg R, Butcher DT, O'connor DL, et al. Characterizing neurocognitive late effects in childhood leukemia survivors using a

- combination of neuropsychological and cognitive neuroscience measures. *Child Neuropsychol.* 2017 Oct 10:1-16. doi: 10.1080/09297049.2017.1386170.
36. Insel KC, Hockenberry MJ, Harris LL, Koerner KM, Lu Z, Adkins KB, et al. Declines Noted in Cognitive Processes and Association With Achievement Among Children With Leukemia. *Oncol Nurs Forum.* 2017 Jul 1;44(4):503-511. doi: 10.1188/17.ONF.503-511.
 37. Cheung YT, Brinkman TM, Mulrooney DA, Mzayek Y, Liu W, Banerjee P, et al. Impact of sleep, fatigue, and systemic inflammation on neurocognitive and behavioral outcomes in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer.* 2017 Sep 1;123(17):3410-3419. doi: 10.1002/cncr.30742.
 38. John T, Lomeli N, Bota DA. Systemic cisplatin exposure during infancy and adolescence causes impaired cognitive function in adulthood. *Behav Brain Res.* 2017 Feb 15;319:200-206. doi: 10.1016/j.bbr.2016.11.013.
 39. Sands SA, Harel BT, Savone M, Kelly K, Vijayanathan V, Welch JG, et al. Feasibility of baseline neurocognitive assessment using Cogstate during the first month of therapy for childhood leukemia. *Support Care Cancer.* 2017 Feb;25(2):449-457. doi: 10.1007/s00520-016-3422-9.
 40. Cheung YT, Sabin ND, Reddick WE, Bhojwani D, Liu W, Brinkman TM, et al. Leukoencephalopathy and long-term neurobehavioural, neurocognitive, and brain imaging outcomes in survivors of childhood acute lymphoblastic leukaemia treated with chemotherapy: a longitudinal analysis. *Lancet Haematol.* 2016 Oct;3(10):e456-e466. doi: 10.1016/S2352-3026(16)30110-7.
 41. Clapp JD, Luta G, Small BJ, Ahles TA, Root JC, Graham D, et al. The Impact of Using Different Reference Populations on Measurement of Breast Cancer-Related Cognitive Impairment Rates. *Arch Clin Neuropsychol.* 2018 Feb 17. doi: 10.1093/arclin/acx142.
 42. Meneses K, Benz R, Bail JR, Vo JB, Triebel K, Fazeli P, et al. Speed of processing training in middle-aged and older breast cancer survivors (SOAR): results of a randomized controlled pilot. *Breast Cancer Res Treat.* 2018 Feb;168(1):259-267. doi: 10.1007/s10549-017-4564-2.
 43. Kitahata R, Nakajima S, Uchida H, Hayashida T, Takahashi M, Nio S, et al. Self-rated cognitive functions following chemotherapy in patients with breast cancer: a 6-month prospective study. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2017 Oct 3;13:2489-2496. doi: 10.2147/NDT.S141408.

44. Ehlers DK, Aguiñaga S, Cosman J, Severson J, Kramer AF, McAuley E. The effects of physical activity and fatigue on cognitive performance in breast cancer survivors. *Breast Cancer Res Treat.* 2017 Oct;165(3):699-707. doi: 10.1007/s10549-017-4363-9.
45. Koleck TA, Bender CM, Clark BZ, Ryan CM, Ghotkar P, Brufsky A, et al. An exploratory study of host polymorphisms in genes that clinically characterize breast cancer tumors and pretreatment cognitive performance in breast cancer survivors. *Breast Cancer.* 2017 Mar 3;9:95-110. doi: 10.2147/BCTT.S123785.
46. Chen X, He X, Tao L, Li J, Wu J, Zhu C, et al. The Working Memory and Dorsolateral Prefrontal-Hippocampal Functional Connectivity Changes in Long-Term Survival Breast Cancer Patients Treated with Tamoxifen. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2017 May 1;20(5):374-382. doi: 10.1093/ijnp/pyx008.
47. Yao C, Rich JB, Tirona K, Bernstein LJ. Intraindividual variability in reaction time before and after neoadjuvant chemotherapy in women diagnosed with breast cancer. *Psychooncology.* 2017 Dec;26(12):2261-2268. doi: 10.1002/pon.4351.
48. Lyon DE, Cohen R, Chen H, Kelly DL, McCain NL, Starkweather A, et al. Relationship of systemic cytokine concentrations to cognitive function over two years in women with early stage breast cancer. *J Neuroimmunol.* 2016 Dec 15;301:74-82. doi: 10.1016/j.jneuroim.2016.11.002.
49. Chen X, Li J, Zhang J, He X, Zhu C, Zhang L, et al. Impairment of the executive attention network in premenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer treated with tamoxifen. *Psychoneuroendocrinology.* 2017 Jan;75:116-123. doi: 10.1016/j.psyneuen.2016.10.020.
50. Damholdt MF, Mehlsen M, O'Toole MS, Andreasen RK, Pedersen AD, Zachariae R. Web-based cognitive training for breast cancer survivors with cognitive complaints-a randomized controlled trial. *Psychooncology.* 2016 Nov;25(11):1293-1300. doi: 10.1002/pon.4058.
51. Berndt U, Leplow B, Schoenfeld R, Lantzsch T, Grosse R, Thomssen C. Memory and Spatial Cognition in Breast Cancer Patients Undergoing Adjuvant Endocrine Therapy. *Breast Care (Basel).* 2016 Aug;11(4):240-246.
52. Tao L, Lin H, Yan Y, Xu X, Wang L, Zhang J, et al. Impairment of the executive function in breast cancer patients receiving chemotherapy treatment: a functional MRI study. *Eur J Cancer Care (Engl).* 2017 Nov;26(6). doi: 10.1111/ecc.
53. Wang L, Yan Y, Wang X, Tao L, Chen Q, Bian Y, et al. Executive Function Alternations of Breast Cancer Patients After Chemotherapy: Evidence From Resting-

- state Functional MRI. *Acad Radiol.* 2016 Oct;23(10):1264-70. doi: 10.1016/j.acra.2016.05.014.
54. Miao H, Li J, Hu S, He X, Partridge SC, Ren J, et al. Long-term cognitive impairment of breast cancer patients after chemotherapy: A functional MRI study. *Eur J Radiol.* 2016 Jun;85(6):1053-7. doi: 10.1016/j.ejrad.2016.03.011.
55. Lyon DE, Cohen R, Chen H, Kelly DL, Starkweather A, Ahn HC, et al. The relationship of cognitive performance to concurrent symptoms, cancer- and cancer-treatment-related variables in women with early-stage breast cancer: a 2-year longitudinal study. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2016 Jul;142(7):1461-74. doi: 10.1007/s00432-016-2163-y.
56. Yao C, Rich JB, Tannock IF, Seruga B, Tirona K, Bernstein LJ. Pretreatment Differences in Intraindividual Variability in Reaction Time between Women Diagnosed with Breast Cancer and Healthy Controls. *J Int Neuropsychol Soc.* 2016 May;22(5):530-9. doi: 10.1017/S1355617716000126.
57. Sato C, Sekiguchi A, Kawai M, Kotozaki Y, Nouchi R, Tada H, et al. Postoperative Structural Brain Changes and Cognitive Dysfunction in Patients with Breast Cancer. *PLoS One.* 2015 Nov 4;10(11):e0140655. doi: 10.1371/journal.pone.0140655.
58. Kam JW, Boyd LA, Hsu CL, Liu-Ambrose T, Handy TC, Lim HJ, et al. Altered neural activation during prepotent response inhibition in breast cancer survivors treated with chemotherapy: an fMRI study. *Brain Imaging Behav.* 2016 Sep;10(3):840-8. doi: 10.1007/s11682-015-9464-7.
59. Merriman JD, Sereika SM, Brufsky AM, McAuliffe PF, McGuire KP, Myers JS, et al. Trajectories of self-reported cognitive function in postmenopausal women during adjuvant systemic therapy for breast cancer. *Psychooncology.* 2017 Jan;26(1):44-52. doi: 10.1002/pon.4009.
60. Le Rhun E, Delbeuck X, Lefeuvre-Plesse C, Kramar A, Skrobala E, Pasquier F, et al. A phase III randomized multicenter trial evaluating cognition in post-menopausal breast cancer patients receiving adjuvant hormonotherapy. *Breast Cancer Res Treat.* 2015 Aug;152(3):569-80. doi: 10.1007/s10549-015-3493-1.
61. Lawrence JA, Griffin L, Balcueva EP, Groteluschen DL, Samuel TA, Lesser GJ, et al. A study of donepezil in female breast cancer survivors with self-reported cognitive dysfunction 1 to 5 years following adjuvant chemotherapy. *J Cancer Surviv.* 2016 Feb;10(1):176-84. doi: 10.1007/s11764-015-0463-x.

62. Bender CM, Merriman JD, Gentry AL, Ahrendt GM, Berga SL, Brufsky AM, et al. Patterns of change in cognitive function with anastrozole therapy. *Cancer*. 2015 Aug 1;121(15):2627-36. doi: 10.1002/cncr.29393.
63. Gokal K, Munir F, Wallis D, Ahmed S, Boiangiu I, Kancherla K. Can physical activity help to maintain cognitive functioning and psychosocial well-being among breast cancer patients treated with chemotherapy? A randomised controlled trial: study protocol. *BMC Public Health*. 2015 Apr 23;15:414. doi: 10.1186/s12889-015-1751-0.
64. Piccirillo JF, Hardin FM, Nicklaus J, Kallogjeri D, Wilson M, Ma CX, et al. Cognitive impairment after chemotherapy related to atypical network architecture for executive control. *Oncology*. 2015;88(6):360-8. doi: 10.1159/000370117.
65. 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 Nov 1;41(6):E313-25. doi: 10.1188/14.ONF.E313-E325.
66. Von Ah D, Tallman EF. Perceived cognitive function in breast cancer survivors: evaluating relationships with objective cognitive performance and other symptoms using the functional assessment of cancer therapy-cognitive function instrument. *J Pain Symptom Manage*. 2015 Apr;49(4):697-706. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2014.08.012.
67. Ponto LL, Menda Y, Magnotta VA, Yamada TH, Denburg NL, Schultz SK. Frontal hypometabolism in elderly breast cancer survivors determined by [(18)F]fluorodeoxyglucose (FDG) positron emission tomography (PET): a pilot study. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2015 Jun;30(6):587-94. doi: 10.1002/gps.4189.
68. Butow P, Kelly S, Thewes B, Hruby G, Sharpe L, Beith J. Attentional bias and metacognitions in cancer survivors with high fear of cancer recurrence. *Psychooncology*. 2015 Apr;24(4):416-23. doi: 10.1002/pon.3659.
69. Cook SA, Salmon P, Dunn G, Holcombe C, Cornford P, Fisher P. The association of metacognitive beliefs with emotional distress after diagnosis of cancer. *Health Psychol*. 2015 Mar;34(3):207-15. doi: 10.1037/hea0000096.
70. Zheng Y, Luo J, Bao P, Cai H, Hong Z, Ding D, et al. Long-term cognitive function change among breast cancer survivors. *Breast Cancer Res Treat*. 2014 Aug;146(3):599-609. doi: 10.1007/s10549-014-3044-1.
71. 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 Jun 20;32(18):1909-18. doi: 10.1200/JCO.2013.54.2050.
72. Anstey KJ, Sargent-Cox K, Cherbuin N, Sachdev PS. Self-Reported History of Chemotherapy and Cognitive Decline in Adults Aged 60 and Older: The PATH Through Life Project. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2015 Jun;70(6):729-35. doi: 10.1093/gerona/glt195.
73. Hosseini SM, Kesler SR. Multivariate pattern analysis of fMRI in breast cancer survivors and healthy women. *J Int Neuropsychol Soc*. 2014 Apr;20(4):391-401. doi: 10.1017/S1355617713001173.
74. Kesler S, Hadi Hosseini SM, Heckler C, Janelins M, Palesh O, Mustian K, et al. Cognitive training for improving executive function in chemotherapy-treated breast cancer survivors. *Clin Breast Cancer*. 2013 Aug;13(4):299-306. doi: 10.1016/j.clbc.2013.02.004.
75. Butow PN, Bell ML, Smith AB, Fardell JE, Thewes B, Turner J, et al. Conquer fear: protocol of a randomised controlled trial of a psychological intervention to reduce fear of cancer recurrence. *BMC Cancer*. 2013 Apr 23;13:201. doi: 10.1186/1471-2407-13-201.
76. Ganz PA, Kwan L, Castellon SA, Oppenheim A, Bower JE, Silverman DH, et al. Cognitive complaints after breast cancer treatments: examining the relationship with neuropsychological test performance. *J Natl Cancer Inst*. 2013 Jun 5;105(11):791-801. doi: 10.1093/jnci/djt073.
77. Ottati A, Feuerstein M. Brief self-report measure of work-related cognitive limitations in breast cancer survivors. *J Cancer Surviv*. 2013 Jun;7(2):262-73. doi: 10.1007/s11764-013-0275-9.
78. Kesler SR, Watson C, Koovakkattu D, Lee C, O'Hara R, Mahaffey ML, et al. Elevated prefrontal myo-inositol and choline following breast cancer chemotherapy. *Brain Imaging Behav*. 2013 Dec;7(4):501-10. doi: 10.1007/s11682-013-9228-1.
79. Bender CM, Sereika SM, Ryan CM, Brufsky AM, Puhalla S, Berga SL. Does lifetime exposure to hormones predict pretreatment cognitive function in women before adjuvant therapy for breast cancer? *Menopause*. 2013 Sep;20(9):922-9. doi: 10.1097/GME.0b013e3182843eff.
80. Ando-Tanabe N, Iwamitsu Y, Kuranami M, Okazaki S, Yasuda H, Nakatani Y, et al. Cognitive function in women with breast cancer receiving adjuvant chemotherapy and

- healthy controls. *Breast Cancer*. 2014 Jul;21(4):453-62. doi: 10.1007/s12282-012-0405-7.
81. Bruno J, Hosseini SM, Kesler S. Altered resting state functional brain network topology in chemotherapy-treated breast cancer survivors. *Neurobiol Dis*. 2012 Dec;48(3):329-38. doi: 10.1016/j.nbd.2012.07.009.
82. 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. *Psychooncology*. 2013 Apr;22(4):862-8. doi: 10.1002/pon.3086.
83. Kesler SR, Kent JS, O'Hara R. Prefrontal cortex and executive function impairments in primary breast cancer. *Arch Neurol*. 2011 Nov;68(11):1447-53. doi: 10.1001/archneurol.2011.245.
84. Long JM, Lee GD, Kelley-Bell B, Spangler EL, Perez EJ, Longo DL, et al. Preserved learning and memory following 5-fluorouracil and cyclophosphamide treatment in rats. *Pharmacol Biochem Behav*. 2011 Nov;100(1):205-11. doi: 10.1016/j.pbb.2011.08.012.
85. 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 Oct;19(10):1647-56. doi: 10.1007/s00520-010-0997-4.
86. Wigmore PM, Mustafa S, El-Beltagy M, Lyons L, Umka J, Bennett G. Effects of 5-FU. *Adv Exp Med Biol*. 2010;678:157-64.
87. de Ruiter MB, Reneman L, Boogerd W, Veltman DJ, van Dam FS, Nederveen AJ, et al. Cerebral hyporesponsiveness and cognitive impairment 10 years after chemotherapy for breast cancer. *Hum Brain Mapp*. 2011 Aug;32(8):1206-19. doi: 10.1002/hbm.21102.
88. Wefel JS, Saleeba AK, Buzdar AU, Meyers CA. Acute and late onset cognitive dysfunction associated with chemotherapy in women with breast cancer. *Cancer*. 2010 Jul 15;116(14):3348-56. doi: 10.1002/cncr.25098.
89. Calvio L, Peugeot M, Bruns GL, Todd BL, Feuerstein M. Measures of cognitive function and work in occupationally active breast cancer survivors. *J Occup Environ Med*. 2010 Feb;52(2):219-27. doi: 10.1097/JOM.0b013e3181d0bef7.
90. Stilley CS, Bender CM, Dunbar-Jacob J, Sereika S, Ryan CM. The impact of cognitive function on medication management: three studies. *Health Psychol*. 2010 Jan;29(1):50-5. doi: 10.1037/a0016940.

91. Hermelink K, Henschel V, Untch M, Bauerfeind I, Lux MP, Munzel K. Short-term effects of treatment-induced hormonal changes on cognitive function in breast cancer patients: results of a multicenter, prospective, longitudinal study. *Cancer*. 2008 Nov 1;113(9):2431-9. doi: 10.1002/cncr.23853.
92. Jansen CE, Dodd MJ, Miaskowski CA, Dowling GA, Kramer J. Preliminary results of a longitudinal study of changes in cognitive function in breast cancer patients undergoing chemotherapy with doxorubicin and cyclophosphamide. *Psychooncology*. 2008 Dec;17(12):1189-95. doi: 10.1002/pon.1342.
93. O'Shaughnessy JA, Vukelja SJ, Holmes FA, Savin M, Jones M, Royall D, et al. Feasibility of quantifying the effects of epoetin alfa therapy on cognitive function in women with breast cancer undergoing adjuvant or neoadjuvant chemotherapy. *Clin Breast Cancer*. 2005 Feb;5(6):439-46.
94. Meyers CA, Albitar M, Estey E. Cognitive impairment, fatigue, and cytokine levels in patients with acute myelogenous leukemia or myelodysplastic syndrome. *Cancer*. 2005 Aug 15;104(4):788-93.
95. Barrera M, Atenafu EG, Schulte F, Bartels U, Sung L, Janzen L, et al. Determinants of social competence in pediatric brain tumor survivors who participated in an intervention study. *Support Care Cancer*. 2017 Sep;25(9):2891-2898. doi: 10.1007/s00520-017-3708-6.
96. Barrera M, Atenafu EG, Schulte F, Bartels U, Sung L, Janzen L, et al. Determinants of quality of life outcomes for survivors of pediatric brain tumors. *Pediatr Blood Cancer*. 2017 Sep;64(9). doi: 10.1002/pbc.26481.
97. Hocking MC, Hobbie WL, Deatrick JA, Hardie TL, Barakat LP. Family Functioning Mediates the Association Between Neurocognitive Functioning and Health-Related Quality of Life in Young Adult Survivors of Childhood Brain Tumors. *J Adolesc Young Adult Oncol*. 2015 Mar;4(1):18-25. doi: 10.1089/jayao.2014.0022.
98. Dwan TM, Ownsworth T, Chambers S, Walker DG, Shum DH. Neuropsychological assessment of individuals with brain tumor: comparison of approaches used in the classification of impairment. *Front Oncol*. 2015 Mar 11;5:56. doi: 10.3389/fonc.2015.00056.
99. Attia A, Rapp SR, Case LD, D'Agostino R, Lesser G, Naughton M, et al. Phase II study of Ginkgo biloba in irradiated brain tumor patients: effect on cognitive function, quality of life, and mood. *J Neurooncol*. 2012 Sep;109(2):357-63. doi: 10.1007/s11060-012-0901-9.

100. Tønning Olsson I, Perrin S, Lundgren J, Hjorth L, Johanson A. Long-term cognitive sequelae after pediatric brain tumor related to medical risk factors, age, and sex. *Pediatr Neurol*. 2014 Oct;51(4):515-21. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2014.06.011.
101. Castellino SM, Tooze JA, Flowers L, Hill DF, McMullen KP, Shaw EG, et al. Toxicity and efficacy of the acetylcholinesterase (AChE) inhibitor donepezil in childhood brain tumor survivors: a pilot study. *Pediatr Blood Cancer*. 2012 Sep;59(3):540-7. doi: 10.1002/pbc.24078.
102. Li XJ, Dai ZY, Zhu BY, Zhen JP, Yang WF, Li DQ. Effects of sertraline on executive function and quality of life in patients with advanced cancer. *Med Sci Monit*. 2014 Jul 22;20:1267-73. doi: 10.12659/MSM.890575.
103. 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 Jul;22(7):1815-23. doi: 10.1007/s00520-014-2147-x.
104. Brem S, Meyers CA, Palmer G, Booth-Jones M, Jain S, Ewend MG. Preservation of neurocognitive function and local control of 1 to 3 brain metastases treated with surgery and carmustine wafers. *Cancer*. 2013 Nov 1;119(21):3830-8. doi: 10.1002/cncr.28307.
105. Li J, Bentzen SM, Renschler M, Mehta MP. Regression after whole-brain radiation therapy for brain metastases correlates with survival and improved neurocognitive function. *J Clin Oncol*. 2007 Apr 1;25(10):1260-6.
106. Meyers CA, Smith JA, Bezjak A, Mehta MP, Liebmann J, Illidge T, et al. Neurocognitive function and progression in patients with brain metastases treated with whole-brain radiation and motexafin gadolinium: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol*. 2004 Jan 1;22(1):157-65.
107. Zer A, Pond GR, Razak ARA, Tirona K, Gan HK, Chen EX, et al. Association of Neurocognitive Deficits With Radiotherapy or Chemoradiotherapy for Patients With Head and Neck Cancer. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2017 Nov 22. doi: 10.1001/jamaoto.2017.2235.
108. Williams AM, Lindholm J, Siddiqui F, Ghanem TA, Chang SS. Clinical Assessment of Cognitive Function in Patients with Head and Neck Cancer: Prevalence and Correlates. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2017 Nov;157(5):808-815. doi: 10.1177/0194599817709235.

109. Bond SM, Dietrich MS, Murphy BA. Neurocognitive function in head and neck cancer patients prior to treatment. *Support Care Cancer*. 2012 Jan;20(1):149-57. doi: 10.1007/s00520-010-1081-9.
110. Dhillon HM, Tannock IF, Pond GR, Renton C, Rourke SB, Vardy JL. Perceived cognitive impairment in people with colorectal cancer who do and do not receive chemotherapy. *J Cancer Surviv*. 2017 Oct 27. doi: 10.1007/s11764-017-0656-6.
111. Ehrhardt MJ, Mulrooney DA, Li C, Baassiri MJ, Bjornard K, Sandlund JT, et al. Neurocognitive, psychosocial, and quality-of-life outcomes in adult survivors of childhood non-Hodgkin lymphoma. *Cancer*. 2018 Jan 15;124(2):417-425. doi: 10.1002/cncr.31019.
112. Ehrhardt MJ, Sandlund JT, Zhang N, Liu W, Ness KK, Bhakta N, et al. Late outcomes of adult survivors of childhood non-Hodgkin lymphoma: A report from the St. Jude Lifetime Cohort Study. *Pediatr Blood Cancer*. 2017 Jun;64(6). doi: 10.1002/pbc.26338.
113. Yang J, Guo J, Jiang X. Executive function in cancer patients with posttraumatic stress disorder. *Int J Psychiatry Med*. 2017 Mar;52(2):137-146. doi: 10.1177/0091217417720898.
114. Studaway A, Ojha RP, Brinkman TM, Zhang N, Baassiri M, Banerjee P, et al. Chronic hepatitis C virus infection and neurocognitive function in adult survivors of childhood cancer. *Cancer*. 2017 Nov 15;123(22):4498-4505. doi: 10.1002/cncr.30913.
115. Kimberg CI, Klosky JL, Zhang N, Brinkman TM, Ness KK, Srivastava DK, et al. Predictors of health care utilization in adult survivors of childhood cancer exposed to central nervous system-directed therapy. *Cancer*. 2015 Mar 1;121(5):774-82. doi: 10.1002/cncr.29121.
116. Hollen PJ, Tyc VL, Shannon SV, Donnangelo SF, Hobbie WL, Hudson MM, et al. Factors related to decision making and substance use in adolescent survivors of childhood cancer: a presenting clinical profile. *J Cancer Surviv*. 2013 Sep;7(3):500-10. doi: 10.1007/s11764-013-0287-5.
117. Brinkman TM, Reddick WE, Luxton J, Glass JO, Sabin ND, Srivastava DK, et al. Cerebral white matter integrity and executive function in adult survivors of childhood medulloblastoma. *Neuro Oncol*. 2012 Sep;14 Suppl 4:iv25-36. doi: 10.1093/neuonc/nos214.

118. Kesler SR, Lacayo NJ, Jo B. A pilot study of an online cognitive rehabilitation program for executive function skills in children with cancer-related brain injury. *Brain Inj.* 2011;25(1):101-12. doi: 10.3109/02699052.2010.536194.
119. Ness KK, Gurney JG, Zeltzer LK, Leisenring W, Mulrooney DA, Nathan PC, et al. The impact of limitations in physical, executive, and emotional function on health-related quality of life among adult survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Arch Phys Med Rehabil.* 2008 Jan;89(1):128-36. doi: 10.1016/j.apmr.2007.08.123.
120. Smith AE, Slivicki RA, Hohmann AG, Crystal JD. The chemotherapeutic agent paclitaxel selectively impairs learning while sparing source memory and spatial memory. *Behav Brain Res.* 2017 Mar 1;320:48-57. doi: 10.1016/j.bbr.2016.11.042.
121. Kim HG, Shin NY, Bak Y, Kim KR, Jung YC, Han K, et al. Altered intrinsic brain activity after chemotherapy in patients with gastric cancer: A preliminary study. *Eur Radiol.* 2017 Jul;27(7):2679-2688. doi: 10.1007/s00330-016-4578-x.
122. Azofra AS, Kidambi TD, Jeremy RJ, Conrad P, Blanco A, Myers M, et al. Differences in neuropsychological and behavioral parameters and brain structure in patients with familial adenomatous polyposis: a sibling-paired study. *Hered Cancer Clin Pract.* 2016 Oct 10;14:20. doi: 10.1186/s13053-016-0060-7.
123. Yoo HJ, Kim H, Park HJ, Kim DS, Ra YS, Shin HY. Neurocognitive Function and Health-Related Quality of Life in Pediatric Korean Survivors of Medulloblastoma. *J Korean Med Sci.* 2016 Nov;31(11):1726-1734. doi: 10.3346/jkms.2016.31.11.1726.
124. Noll KR, Bradshaw ME, Weinberg JS, Wefel JS. Relationships between neurocognitive functioning, mood, and quality of life in patients with temporal lobe glioma. *Psychooncology.* 2017 May;26(5):617-624. doi: 10.1002/pon.4046.
125. Liu Y, Zhou R, Sulman EP, Scheurer ME, Boehling N, Armstrong GN, et al. Genetic Modulation of Neurocognitive Function in Glioma Patients. *Clin Cancer Res.* 2015 Jul 15;21(14):3340-6. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-0168.
126. 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 Jan 1;117(1):190-6. doi: 10.1002/ncr.25298.
127. Calvio L, Feuerstein M, Hansen J, Luff GM. Cognitive limitations in occupationally active malignant brain tumour survivors. *Occup Med (Lond).* 2009 Sep;59(6):406-12. doi: 10.1093/occmed/kqp094.

128. Grosshans DR, Meyers CA, Allen PK, Davenport SD, Komaki R. Neurocognitive function in patients with small cell lung cancer: effect of prophylactic cranial irradiation. *Cancer*. 2008 Feb 1;112(3):589-95.
129. Komaki R, Meyers CA, Shin DM, Garden AS, Byrne K, Nickens JA, et al. Evaluation of cognitive function in patients with limited small cell lung cancer prior to and shortly following prophylactic cranial irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995 Aug 30;33(1):179-82.



7.- ANEXOS.

7.1.- Diagrama.

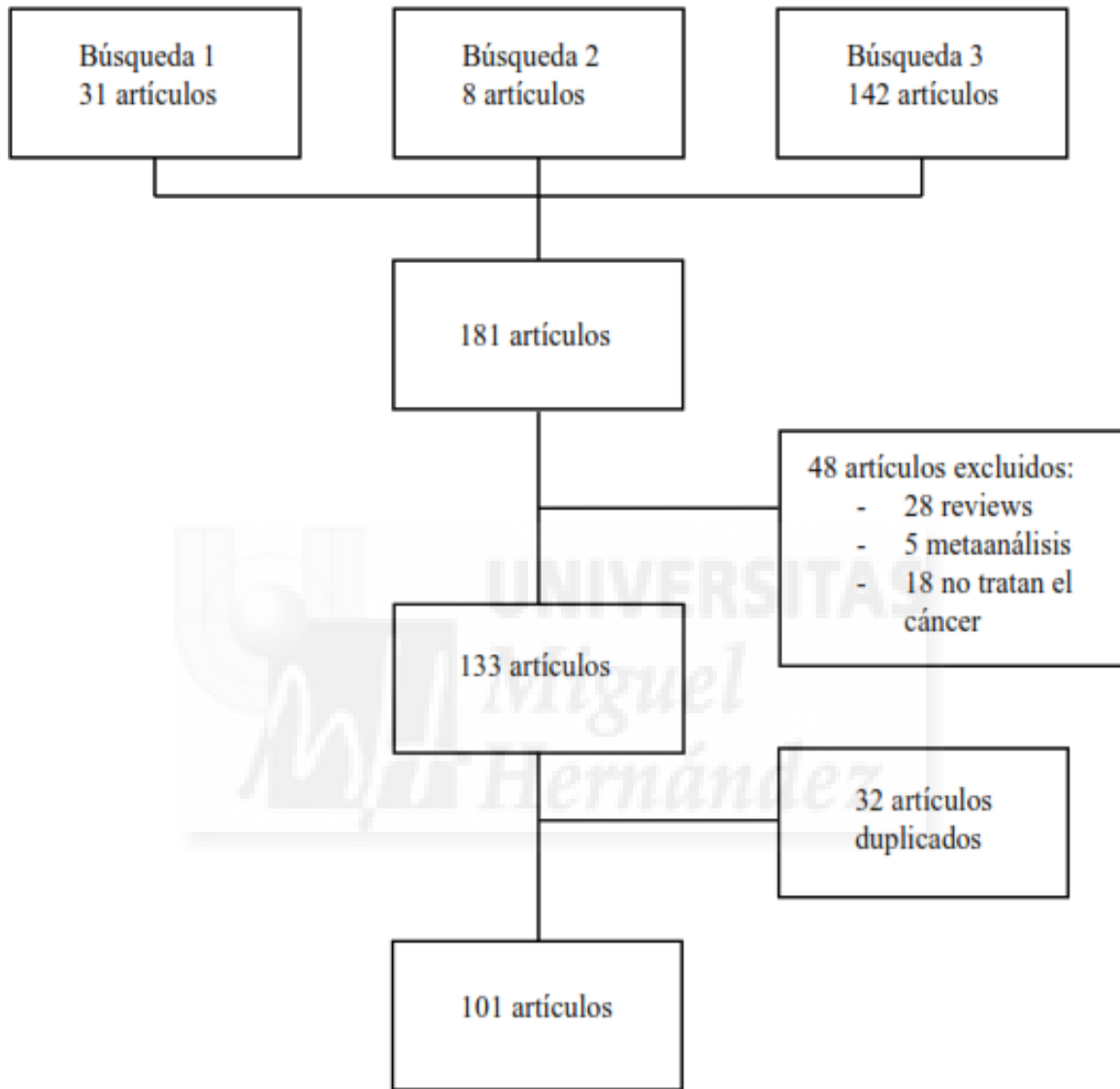


Figura 1. Diagrama de flujo de la búsqueda bibliográfica.

7.2.- Tablas.

Tabla 1. Artículos revisados.

N.º ARTÍCULOS según tipo cáncer	GÉNERO	POBLACIÓN	RESULTADOS
4 Cáncer de próstata	Hombres	Adulta	La radioterapia de haz externo, la terapia de privación de andrógenos o los agonistas de la hormona luteinizante están relacionados con el aumento de la fatiga y con un deterioro significativo del funcionamiento cognitivo.
8 Leucemia linfoblástica aguda infantil	Mixto	Infantil	Después del tratamiento de cáncer, los supervivientes, presentan déficits cognitivos.
53 Cáncer de mama	Mixto	Adulta / Anciana	La quimioterapia, el tamoxifeno y la cirugía tienen efectos significativos sobre las funciones ejecutivas.
1 Leucemia mieloide aguda y síndrome mielodisplásico	Mixto	Adulta	Experimentan deterioro cognitivo y fatiga antes del inicio de su tratamiento.
3 Tumor cerebral infantil	Mixto	Adulta / Infantil	Sufren secuelas neurocognitivas significativas que afectan a su calidad de vida.
2 Tumor cerebral	Mixto	Adulta	El tratamiento con Ginkgo biloba mejora la calidad de vida y la función cognitiva.
2 Tumor cerebral pediátrico	Mixto	Infantil	La radioterapia es un factor de riesgo para las secuelas cognitivas.
1 Sertralina antidepresiva en cáncer avanzado	Mixto	Adulta	La sertralina antidepresiva puede mejorar la función ejecutiva y la calidad de vida.
1 Cáncer de colon	Mixto	Adulta	La quimioterapia puede tener un efecto negativo en la memoria verbal.
3 Metástasis	Mixto	Adulta	La metástasis es una causa importante de sufrimiento.

3 Cáncer de cabeza y cuello	Mixto	Adulta	Existen asociaciones importantes entre el deterioro cognitivo y las variables de cumplimiento psicosocial, calidad de vida y tratamiento.
1 Cáncer colorrectal	Mixto	Adulta	Sin resultados significativos.
2 Linfoma no Hodgkin	Mixto	Infantil	Experimentan una función neurocognitiva deteriorada.
1 Cáncer con trastorno de estrés postraumático	Mixto	Adulta	Exhiben un deterioro más severo en la función ejecutiva.
6 Cáncer infantil	Mixto	Adulta	Los ejercicios cognitivos pueden ser efectivos para mejorar las habilidades ejecutivas y de memoria.
1 Cáncer sistémico	-	-	Deficiencias cognitivas inducidas por la quimioterapia.
1 Cáncer gástrico	Mixto	Adulta	La quimioterapia altera el patrón de actividad cerebral.
1 Cáncer de colon hereditario autosómico dominante	Mixta	Adulta	Tienen más problemas emocionales y de comportamiento.
1 Meduloblastoma infantil	Mixta	Adulta	Existen cambios neurocognitivos significativos.
2 Glioma	Mixta	Adulta / Anciana	Los síntomas depresivos están estrechamente relacionados con la mayoría de los aspectos de la calidad de vida, pero no con el funcionamiento ejecutivo.
1 Tumores células germinales no seminomatosos de testículos	Hombre	Adulta	La prevalencia de deterioro cognitivo en hombres con este tumor es alta.
1 Tumores cerebrales malignos ocupacionalmente activos	Mixta	Adulta	Reportan niveles más altos de limitaciones cognitivas.
2 Cáncer de pulmón	Mixta	Adulta	Una parte sustancial de los pacientes presentaba deterioro del funcionamiento cerebral.