



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS
MÉDICAS ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD
EPIDEMIOLOGÍA CLÍNICA

EFFECTO DE LA QUIMIOTERAPIA CON PACLITAXEL Y
CISPLATINO SOBRE EL DESARROLLO DE DISGEUSIA Y SU
ASOCIACIÓN CON EL ESTADO NUTRICIO Y CALIDAD DE VIDA EN
PACIENTES CON CÁNCER DE PULMÓN AVANZADO

T E S I S
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE: MAESTRÍA EN CIENCIAS
DE LA SALUD

PRESENTA:

JENNY GEORGINA TURCOTT CHAPARRO

DRA. KARLA PAOLA SÁNCHEZ LARA
COORDINADORA DE NUTRICIÓN
CENTRO ONCOLÓGICO
MÉDICA SUR

MÉXICO, D. F. FEBRERO 2013



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Índice

1. Resumen	3
2. Antecedentes	4
2.1 Cáncer de pulmón.....	4
2.2 Tratamiento en cáncer de pulmón.....	5
2.3 Estado Nutricio en cáncer de pulmón.....	5
2.3.1 Evaluación de anorexia en cáncer.....	6
2.3.2 Evaluación del estado nutricio.....	6
2.4 Disgeusia.....	10
2.4.1 Disgeusia y quimioterapia.....	11
2.4.2 Evaluación de la disgeusia.....	12
2.4.3 Evidencia reportada.....	12
2.4.4 Disgeusia y calidad de vida.....	19
3. Planteamiento del problema	20
4. Pregunta	20
5. Justificación	21
6. Objetivo General	21
6.1 Objetivos específicos.....	22
7. Hipótesis	22
8. Metodología	23
8.1 Diseño del estudio.....	23
8.2 Lugar y tiempo.....	23
8.3 Criterios de selección.....	23
8.3.1 Criterios de inclusión.....	23
8.3.2 Criterios de exclusión.....	23
8.4 Tamaño de la muestra.....	24
8.5 Muestreo.....	25
8.6 Definición de variables.....	25
→ Disgeusia.....	26
8.7 Procedimiento.....	30
8.7.1 Medición basal (t0) y después de dos ciclos de quimioterapia (t1).....	30
8.7.2 Recursos materiales.....	
8.7.3 Medición de disgeusia.....	31
	31
8.8 Análisis estadístico.....	32

9. Consideraciones éticas.....	32
9.1 Juicio del balance riesgo beneficio.....	33
10. Resultados.....	34
10.1 Umami.....	41
10.1.1 Umbral de percepción umami (UPU): hipergeusia / hipogeusia.....	41
10.1.2 Umbral de reconocimiento umami (URU): hipergeusia / hipogeusia.....	42
10.2 Dulce.....	43
10.2.1 Umbral de percepción dulce (UPD): hipergeusia / hipogeusia.....	43
10.3 Amargo.....	44
10.3.1 Umbral de percepción amargo (UPA): hipergeusia / hipogeusia.....	44
11. Discusión.....	45
12. Conclusión.....	46
13. Bibliografía.....	50
14. Cronograma.....	54
15. Anexos.....	55
16. Apéndice.....	74
16.1 Umami.....	74
16.1.1 \leq UPU vs $>$ UPU.....	74
16.1.2 \geq UPU vs $<$ UPU.....	79
16.1.3 \leq URU vs $>$ URU.....	84
16.1.4 \geq URU vs $<$ URU.....	89
16.2 Dulce.....	94
16.2.1 \leq UPD vs $>$ UPD.....	94
16.2.2 \geq UPD vs $<$ UPD.....	99
16.3 Amargo.....	104
16.3.1 \leq UPA vs $>$ UPA.....	104
16.3.2 \geq UPA vs $<$ UPA.....	109

1. Resumen de tesis

Introducción: La combinación de la quimioterapia paclitaxel y cisplatino, usada como primera línea en pacientes cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) puede afectar la agudeza del gusto. Dicha alteración, llamada disgeusia, puede afectar el consumo de alimentos, el estado nutricional y la calidad de vida. **Objetivo:** El objetivo de este estudio fue determinar el efecto de la combinación de Paclitaxel/Cisplatino en la agudeza del gusto y como afecta este el estado nutricional y calidad de vida en pacientes con CPCNP.

Metodología: La evaluación del gusto fue llevada a cabo por una técnica de enjuague con 5ml a diferentes concentraciones para identificar los umbrales de percepción (UP) y de reconocimiento (UR) del gusto umami, dulce y amargo, en cuarenta pacientes recién diagnosticados vírgenes a tratamiento y después de completar 2 ciclos de quimioterapia con Paclitaxel ($175\text{mg}/\text{m}^2$) y Cisplatino ($80\text{ mg}/\text{m}^2$), quienes aceptaron participar en el estudio. Al mismo tiempo, también se llevo a cabo la medición subjetiva de disgeusia por un cuestionario, parámetros del estado nutricio [bioquímicos, antropométricos, clínicos, dietéticos, anorexia, Evaluación Global Subjetiva- generada por el paciente (EGS-GP)] y calidad de vida.

Resultados: Después de la quimioterapia, los pacientes mostraron una mediana menor (mas sensibilidad) de UP y UR del umami ($P=0.017$, $P=0.028$, respectivamente) y de igual manera para el UR del amargo ($P=0.035$). El incremento de la sensibilidad del gusto fue asociada con neuropatía clínica y con el incremento de efectos desfavorables del estado nutricio y calidad de vida. Pacientes con mayor sensibilidad al UR del umami, como cualquier sabor, muestra una disminución en el estado global de calidad de vida ($P=0.016$), mayor frecuencia de estreñimiento ($P=0.044$), disgeusia reportada por cuestionario ($P=0.028$), ageusia ($P=0.047$) y una tendencia a anorexia ($P=0.091$) como con los de mayor sensibilidad al UP al amargo. En el caso del dulce, se encontraron diferencias limítrofes cuando se comparó las variaciones pre-post quimioterapia entre las diluciones de sacarosa $\leq 9.5\text{ }\mu\text{mol}/\text{ml}$ contra $> 9.5\text{ }\mu\text{mol}/\text{ml}$ para el UP ($P=0.092$). Encontrando que aquellos con mayor (hipergeusia) o igual (permanencia) de la agudeza del gusto tienen menor consumo de proteínas ($P=0.015$), proteínas de origen animal ($P=0.010$), grasas ($P=0.004$) y hierro ($P=0.047$). Se encontraron condiciones favorables del estado nutricio y calidad de vida para aquellos con disminución en la sensibilidad.

Conclusión: Se debe tener un cuidado especial al incrementar la agudeza del gusto, condicionando a efectos desfavorables en el estado nutricio y calidad de vida, más que en aquellos con disminución en la sensibilidad.

2. Antecedentes.

2.1 Cáncer de pulmón

El cáncer de Pulmón (CP) representa el diagnóstico que más eventos de muertes por cáncer causa en México y a nivel mundial, ¹ reportándose en México una mortalidad de 22.8% (8,807 casos por año) ambos sexos de acuerdo al GLOBOCAN 2008, publicado por la Agencia Internacional para la Investigación en Cáncer (Cuadro I).²

Cuadro I. Incidencia, mortalidad y prevalencia de cáncer de pulmón en México y a nivel mundial.

A nivel mundial		
Sexo	Incidencia n (%)	Mortalidad n (%)
Hombres	1,092,056 (16.5%)	948,993 (22.5%)
Mujeres	515,999 (8.5%)	427,586 (12.8%)
En México		
Hombres	6297 (10.2%)	6,009 (15.7%)
Mujeres	2851(4.3%)	2798 (7.1%)

n= número de casos por año, % de casos entre todos los cánceres.

De acuerdo al Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI) de 1998 al 2004 se registraron 397, 400 muertes por tumores malignos de los cuales, 45, 578 (11.5%) corresponde a cáncer de Pulmón, observándose las mayores tasas de mortalidad en el norte de México para ambos sexos, y en los estados del centro en mujeres.¹

A pesar de que el tabaquismo se considera el principal factor de riesgo para cáncer de pulmón³ en cerca de un 85% de los pacientes en Estados Unidos y en Europa, en México se le atribuye solo al 66% de los casos. Algunos otros factores ambientales descritos que contribuyen a la carcinogénesis del pulmón son la exposición al asbesto, la contaminación atmosférica de partículas finas, el radón, compuestos de arsénico, cadmio, cromo, radiación ionizante y la exposición crónica de más de 50 años al humo de leña.⁴

El cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) se presenta en el 80% de los casos y se divide en 4 estadios determinados por el sistema de clasificación TNM (por sus siglas en

inglés), en base al tumor, nódulos linfáticos y metástasis, los cuales dirigen el tratamiento que será empleado.⁵

2.2 Tratamiento en Cáncer de Pulmón

El cáncer de pulmón se diagnostica generalmente cuando la enfermedad se encuentra en una etapa avanzada (estadio III y IV) y los síntomas han aparecido.⁶ Los síntomas pueden incluir, tos persistente, hemoptisis, falta de aliento, respiración sibilante, ronquidos, neumonía o bronquitis recurrente, debilidad y anorexia. Mientras que la cirugía es la principal opción curativa en etapas tempranas (estadio I y II), menos del 20% de pacientes tienen enfermedad resecable⁵ y específicamente en el INCan (Instituto Nacional de Cancerología de México) menos del 2%⁴. Es por esto que la quimioterapia basada en un platino (cisplatino ó carboplatino) con un agente de tercera generación como es el paclitaxel se considera como el tratamiento estándar de primera línea en CPCNP localmente avanzado o metastásico en enfermedad no resecable (estadio III y IV), logrando una mediana de tiempo a la progresión de entre 4 o 5 meses y una supervivencia de 8 a 11 meses, mejorado significativamente la calidad de vida en estos pacientes.^{7,8}

2.3 Estado nutricional en cáncer de pulmón.

La desnutrición es una manifestación frecuente en pacientes con Cáncer de Pulmón avanzado y es la mayor contribución a la morbilidad y mortalidad.⁹ Se ha reportado un OR de desnutrición de 2.34 (IC 95% 1.76–3.12, $p < 0.0001$) en este tipo de cáncer con estadio III y IV contrastándolo con estadios I y II.¹⁰ Así como una prevalencia de un 60 hasta un 79% en etapas avanzadas.^{9,10} Así mismo, está vinculada con mayor toxicidad; un previo estudio en el INCan en 100 pacientes con CPCNP estadio III y IV reportó que al momento del diagnóstico 51% de los pacientes se encontraban desnutridos en base a la evaluación global subjetiva (EGS) y 50% tenían valores de albúmina menor a 3 g/dL. Después de recibir tratamiento con paclitaxel (175 mg/m²) y cisplatino (80 mg/m²) por 2 ciclos, los pacientes desnutridos y con hipoalbuminemia desarrollaron mayor toxicidad inducida por la quimioterapia comparados con aquellos sin desnutrición (31 vs 22; $p=0.02$) y con albúmina normal (62 vs 43, $p=0.002$).¹¹ Además se ha estimado que la desnutrición es en más del 20% la causa de muerte en los pacientes oncológicos.¹²

La etiología de la desnutrición en CP es multifactorial; contribuye la anorexia, resultado de la inflamación dirigida por resistencia del hipotálamo para responder adecuadamente a orexigénicos (estimulantes del apetito) y a anorexigénicos (estimulantes de la saciedad), considerada la causa más común de la reducción de la ingesta de consumo de alimentos,^{13,14} presente en un 5 a 25% al momento del diagnóstico.¹⁵ También se debe a la alteración del metabolismo junto con caquexia (síndrome multifactorial que se caracteriza por la pérdida grave de peso corporal, grasa, músculo y por el aumento en el catabolismo proteico¹⁶, el cual está presente en más de un 50% de los casos en etapas avanzadas.¹⁷ Y además a los efectos tóxicos generados por los tratamientos antineoplásicos, como es el caso de niveles hematológicos alterados, náusea, vómito, mucositis, anorexia, disgeusia, entre otros.¹⁸

2.3.1 Evaluación de Anorexia en Cáncer.

Se entiende por Anorexia en cáncer como la falta de apetito. Con frecuencia, la relevancia clínica del síndrome anorexia-caquexia es subestimada y se inicia tratamientos en etapas avanzadas de la enfermedad a pesar de contar con herramientas prácticas para su temprana detección. Una de ellas es la escala visual análoga, reducción del consumo de nutrientes <70% de las necesidades estimadas¹⁶ o mejor aún, cuestionarios específicos como es el FAACT (por sus siglas en inglés: the Functional Assessment of Anorexia/Cachexia Therapy), el cual es un instrumento validado que proporciona una evaluación tanto cualitativa como cuantitativa. El cuestionario está dividido en 39 ítems, de los cuales 12 (AC/S-12) están relacionados con la nutrición. En particular, la sección AC/S-12 del cuestionario FAACT en la evaluación de anorexia relaciona síntomas y diferencias en la severidad, asignando un valor de 0 a 4 para cada ítem. Por lo que el grupo de interés especial (SIG por sus sigla en inglés) en el síndrome anorexia-caquexia creado dentro de la ESPEN (The European Society for Clinical Nutrition and Metabolism), con el fin de unificar y clarificar criterios en los aspectos clínicos del síndrome propone en el consenso del 2010 que un conteo de ≤ 24 en los 12 ítems pueda ser suficiente para establecer un diagnóstico de anorexia (Ver Anexo 1)¹⁶

2.3.2 Evaluación del estado de nutrición.

La evaluación del estado nutricional en pacientes oncológicos con cáncer de pulmón se puede obtener a partir de parámetros dietéticos, bioquímicos, clínicos y antropométricos.^{19,20} Siendo los parámetros antropométricos los más utilizados, entre los principales continúan siendo el peso y la estatura, por ser medidas precisas, rápidas y reproducibles,²¹ así como, el índice de masa corporal ($IMC = \text{Peso (kg)}/\text{Estatura}^2 \text{ (m)}$)²² y el historial de peso (actual, habitual, ideal).

Una pérdida de peso superior al 10% de forma involuntaria en un período de tiempo inferior a 6 meses es un criterio de desnutrición. Se ha definido la desnutrición severa en la literatura por la pérdida de peso >2% por semana, del 5% al mes, 7.5% por tres meses y 10% en seis.^{23,24}

En el caso de la presencia de edemas, ascitis o un gran crecimiento tumoral limitan la utilidad del peso como parámetro de valoración nutricional y pueden enmascarar situaciones de depleción de grasa y masa muscular.²⁵ En pacientes oncológicos además del IMC es importante la valoración de la composición corporal, el cual tiene como objeto identificar sujetos con riesgos a la salud asociados a niveles altos o bajos de grasa corporal y monitorizar los cambios en la composición corporal asociados a cambios de peso²⁶.

El método de impedancia bioeléctrica (BIA por sus siglas en inglés) es un método de medición de la composición corporal a través de la conductividad eléctrica tisular, se ha utilizado debido a su precisión, facilidad de aplicación, rapidez, seguridad y se ha reportado que posee una buena reproducibilidad. El uso de la BIA ha sido validado para la evaluación de la composición corporal en una variedad de condiciones, incluyendo el cáncer. La técnica de la medición de la impedancia está compuesta por dos elementos: La resistencia (R) y la reactancia a través de una o más frecuencias eléctricas. La Resistencia (R) es la oposición al flujo de una corriente eléctrica, relacionado sobre todo con la cantidad de agua presente en los tejidos²⁶

La reactancia (Xc) es el efecto resistente producido por las membranas celulares en los tejidos. La reactancia hace que la corriente se quede atrás del voltaje que crea un cambio de fase, el cual es cuantificado geométricamente como la transformación angular de la proporción de reactancia a la resistencia, o mejor llamado ángulo de fase. El ángulo de fase refleja las contribuciones relativas de líquido (resistencia) y las membranas celulares (reactancia) del cuerpo humano. Por definición el ángulo de fase está asociado positivamente con la reactancia y negativamente con la resistencia. Un ángulo de fase bajo sugieren la muerte celular o disminución de la integridad celular, mientras que un ángulo de fase alto sugieren grandes cantidades de las membranas celulares intactas.²⁶

El Ángulo de fase ha sido encontrado como un marcador pronóstico en varias condiciones clínicas como en la infección del virus de inmunodeficiencia humana, cirrosis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, en hemodiálisis, sepsis y cáncer pulmonar.²⁶ Digant Gupta²⁶ y cols, estudiaron el impacto pronóstico del ángulo de fase derivado del análisis de impedancia bioeléctrica en pacientes con CPCNP en estadio IIIB y IV, encontrando que los pacientes con un ángulo de fase ≤ 5.3 tuvieron una media de supervivencia de 7.6 meses (IC 95%: 4.7 – 9.5; n=81), mientras que aquellos con > 5.3 tuvieron 12.4 meses (IC 95%: 10.5 – 18.7; n =84);

p=0.02. Este impacto en la supervivencia se refuerza en un reciente estudio en el INCan con punto de corte de 5.8^o ²⁷, demostrando ser un fuerte predictor de la supervivencia en la práctica clínica.

Dentro de los parámetros bioquímicos el más utilizado en la evaluación nutricional inicial es la albumina, también utilizado en la valoración de desnutrición crónica por su alto valor predictivo de complicaciones asociadas a la desnutrición, las cifras inferiores a 2.5 g/dL sugieren un elevado riesgo de complicaciones.¹¹ Tanto la desnutrición como la hipoalbuminemia son muy comunes en pacientes con cáncer de pulmón.²⁸ En los pacientes con esta patología, los niveles en suero de albumina reflejan la pérdida de tejido magro, sin embargo, se ha de tener en cuenta que también corresponde a circunstancias médicas no relacionadas con la nutrición como el estrés, la respuesta inflamatoria sistémica y la toxicidad después de recibir un tratamiento con quimioterapia, ya que la albúmina es su principal transportador.

Dentro de los parámetros dietéticos se incluyen los cambios recientes en la alimentación del paciente (en tiempos de comida, diversidad y calidad de nutrimentos). Para acceder al consumo habitual de alimentos se cuenta con el Sistema de Evaluación de Hábitos Nutricionales y Consumo de Nutrimentos (SNUT), cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos y software desarrollado por el Instituto Nacional de Salud Pública en el 2003, diseñado para evaluar la exposición a largo plazo de diferentes nutrimentos para el estudio de su rol potencial como factor de riesgo de enfermedades crónicas. La frecuencia de alimentos se utiliza por que la variedad en el consumo de alimentos está determinada por la frecuencia de consumo más que por el tamaño de las porciones, como lo describiría un recordatorio de 24hr. El SNUT cuenta con validación en mujeres de bajos y medianos recursos con un promedio de 7 años de escolaridad y representa estimaciones del consumo de un 52% de los nutrimentos evaluados, incluyendo hidratos de carbono, proteínas de origen animal, grasa animal, grasas saturadas, grasa monoinsaturadas, fibra, carotenoides, vitamina C, calcio, hierro, magnesio, potasio y fósforo.²⁹

Así mismo, una manera práctica y rápida de valorar a los pacientes desde un inicio y en su seguimiento es la Evaluación Global Subjetiva – Generada por el Paciente (EGS-GP), instrumento de evaluación nutricional adecuado para pacientes oncológicos, basado en la historia médica (cambios en el peso, cambios en el consumo de alimentos, síntomas gastrointestinales y cambios en la capacidad funcional) y en examen físico (pérdida de grasa subcutánea, pérdida de músculo, edema, etc.).^{30,31}

Se ha utilizado en pacientes oncológicos debido a que es una manera fácil, económica y rápida de identificar a los pacientes desnutridos o en riesgo de estarlo por la misma enfermedad o por los tratamientos utilizados.²⁴ Ha sido aceptada y recomendada como el estándar de evaluación nutricional por diversas sociedades de oncología y nutrición, como la Asociación Americana de Diabetes en su documento La Guía Clínica para la Nutrición Oncológica y por la SENBA (Sociedad Española de Nutrición Básica y Aplicada) en el documento Intervención Nutricional en el Paciente Oncológico Adulto.^{32,33} Todos los datos obtenidos son comparados con una tabla de valoración global clasificando al paciente en uno de los tres tipos de situación nutricional: (A) buen estado nutricional, (B) riesgo de denutrición o desnutrición leve o moderada y (c) desnutrición grave.³¹

La desnutrición implica un efecto pronóstico, presentando una menor respuesta del paciente a la quimioterapia, a la radioterapia, al tratamiento quirúrgico, causando mayores efectos tóxicos^{15,17,32} impactando en la suspensión del tratamiento; por lo tanto, se ha considerado como un predictor independiente de una sobrevida más corta³⁴ (EGS B Y C) en comparación con bien nutridos (EGS A); [HR 2.7, 95%CI 1.3-5.5, p= 0.005].²⁷

Entre los parámetros clínicos que pueden comprometer el consumo de alimentos y que son explorados por la EGS-GP se encuentran: anorexia (falta de apetito), náusea, vómitos, diarrea, constipación, mucositis, boca seca, disgeusia, dolor, entre otros;³² siendo los más frecuentes reportados por pacientes con cáncer avanzado no resecable, recién diagnosticado (FIG I), la saciedad temprana y la disgeusia (61% y 46% respectivamente). Mientras que la saciedad temprana es difícilmente modificable, la disgeusia representa un campo de acción para estudiarla y seleccionar medidas en su manejo.³²

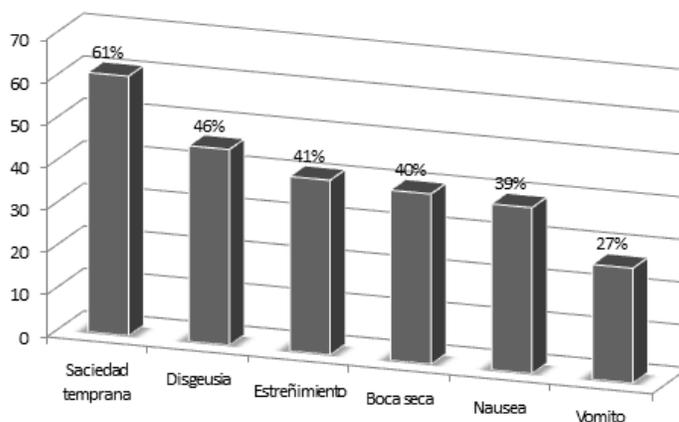


Fig. I. Prevalencia de síntomas en pacientes con cáncer recién diagnosticados con enfermedad no resecable.³²

2.4 Disgeusia

La disgeusia es definida como una alteración del gusto, la cuál se clasifica dependiendo de su conotación cuantitativa o cualitativa, es decir, por un cambio en la sensibilidad o por una distorción en la percepción.³⁶ Manifestándose cuantitativamente como la ausencia del gusto (ageusia), disminución de la sensibilidad de percepción (hipogeusia) o incremento en la sensibilidad para alguno o todos los sabores (hipergeusia)³⁷ y cualitativamente la distorción del gusto (disgeusia) puede presentarse como un gusto diferente o desagradable reportado por los pacientes, los cuales afectan de manera diferente a cada persona, impactan en la preferencia y consumo de alimentos, teniendo un papel importante en la anorexia, pérdida de peso y desnutrición y por consiguiente un deterioro más acelerado del paciente.^{38,39}

Además de los 4 gustos básicos ya conocidos (duce, salado, amargo y ácido), un reciente gusto básico que indica un mecanismo diferente separado de los ya conocidos (dulce, salado, amargo y ácido) es el umami, nombrado así por los japoneses, implicando un gusto común de una diversidad de fuentes de alimentos que incluyen , pescado, carne, champiñones, queso y tomates, entre otros.⁴⁰ Con estas fuentes de alimentos se forma una combinación sinérgica de glutamatos y 5'-nucleótidos que crean el gusto umami. Monosodio L-glutamato (MSG), *guanósina 5'-monofosfato*(GMO) y *iosina 5'-monofosfato* (IMP) son ejemplos de un estímulo umami. Los receptores para el sabor umami (glutamato) se encuentran en el plano medio de la lengua. (FIG 2 Gustos básicos) Al ser un gusto recientemente conocido hace falta explorar si se ve afectado en los pacientes neoplásicos que desarrollan disgeusia.

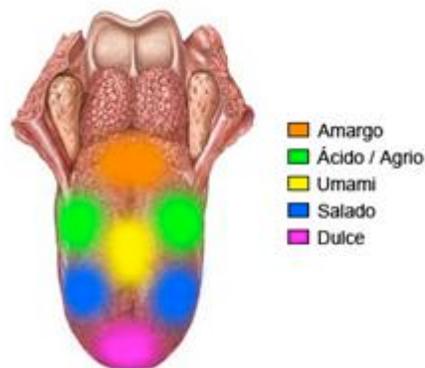


Fig. II. Gustos básicos

Cabe destacar que la disgeusia está íntimamente relacionada con los cambios en el olfato, ya que el gusto y el olfato están involucrados en la producción de los sabores, y ambos pueden verse afectados en pacientes con cáncer y/o por sus tratamientos.³⁷

2.4.1 Disgeusia y Quimioterapia

Una revisión sistemática del 2010,⁴¹ reportó una prevalencia de disgeusia de 56 a 76% en los pacientes bajo tratamiento oncológico; correspondiendo al tratamiento con quimioterapia un 56.3%, a la radioterapia 66% y a la combinación de ambas 76%. La prevalencia de disgeusia relacionada a quimioterapia también ha sido reportado en otros estudios variando desde 38 a 84%.⁴²⁻⁴⁴

Los mecanismos por los que la quimioterapia puede causar disgeusia no son del todo conocidos, se puede deber al riesgo de los efectos tóxicos en la cavidad oral por:⁴⁵

- Las elevadas tasas de renovación celular (mucosa, microflora y tejidos bucales).
- Daños en glándulas salivales
- Neuropatía

La neuropatía periférica inducida por la quimioterapia es frecuente, disminuye la calidad de vida y puede limitar las dosis de la quimioterapia. Pacientes tratados tanto con Cisplatino ó Paclitaxel por separado presentan neuropatía clínica en 80% de los casos asociados con degeneración axonal por velocidad de conducción nerviosa.⁴⁶

Se ha documentado que aproximadamente dos de cada tres pacientes tratados con quimioterapia a base de paclitaxel reportan percepción sensorial alterada, así como disminución (hipogeusia) o pérdida del gusto (ageusia).⁴² Los mecanismos por los cuales los taxanos causan estas alteraciones del gusto es entendido como un daño neurológico. Sin embargo en ensayos clínicos de tratamientos antineoplásicos, la disgeusia es raramente determinada de forma prospectiva, no se hace distinción al gusto básico afectado y solo es reportada en escalas de toxicidad del CTCAE (por sus siglas en inglés: Criterios de Terminología Común para Efectos Adversos; en sus apartados:⁴⁷

- complicaciones y síntomas gastrointestinales
- cambios en glándulas salivales
- neuropatía

Definida como grado 1, presente sin alteración en el consumo de alimentos y grado 2 como presente con alteración en el consumo de alimentos.

2.4.2 Evaluación de la Disgeusia

La Disgeusia se ha evaluado objetivamente mediante pruebas de umbral de percepción (UP) y reconocimiento (UR),⁴⁸ dando a degustar varias concentraciones de un estímulo para cada uno de los distintos gustos básicos:⁴⁹⁻⁵⁵ dulce, amargo, ácido, salado y umami (gusto reconocido recientemente⁴⁰), también se ha estudiado por medio de tiras de papel filtro impregnadas con cada estímulo,³⁹ sin embargo, resulta poco fisiológico o convencional; igualmente existe otro método cuantitativo llamado el gustómetro⁵⁶⁻⁵⁹, el cual trabaja aplicando una corriente eléctrica a la lengua por medio de un electrodo, sin embargo este método está diseñado para medir la percepción de un estímulo más que el reconocimiento de un gusto básico por lo que se ha considerado deficiente para su estudio.

La evaluación del gusto puede ser complementada cualitativamente por medio de quejas referidas por el paciente, entrevistas, cuestionarios y/o observaciones clínicas.⁶⁰

2.4.3 Evidencia reportada

En base a la revisión bibliográfica del tema (Cuadro II), la mayoría de los estudios son transversales dificultando conocer el cambio generado por la quimioterapia sobre la agudeza del gusto, además de que incluyen diferentes tipos de cáncer y esquemas de tratamiento. Aunado a esto, no todos cuentan con una medición objetiva o cuantitativa de la disgeusia, lo que dificulta sacar conclusiones.

Se puede pensar que la disgeusia tiene una influencia adversa sobre el consumo de alimentos y el estado nutricional, sin embargo, la relación fundamental entre estos es compleja y no ha sido ampliamente examinada. Los estudios del cuadro de evidencia muestran indicaciones de que la disgeusia puede estar asociada con alteraciones alimentarias nutricionalmente importantes, representando un factor de riesgo para el desarrollo de desnutrición en pacientes con cáncer, sin embargo sigue resultando pobremente explorado.

Estudio	Tipo de estudio	Población	N	Quimioterapia	Variables de interés	Medición	Resultados	Limitaciones												
Gallagher P 1983 ⁴¹	Transversal	Varios tipos de cáncer	100 sujetos: 50 cáncer 50 controles	Varias, no especificado.	Disgeusia	Objetiva: UR de 4 gustos básicos	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Gusto</th> <th>Cáncer</th> <th>Control</th> <th>p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Dulce (sacarosa)</td> <td>126 mmol/ml (hipergeusia)</td> <td>86 mmol/ml sacarosa</td> <td>p = 0.027</td> </tr> <tr> <td>Amargo (urea)</td> <td>620mmol/ml (hipogeusia)</td> <td>728 mmol/ml</td> <td>p = 0.002</td> </tr> </tbody> </table> <p>No se encontraron diferencias significativas para ácido y salado.</p>	Gusto	Cáncer	Control	p	Dulce (sacarosa)	126 mmol/ml (hipergeusia)	86 mmol/ml sacarosa	p = 0.027	Amargo (urea)	620mmol/ml (hipogeusia)	728 mmol/ml	p = 0.002	Población y tratamiento heterogéneo.
Gusto	Cáncer	Control	p																	
Dulce (sacarosa)	126 mmol/ml (hipergeusia)	86 mmol/ml sacarosa	p = 0.027																	
Amargo (urea)	620mmol/ml (hipogeusia)	728 mmol/ml	p = 0.002																	
Wall et al. 1983 ⁴²	Transversal	Leucemia	49 niños 26 niños con leucemia 23 controles (sin cancer)	6-mercaptopurina Metotrexato Vincristine Otros	Disgeusia Preferencia de alimentos Cambios en hábitos de alimentación	Objetiva UP y UR de los 4 gustos básicos Diluciones	El grupo de leucemia tuvieron UP mas altos (hipergeusia) para el amargo y el dulce y mayores UR (hipergeusia) para los 4 gustos comparado con los controles. Aversiones al pollo, carne, cerdo y sal en el grupo de leucemia	Los efectos especificos de la diferentes drogas no fueron especificados, ni las dosis ni los ciclos.												
Mulder et al. 1983 ⁴³	Cohorte	Cáncer de piel	No especificado	Bleomicina Dacarbacina Vindesina Actinomicina	Disgeusia	Objetiva UP Y UR (4)	Concentraciones más bajas de todos los gustos fueron valorados subjetivamente más intensas (hipergeusia) después de la quimioterapia que antes. (dulce, amargo y salado)	Tratamiento no especificado												
Bruera et al. 1984 ⁴³	Transversal	Cáncer de Mama Gastrointestinal Ginecológico Riñon Pulmón Piel Partes blandas Urológico	36 sujetos	5-FU Acarbacia Bleomicina Ciclofosfamida Doxorubicina Metotrexato Mitomicina Platino Semustina	Estado nutricional Consumo energético Disgeusia al dulce	Objetiva	Sin diferencia en la alteraion del gusto entre nutridos y desnutridos	Población y tratamiento heterogéneo												

Fetting et al. 1985 ⁶²	Transversal	Ca mama	45 sujetos	5-FU Ciclofosfamida Metrotexato	Disgeusia	Subjetiva: entrevista estructurada	36% reportaron sabor amargo en la boca reportandolo probablemente causa de vómito	Tratamiento heterogéneo, medición subjetiva, sesgo de memoria												
Mattes R D 1990 ⁶³	Transversal	Sin cáncer	158 sujetos: 60 Disgeusia 58 Hipogeusia 40 Controles	Sin quimioterapia	Disgeusia Consumo energético y nutricional	Objetiva UP 4 gustos básicos Subjetiva (cuestionarios)	Pacientes con → Disgeusia reportaron ↓ peso → Hipogeusia ↑ peso ($\chi^2 = 13.0, df = 2, p < 0.005$) → Disgeusia ↓ consumo de alimentos en comparación con Hipogeusia ($t = -2.67, p < 0.01$) y con controles ($t = -2.67, p < 0.05$) <table border="1"><thead><tr><th></th><th>Disgeusia</th><th>Hipogeusia</th></tr></thead><tbody><tr><td>Pérdida de apetito</td><td>37%</td><td>22%</td></tr><tr><td>Alteración en hábitos de alimentación</td><td>65%</td><td>59%</td></tr><tr><td>Aversiones de alimentos</td><td>50 %</td><td>14%</td></tr></tbody></table> $\chi^2 = 18.9, df = 1, p < 0.001$.		Disgeusia	Hipogeusia	Pérdida de apetito	37%	22%	Alteración en hábitos de alimentación	65%	59%	Aversiones de alimentos	50 %	14%	Sin cáncer
	Disgeusia	Hipogeusia																		
Pérdida de apetito	37%	22%																		
Alteración en hábitos de alimentación	65%	59%																		
Aversiones de alimentos	50 %	14%																		
Ovesen et al. 1991 ^a ⁶⁰	Cohorte	Cáncer de pulmón de células pequeñas (CPCP)	49 sujetos 27 cáncer 22 controles (sin cáncer)	CCNU Ciclofosfamida Doxorubicina Etoposido Hexametilamina Platinos Entre otros	Disgeusia	Objetiva UR de 4 gustos básicos	No se demostraron diferencias significativas entre los grupos Pacientes con pérdida de peso con/sin cáncer hipogeusia al amargo	Diversidad de tratamiento												
Ovesen et al. 1991b ⁶⁰	Cohorte	Ca de Mama Pulmón (CP) ovario	80 sujetos 51 cáncer 29 sin cáncer	5-FU CCNU Ciclofosfamida Doxorubicina Eirubicina Etoposido Hexametilamina Platinos Otros	Disgeusia	Objetiva Electrogustometro	UR Sabor metálico fue mayor (hipergeusia) en los pacientes con cáncer, en comparación con los pacientes control (30 microA [12-80 microA] vs a 9,5 microA [6,1-24 microA], mediana [intervalo intercuartílico] ($P < 0,001$).	Diversidad de pacientes y tratamientos												

Ovesen et al. 1991c ⁵⁶	Cohorte	Ca de Mama Pulmón Ovario	31 sujetos	No especificado	Disgeusia Consumo energético y neuromental	Objetiva: Electrogustometro Subjetiva	<ul style="list-style-type: none"> Consumo pre-tratamiento fueron algo inferiores a las recomendadas y no cambió después de 3 ciclos de quimioterapia, ni tampoco el estado nutricional. Muchos de los pacientes tenían una alimentación relacionados con las quejas, pero estas quejas no aumentó significativamente con el tratamiento quimioterapéutico. Los cambios en los umbrales no tenían ninguna relación con los cambios en el consumo de energía y proteína. 	Tx no especificado y población heterogénea
Wickham et al. 1999 ⁵⁸	Transversal	Ca de Mama Colon Pulmón Linfoma Ovario Entre otros	284 sujetos con al menos 2 ciclos de QT	5-FU Ciclofosfamida Doxorubicina Etoposido Acido folínico Metrotexato Platinos Taxanos	Disgeusia Calidad de Vida	Subjetiva: cuestionario	Cisplatino y doxorubicina fueron los agentes más susceptibles de estar relacionados con cambios en el gusto graves y que han causado mayor angustia de los cambios de gusto, que también se asociaron con una disminución de la calidad de vida	Diversos diagnósticos y tratamientos
Yangamata et al. 2003 ⁵⁷	ECA	Pulmón	7 sujetos	Etoposido Mitomicina c Platinos Sulfato de videsina	Zinc Disgeusia CV	Objetiva Electrogustometro	De acuerdo a la concentración plasmática de zinc , aunque no hubo una correlación significativa, el aumento de los umbrales gustativos se detectó en muchos pacientes que tenían una concentración de zinc bajo, incluso antes de recibir la quimioterapia.	Diversidad de tratamientos
Bertertetch et al. 2004 ⁵⁴	Transversal	No especificado	280 sujetos 110 cáncer 170 sujetos sanos	Agentes alcalinos Antimetabolitos Otros	Disgeusia	Objetiva Electrogustometro	Los pacientes con cáncer tratados con quimioterapia han demostrado un déficit de sensibilidad (hipogeusia) del sabor temporalmente. demostrado un déficit sensibilidad del sabor temporal.	Inespecífico
Yakirevitch et al. 2005 ⁵⁵	Cohorte	Cáncer Desconocido primario Gastrointestinal Pulmón piel	21 sujetos	Incluyendo Cisplatino	Función olfativa	Objetiva Tiras para oler	cisplatino no tiene mayor efecto deletéreo sobre la función olfativa	No mide el gusto

Skolin et al. 2006 ⁶⁴	Transversal	Niños con Linfoma Leucemia De cerebro Entre otros	22 sujetos	Ciclofosfamida Citarabina Dacarbacina Doxorubicina Ifosfamida Metotrexato Patinos Procarbicina	Disgeusia	Objetiva Diluciones Subjetiva cuestionario	La visión compartida de los niños y los padres fue que la alteración del gusto fue la principal causa de los problemas de alimentación. La prueba de sabor mostraron que los pacientes tenían mayores umbrales de sabor amargo (hipergeusia) que los controles	Población y tratamiento heterogenio
Hutton et al. 2007 ⁶⁵	Transversal	Pacientes oncológico recurrentes o metastásicos	66 sujetos	No especificado	Disgeusia Consumo energético y nutrimental Calidad de Vida	Pacientes clasificaron su disgeusia como: "insignificante" "leve" "moderada" "severa"	→ 57 sujetos (86%) reportaron algún tipo de anomalía sensorial. → Anormalidades sensoriales correlacionó con menor consumo energético (R2 = 0.1082 P = 0.0070). Disgeusia "Severa" → ↑ Pérdida de peso (p 0.0372) → ↑ falta de apetito, náusea y saciedad temprana (p<0.05) → ↓ Consumo energético (P ¼ 0.0021) → ↓ Calidad de Vida (R2 ¼ 0.2011, P ¼ 0.0002);	Qt no especificada Población heterogénea Medición subjetiva de disgeusia
Schiffman et al. 2007 ⁶⁶	ECA	Cancer de Mama Pulmón	107 sujetos →54 potenciadores del sabor + info nutricional →53 info nut	No especificado	Estado nutricional Calidad de vida	Objetiva UP y UR Subjetiva	La combinación de la mejora del sabor, la educación quimiosensorial, y la información nutricional de los pacientes de cáncer de edad avanzada han mejorado su evaluación nutricional en el MNA y calidad de vida	Tratamiento no especificado y diversos diagnósticos
Bernhardson et al. 2008 ⁴²	Transversal	Cáncer de Mama Gastrointestinal Ginecológico	518 sujetos	5-FU Ácido folínico Gemcitabina Irinotecan Platino Taxanos Vinorelbine	Disgeusia	Subjetiva Cuestionario	75% presento cambios en el gusto	Medición subjetiva de disgeusia Población y tratamiento heterogéneo

Jensen et al. 2008 ⁴³	Cohorte: Antes Durante	Ca mama	75 sujetos 45 con QT adjuvante	Ciclofosfamida Epirubicina Metotrexato	Disgeusia	Subjetivo Entrevista estructurada	QT adjuvante 84% disgeusia 22% lesiones orales	No se incluye ca de pulmón															
Zabernigg et al. 2010 ⁶⁷	Prospectivo	Cáncer colorrectal, pulmón y páncreas.	197 sujetos	5-FU, gemcitabina, platinos, irinotecan, vinorelbina capecitabina	Disgeusia Calidad de Vida	Subjetiva Escala análoga visual del gusto (EORTC) QLQ-C30	Prevalencia de Disgeusia en pacientes con QT 69.9% <table border="1"><thead><tr><th colspan="5">ALTERACIÓN DEL GUSTO (%)</th></tr><tr><th></th><th>Ninguna</th><th>Leve</th><th>moderada</th><th>severa</th></tr></thead><tbody><tr><td>CP</td><td>58.6</td><td>25.1</td><td>8.9</td><td>7.5</td></tr></tbody></table> CV Correlación de disgeusia con pérdida de apetito(r=0.39), fatiga (r=0.40), náusea y vómito (r=0.35) y con funcionamiento cognitivo (r=0.37)	ALTERACIÓN DEL GUSTO (%)						Ninguna	Leve	moderada	severa	CP	58.6	25.1	8.9	7.5	Población y tratamiento heterogéneo
ALTERACIÓN DEL GUSTO (%)																							
	Ninguna	Leve	moderada	severa																			
CP	58.6	25.1	8.9	7.5																			
Sánchez-Lara 2010 INCan ⁶⁸	Transversal	Sujetos con cáncer con 2 ciclos de QT, entre ellos: Mama Pulmón Próstata Mieloma múltiple Linfoma Sujetos sin cáncer	30 con cáncer 30 controles	Varias, no especificada	Disgeusia Consumo energético y nutricional	Objetiva Umbral de percepción (UP) y UR Dulce Amargo umami subjetiva quejas	Sujetos con Disgeusia → Cáncer 33% → Sin cancer 10% <table border="1"><thead><tr><th></th><th>Casos</th><th>Controles</th><th>P</th></tr></thead><tbody><tr><td>UP dulce</td><td>6.4 ± 4 µmol/ml hipergeusia</td><td>4.4 ± 1.7 µmol/ml</td><td>0.05</td></tr><tr><td>UR amargo</td><td>100 ± 8 µmol/ml hipergeusia</td><td>97 ± 7 µmol/ml</td><td>0.04</td></tr></tbody></table> Sujetos con hipogeusia ↓ consumo energético y de macronutrientes vs hipergeusia		Casos	Controles	P	UP dulce	6.4 ± 4 µmol/ml hipergeusia	4.4 ± 1.7 µmol/ml	0.05	UR amargo	100 ± 8 µmol/ml hipergeusia	97 ± 7 µmol/ml	0.04	Población y tratamiento heterogéneo			
	Casos	Controles	P																				
UP dulce	6.4 ± 4 µmol/ml hipergeusia	4.4 ± 1.7 µmol/ml	0.05																				
UR amargo	100 ± 8 µmol/ml hipergeusia	97 ± 7 µmol/ml	0.04																				
	3m desp qt			Epirubicina Metotrexate Taxanos		Subjetiva Cuestionario																	
Revisión Sistemática 2010 (1990-2008) ⁴¹	Varios	Ca de cabeza y cuello Ca de mama Ca de pulmón Ca de próstata	14 estudios	Varias	Disgeusia	Escala validada estándar	Prevalencia de Disgeusia 56.3% quimioterapia 66.5% radioterapia 76% Combinación Radio-quimioterapia	Población y tratamiento heterogéneo															

2.4.4 Disgeusia y Calidad de Vida

La desnutrición relacionada con el inadecuado consumo de alimentos está presente en más del 90% de los pacientes con cáncer avanzado, adversamente afectando la supervivencia del paciente y su calidad de vida.⁶⁶

Los aspectos sociales de comer se ven afectados por la disminución del apetito, náusea y vómito. La atención nutricional tiene efecto sobre el estado funcional y el bienestar, por el contrario, los pacientes desnutridos experimentan debilidad y fatiga, los cuáles pueden afectar su habilidad para trabajar o hacer sus actividades normales, presentar complicación y afectar su tolerancia a los tratamientos. Se ha descrito que los pacientes recibiendo atención nutricional mejoran su calidad de vida en comparación con los que no la reciben.¹⁷

En el estudio de Hutton y cols⁶⁶ se reporta la calidad de vida de acuerdo al instrumento de la evaluación funcional de la terapia de anorexia/caquexia (FAACT por sus siglas en inglés), el cual está validado para medir cuatro principales dominios de la calidad de vida global además de anorexia/caquexia, en donde la disgeusia se asocia negativamente con el estatus global de calidad de vida ($R^2 = 0.2011$, $p = 0.002$); en particular el bienestar físico ($R^2 = 0.3132$, $P < 0.0001$) y bienestar nutricional ($R^2 = 0.3119$, $P < 0.0001$).

La relación entre la disgeusia y la calidad de vida ha sido poco estudiado a pesar de considerarse un efecto adverso implicado en el deterioro del estado nutricional y de contar con un instrumento validado en español mexicano como es el "QLQ-C30 versión 3.0" para cáncer en general junto con "QLQ-LC13" para cáncer de pulmón específicamente, de la EORTC. (Por sus siglas en inglés: la Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer), el cual valora factores físicos, fisiológicos y sociales en la vida de una paciente. [Anexo 2].⁶⁹

3. Planteamiento del problema.

Los pacientes con CP tienen una prevalencia y un riesgo elevados de desnutrición, la cual afecta el pronóstico y supervivencia del paciente.

El desarrollo de disgeusia puede contribuir al grado de desnutrición, ya que tiene importancia clínica en la etiología de anorexia en cáncer, afectando los hábitos de alimentación y contribuyendo a la pérdida del peso y por consiguiente afectar la calidad de vida.^{32,37} Es importante determinar la frecuencia, el cambio en la sensibilidad, la distorsión del gusto en pacientes con CPCNP generada por la quimioterapia de primera línea a base de paclitaxel y cisplatino y la influencia real del propio cáncer.

Los estudios previos sobre el tema presentan debilidades metodológicas, entre las que se incluyen población heterogénea (pacientes con diferentes diagnósticos de neoplasias malignas: mama, pulmón, próstata, mieloma múltiple y linfoma), así como diferentes patrones de tratamiento (diferentes fármacos quimioterapéuticos, esquemas de radioterapia no especificados y combinación de ambos, diversas formas de medición de la disgeusia, además de la ausencia de la evaluación basal antes de recibir quimioterapia y establecer una asociación entre la quimioterapia y la alteración del gusto. Así mismo se desconoce si los cambios en la sensibilidad del gusto generados por la quimioterapia impactan en la composición corporal y en el consumo de nutrimentos.

Es por esto que se requiere continuar estudiando este fenómeno para desarrollar un mejor entendimiento de la naturaleza, frecuencia y severidad de la disgeusia en pacientes con cáncer de pulmón avanzado tratados con esta quimioterapia y el impacto generado por esta sobre el estado nutricional y calidad de vida.

4. Pregunta de Investigación.

¿Qué efecto tiene la quimioterapia citotóxica paclitaxel/cisplatino sobre el desarrollo de disgeusia en pacientes con cáncer de pulmón avanzado y cuál es el efecto del cambio del gusto sobre el estado nutricional y calidad de vida?

5. Justificación.

La disgeusia se presenta en más del 50% en pacientes con cáncer en tratamiento con quimioterapia⁴¹. Esto es reportado en pacientes con heterogeneidad en el tipo de cáncer y en el tipo o combinación de quimioterapia y no está reportado con un mismo tipo de cáncer y un mismo esquema de quimioterapia. Por lo que es necesario explorarlo y describir cuál estudiar la disgeusia con un mismo tipo de cáncer y un mismo esquema de quimioterapia. Además, es necesario explorar cuál de las manifestaciones de la disgeusia impactan negativamente en estado nutricional y la calidad de vida:

- hipogeusia
- hipergeusia

Por lo que el presente proyecto pretende estudiar la **disgeusia** (hipergeusia/hipogeusia) en el dulce y amargo por ser los que se han reportado ser afectados y umami por ser un gusto nuevo no explorado y:

- ✓ El efecto de la quimioterapia sobre la disgeusia
- ✓ La asociación del cambio en la agudeza del gusto generado por la quimioterapia después de dos ciclos con el estado nutricional, consumo energético y de macronutrientes y calidad de vida

Los resultados de este estudio servirán para describir la disgeusia producida por la quimioterapia, así como las formas de la disgeusia que impacte negativamente en el estado nutricional para contribuir a implementar medidas en su tratamiento y mejorar sus condiciones en el estado nutricional y calidad de vida en este grupo de población.

6. Objetivo General

Determinar el efecto de la quimioterapia a base de Cisplatino/Paclitaxel sobre el desarrollo de Disgeusia de los gustos básicos dulce, amargo y umami en pacientes con cáncer de pulmón avanzado y asociar los cambios del gusto pre y post quimioterapia con el estado nutricional y calidad de vida.

6.1 Objetivo específico

6.1 Objetivo específico

- Determinar los cambios en la agudeza en la percepción y reconocimiento de los gustos básicos amargo, dulce y umami generados por dos ciclos de quimioterapia Cisplatino/paclitaxel en pacientes con CP avanzado.
- Asociar las alteraciones del gusto inducidas por quimioterapia (hipogeusia/hipergeusia) de tres gustos básicos (dulce, amargo y umami) en pacientes con CP avanzado con:

→ Estado nutricional:

- Parámetros antropométricos
- Parámetros bioquímicos
- Parámetros dietéticos
- Parámetros clínicos (alteraciones y toxicidad gastrointestinales)
- Anorexia

→ Calidad de vida

7. Hipótesis.

Pacientes con CP avanzado que reciban quimioterapia desarrollarán o incrementarán sus alteraciones en el gusto (disgeusia) de manera significativa.

Pacientes con mayores alteraciones del gusto (diferencias en el cambio pre y posquimioterapia) se asociará a:

- Menor consumo energético y nutricional
 - Mayor deterioro en parámetros antropométricos
 - Mayor disminución de peso y proporción de anorexia
 - Menor calidad de vida
- ...que aquellos pacientes sin cambio o aumento en las alteraciones

8. Metodología.

8.1 Diseño del estudio: Cohorte

8.2 Lugar y Tiempo:

El estudio es llevado a cabo en la clínica de cáncer de pulmón del Instituto Nacional de Cancerología de Noviembre 2010 a Mayo 2012.

8.3 Criterios de Selección:

8.3.1 Criterios de Inclusión:

- Pacientes >18 años del INCan de recién diagnóstico histopatológico de cáncer de pulmón estadio III y IV
- Puntuación ECOG ≤ 2
- Candidatos a recibir por primera vez quimioterapia de 1ª línea a base Paclitaxel/Cisplatino 200 y 75 mg/m² cada 3 semanas,
- Aceptar y firmar carta de consentimiento informado (comité científico y ética No. (010/023(OMI)(CB/618)

8.3.2 Criterios de exclusión

- Pacientes que retiren su consentimiento y no quieran continuar con la evaluación del estudio
- Pacientes que estén consumiendo suplemento alimenticio al inicio del estudio
- Con resfriado común o rinitis alérgica, procedimiento dental reciente, evidencia de inflamación o infección gingival o en mucosa oral
- Personas con diagnóstico de epilepsia u alguna otra patología neurológica asociada
- Administración concomitante de radioterapia en cabeza y cuello.
- Pacientes que reciban algún medicamento que afecte el gusto como se muestra en el Cuadro III.

Cuadro III. Fármacos reportados que alteran los sentidos del gusto y el olfato.

Antibióticos	Anfotericina B, ampicilina, azitromicina, ciprofloxacina, etambutol, estreptomina, griseofulvina, lincomivcina, metronidazol, ofloxacina, sulfasalacina, tetraciclina.
---------------------	--

Anticonvulsivos	Carbamazetina, fenitoína, lamotrigina
Antidepresivos	Amitriptilina, clomipramina, desipramina, doxeina, imipramina, nortriptilina, litio.
Antihistamínicos	Clorferinamina, loratadina, pseudoefedrina.
Diuréticos, antihipertensivos y bloqueadores de los canales de calcio	Acetozolamida, amilorida, betaxolol, caotopril, diltiazem, enalapril, Hidroclorotiazida, nifedipina, nitroglicerina, propanolol, espironolactona, diazóxido.
Agentes antiinflamatorios y antirreumáticos	Alopurinol auranofina, colquicina, dexametasona, miocrisina, hidrocortisona, penicilamina, sales de oro, levamisol,. Fenilbutazona,
Agentes tiroideos	Metimazol, propitiouracilo
Hipoglucémicos	Glipicida, fenfomina
Hipolipémicos	Fluvastatina, lovastatina, pravastatina
Relajantes musculares	Bacoflén, dantroleno
Opiáceos	Morfina, codeína
Anestésicos locales	Benzocaína, tetracaína
Agentes de higiene dental	Sodio lauril sulfato (en dentífricos)

8.4 Tamaño de muestra:

Para el cálculo del tamaño de muestra se utilizó un estudio previo^[68] donde se evaluó la disgeusia por medio de la agudeza del gusto en los umbrales de percepción (UP) y reconocimiento (UR) de los gustos básicos dulce, amargo y umami en pacientes con cáncer en comparación con controles (Cuadro IV)

Cuadro IV. Mediana de UP y UR del gusto dulce, amargo y umami en pacientes con cáncer con dos ciclos de quimioterapia contra controles. ^[68]			
Umbral	Casos (μmol/ml)	Controles (μmol/ml)	P
UP dulce	6.4 ± 4	4.4 ± 1.7	0.05
UR dulce	8.9 ± 4	8.1 ± 5.8	0.58
UP amargo	92 ± 5.7	89.3 ± 16	0.30
UR amargo	100 ± 8	95 ± 7	0.04
UP umami	1.1 ± 0.8	0.84 ± 0.6	0.19

Calculado con la fórmula para muestras

pareadas⁷⁰

$$n = \frac{(Z\alpha + Z\beta)\sigma^2}{\delta}$$

En donde:

$$Z\alpha = 1.96$$

$$Z\beta = 1.645$$

Cálculo para pacientes con cáncer y 2 ciclos de quimioterapia vs controles (sin cáncer)

UP dulce

$$\delta = 6.4 - 4.4 = 2$$

$$\sigma = 4$$

$$n = \left[\frac{(1.96 + 1.645)4}{2} \right]^2 = 51.9$$

UR amargo

$$\delta = 100 - 95 = 5$$

$$\sigma = 0$$

$$n = \left[\frac{(1.96 + 1.645)0}{5} \right]^2 = 33.2$$

Estimándose un total de 60 pacientes por las posibles pérdidas.

8.5 Muestreo

Muestreo no probabilístico por conveniencia de acuerdo a los criterios de selección.

8.6 Definición de variables

Variable	Edad
Definición Conceptual	Tiempo transcurrido de vida desde el nacimiento.
Definición Operacional	Se obtendrá del expediente electrónico en base a su fecha de nacimiento
Atributos	Años
Niveles de medición	Cuantitativa discreta

Variable	Sexo
Definición Conceptual	Características biológicas que definen a un ser humano como hombre o mujer.
Definición Operacional	Constitución orgánica que distingue de hombre o mujer
Atributos	Masculino/Femenino
Niveles de medición	Cualitativa dicotómica

Variable	Estadio
Definición Conceptual	La etapa o estadio describe la extensión o gravedad del cáncer que aqueja a una persona.
Definición Operacional	De acuerdo a la estadificación TMN
Atributos	I, II, III, IV
Niveles de medición	Cualitativa ordinal

Variable	Disgeusia																																																
Definición Conceptual	Alteración del gusto																																																
Definición Operacional	<p><u>Objetivamente:</u> Se detecta la concentración de la dilución en la que el sujeto percibe distinto al agua y en la que reconoce el sabor.</p> <p><u>Diferencia pre-post quimioterapia:</u> Se mide el cambio pre-post quimioterapia en el umbral de percepción y reconocimiento (UP y UR) de los gustos básicos dulce amargo y umami)</p> <p><u>Subjetivamente:</u> Se explora mediante un cuestionario cambios en el sabor de los alimentos.</p> <p><u>CTCAE</u> Por grado de toxicidad</p>																																																
Atributos	<p><u>Objetiva</u></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Gusto</th> <th>Estímulo</th> <th colspan="6">Concentraciones (µmol/ml)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Umami</td> <td>GMS</td> <td>.3</td> <td>.9</td> <td>1.5</td> <td>2.1</td> <td>2.7</td> <td>≥ 2.7</td> </tr> <tr> <td>Dulce</td> <td>Sacarosa</td> <td>3.5</td> <td>6.5</td> <td>9.5</td> <td>12.5</td> <td>15.5</td> <td>≥ 15.5</td> </tr> <tr> <td>Amargo</td> <td>Urea</td> <td>91</td> <td>97</td> <td>103</td> <td>109</td> <td>115</td> <td>≥ 115</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Gusto</th> <th>Estímulo</th> <th colspan="6">Concentraciones (µmol/ml)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td></td> <td>1</td> <td>2</td> <td>3</td> <td>4</td> <td>5</td> <td>6</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>Diferencia pre-post quimioterapia</u> UP/UR dulce, amargo y umami →permaneció o disminuyó versus aumentó (≤ ó >) →permaneció o aumentó versus disminuyó (≥ ó <)</p> <p><u>Subjetiva</u> Diferente sabor (disgeusia) Sabor desagradable No le sabe la comida (ageusia)</p> <p><u>CTCAE</u> →Sin presencia de alteraciones del gusto →Grado 1 – Cambios en el gusto sin disminuir el consumo de alimentos →Grado 2 – Cambios en el gusto con disminución significativa en el consumo de alimentos</p>	Gusto	Estímulo	Concentraciones (µmol/ml)						Umami	GMS	.3	.9	1.5	2.1	2.7	≥ 2.7	Dulce	Sacarosa	3.5	6.5	9.5	12.5	15.5	≥ 15.5	Amargo	Urea	91	97	103	109	115	≥ 115	Gusto	Estímulo	Concentraciones (µmol/ml)								1	2	3	4	5	6
Gusto	Estímulo	Concentraciones (µmol/ml)																																															
Umami	GMS	.3	.9	1.5	2.1	2.7	≥ 2.7																																										
Dulce	Sacarosa	3.5	6.5	9.5	12.5	15.5	≥ 15.5																																										
Amargo	Urea	91	97	103	109	115	≥ 115																																										
Gusto	Estímulo	Concentraciones (µmol/ml)																																															
		1	2	3	4	5	6																																										
Niveles de medición	Objetiva: no paramétrica: ordinal Diferencia pre-post quimioterapia: cualitativa dicotómica																																																

	Subjetiva: Cualitativa dicotómica CTCAE: ordinal
--	---

Variable	Consumo energético
Definición Conceptual	Kilocalorías totales consumidas en promedio al día por un sujeto
Definición Operacional	Se medirá por cuestionario validado para población mexicana (SNUT)
Atributos	Kcal
Niveles de medición	Cuantitativa continua de razón

Variable	Consumo de proteínas
Definición Conceptual	Gramos de proteína consumidas en promedio al día por un sujeto
Definición Operacional	Se medirá por cuestionario validado para población mexicana SNUT.
Atributos	Gramos
Niveles de medición	Cuantitativa continua de razón

Variable	Consumo de Hidratos de Carbono
Definición Conceptual	Gramos de proteína consumidas en promedio al día por un sujeto
Definición Operacional	Se medirá por cuestionario validado para población mexicana SNUT.
Atributos	Gramos
Niveles de medición	Cuantitativa continua de razón

Variable	Consumo de lípidos
Definición Conceptual	Gramos de lípidos consumidas en promedio al día por un sujeto
Definición Operacional	Se medirá por cuestionario validado para población mexicana SNUT.
Atributos	Gramos
Niveles de medición	Cuantitativa continua de razón

Variable	Evaluación Global Subjetiva
Definición Conceptual	Método práctico, rápido y de menor costo usado para hacer una evaluación nutricional, que consta de 3 partes: Anamnesis, examen físico y calificación.
Definición Operacional	Todos los datos obtenidos en el instrumento validado "Evaluación Global Subjetiva" se comparan a una tabla de valoración global clasificando al paciente en uno de los tres tipos de situación nutricional
Atributos	A: Pacientes con un adecuado estado nutricional B: Sospecha de desnutrición o desnutrición moderada

	C: Pacientes que presentan una desnutrición severa
Niveles de medición	Cualitativa ordinal

Variable	IMC
Definición Conceptual	Es un índice del peso de una persona en relación a su estatura. Estima el peso ideal de una persona en función de su tamaño y peso.
Definición Operacional	$IMC = \text{Peso (Kg.)} / \text{Talla}^2 (m)$
Atributos	Kg./m^2
Niveles de medición	Cuantitativa continua de razón

Variable	Kg grasa
Definición Conceptual	Kg de grasa corporal
Definición Operacional	Calculado por medio del estudio de Impedancia bioeléctrica
Atributos	Kg
Niveles de medición	Cuantitativa continua de razón

Variable	% masa libre de grasa
Definición Conceptual	Kg músculo esquelético, proteína visceral, proteínas plasmáticas, agua extracelular, piel y esqueleto.
Definición Operacional	Calculado por medio del estudio de BIA
Atributos	Kg
Niveles de medición	Cuantitativa continua de razón

Variable	Angulo de fase
Definición Conceptual	transformación angular de la proporción de reactancia a la resistencia
Definición Operacional	Calculado por medio del estudio de BIA
Atributos	° (grados)
Niveles de medición	Cuantitativa continua de razón

Variable	Calidad de vida
Definición Conceptual	Factores físicos, fisiológicos y sociales en la vida de una paciente.
Definición Operacional	Instrumento QLQ-C30 versión 3.0 Complemento QLQ-LC13 Los ítems incluidos en cada escala se les calcula un conteo crudo (promedio= s score) y se aplica la formula correspondiente para obtener el conteo final (Score).
Atributos	Los ítems 1 a 28 están codificadas con las mismas 4 posibles respuestas: En absoluto, Un poco, Bastante, Mucho. A partir de estas, todas las escalas y los ítems individuales son medidos en un rango de 0 a 100.

Niveles de medición	Cuantitativa
---------------------	--------------

Variable	Nausea
Definición Conceptual	deseo de vomitar, aversión a una cosa provocados por el tratamiento.
Definición Operacional	Cuestionario alteraciones del gusto
Atributos	Presente/ausente
Niveles de medición	Cualitativa dicotómica

Variable	Vómito
Definición Conceptual	Expulsión del contenido gástrico vía oral.
Definición Operacional	Cuestionario alteraciones del gusto
Atributos	Presente/ausente
Niveles de medición	Cualitativa dicotómica

Variable	Diarrea
Definición Conceptual	Aumento en el contenido de agua, frecuencia y volumen de las deposiciones fecales
Definición Operacional	Cuestionario alteraciones del gusto
Atributos	Presente/ausente
Niveles de medición	Cualitativa dicotómica

Variable	Albúmina sérica (Hipoalbuminemia)
Definición Conceptual	Proteína plasmática de reacción de fase aguda negativa; con vida media larga aproximada de 20 días. Sintetizada en el hígado y cuya función es mantener la presión oncótica del plasma y hacer de transportador no específico
Definición Operacional	Medida en suero
Atributos	g/dl
Niveles de medición	Cualitativa ordinal

Variable	Hemoglobina
Definición Conceptual	Es una proteína en los glóbulos rojos que transporta oxígeno. Indica anemia si los valores se encuentran disminuidos.
Definición Operacional	Medida en suero
Atributos	g/dl
Niveles de medición	Cuantitativa continua

Variable	Leucocitos
Definición Conceptual	Disminución anormal del número de leucocitos en la sangre
Definición Operacional	Medida en suero.
Atributos	$\times 10^9 /L$
Niveles de medición	Cuantitativa continua

Variable	Neutrófilos
Definición Conceptual	Descenso del número de neutrófilos en sangre por debajo de 1000 por milímetro cúbico, cifra considerada como mínima para mantener un adecuado sistema inmunológico.
Definición Operacional	Muestra en suero
Atributos	$\times 10^9 /L$
Niveles de medición	Cuantitativa continua

Variable	Linfocitos
Definición Conceptual	Indicador de la función inmunológica.
Definición Operacional	Medida en suero.
Atributos	$\times 10^9 /L$
Niveles de medición	Cuantitativa continua

Variable	Plaquetas
Definición Conceptual	Disminución anormal del número de plaquetas en la sangre
Definición Operacional	Medida en suero.
Atributos	$\times 10^9 /L$
Niveles de medición	Cuantitativa continua

8.7 Procedimientos:

8.7.1 Medición basal (t0) y después de dos ciclos de quimioterapia (t1)

1. Explicación y firma de carta de consentimiento informado (ANEXO 1)
2. Aplicación de pruebas de umbral percepción y reconocimiento de 3 gustos básicos (dulce, amargo y umami)

3. Medición de peso y talla
4. Medición de composición corporal por medio de impedancia bioeléctrica,
5. Aplicación de varios cuestionarios:
 - Cuestionario de anorexia (ANEXO 2)
 - Cuestionario de calidad de vida (ANEXO 3)
 - Parámetros antropométricos y bioquímicos (ANEXO 4)
 - Evaluación Global Subjetiva – Generada por el paciente (ANEXO 5)
 - SNUT (ANEXO 6)
 - Cuestionario de alteraciones del gusto (ANEXO 7)
 - Consentimiento informado (ANEXO 1)

8.7.2 Recursos Materiales

- 15 tubos falcon
- sacarosa (dulce)
- urea (amargo)
- glutamato monosódico (umami)
- Agua destilada
- Báscula
- Estadímetro
- QuadScan 4000 Bodystat (Impedancia Bioeléctrica)
- Hojas de máquina (cuestionarios)

8.7.3 Medición de Disgeusia

La agudeza del gusto sera determinada para cada paciente midiendo el umbral de percepción (UP) y reconocimiento (UR) de 3 gustos básicos: umami, dulce, y amargo, dandoles a tomar 5 diluciones de diferentes concentraciones de 5 mililitros de Glutamato monosódico para umami, sacarosa para dulce y urea para amargo con un popote, tomando un trago de agua natural entre cada uno (Cuadro 5) [ANEXO 3] Esperando ubicar los umbrales de percepción en la mínima dilución que le sepa distinto al agua y el umbral de reconocimiento en la mínima dilución que reconozca a que le sabe.

Cuadro 5. Diluciones de prueba disgeusia

Gusto	Estímulo	Concentraciones ($\mu\text{mol/ml}$)
-------	----------	--

Umami	GMS	.3	.9	1.5	2.1	2.7
Dulce	Sacarosa	3.5	6.5	9.5	12.5	15.5
Amargo	Urea	91	97	103	109	115

8.8 Análisis estadístico

Se determinó la distribución de las variables por prueba de Kolmogorov-Smirnov.

Para el análisis pareado de los umbrales de percepción y reconocimiento de los gustos básicos dulce, amargo y umami pre-post quimioterapia se utilizó la prueba de Wilcoxon y de Mc Nemar.

Para la comparación de las variables del estado nutricional y de calidad de vida entre grupos con mayor o menor agudeza del gusto (UP y UR) después de quimioterapia se utilizó la prueba t de student o UM de acuerdo al tipo de variable y tipo de distribución. Y para las variables categóricas X^2

Para la análisis de variables del estado nutricio y calidad de vida pre-post quimioterapia intra grupos se utilizó Mc nemar para las variables categóricas y wilcoxon para las variables sin distribución normal.

Se consideró una p significativa <0.05 con dos colas.

Se utilizó el programa estadístico SPSS/PC v. 18.0 (Chicago IL, USA).

9. Consideraciones éticas

- Registro INCan
 - Comité científico No. (010/023(OMI)
 - Comité bioética: No. CB/618)
- Registro en Clinical Trials NCT01540045

Este estudio fue basado en la declaración de Helsinki, así como en el artículo 17 del REGLAMENTO de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.

I. Principios básicos

1. Todo proyecto de investigación biomédica que implique a personas debe basarse en una evaluación minuciosa de los riesgos y beneficios previsibles tanto para las personas como

para terceros. La salvaguardia de los intereses de las personas deberá prevalecer siempre sobre los intereses de la ciencia y la sociedad.

2. En toda investigación en personas, cada posible participante debe ser informado suficientemente de los objetivos, métodos, beneficios y posibles riesgos previstos y las molestias que el estudio podría acarrear. Las personas deben ser informadas de que son libres de no participar en el estudio y de revocar en todo momento su consentimiento a la participación. Seguidamente, el médico debe obtener el consentimiento informado otorgado libremente por las personas, preferiblemente por escrito. (Apartado que se cumple en el consentimiento informado- Ver ANEXO 7)

INVESTIGACION MÉDICA COMBINADA CON ATENCION PROFESIONAL (Investigación clínica)

1. En el tratamiento de la persona enferma, el médico debe tener la libertad de usar un nuevo método diagnóstico y terapéutico, si a su juicio ofrece la esperanza de salvar una vida, restablecer la salud o aliviar el sufrimiento.
(La decisión del médico de cambiar la línea de tratamiento, o la terapéutica es independientemente de si pertenece el sujeto al estudio o no)
2. La negativa del paciente a participar en un estudio no debe nunca interferir en la relación médico-paciente. (Apartado aclarado en el consentimiento informado)
3. El médico puede combinar la investigación médica con la atención profesional, con el propósito de adquirir nuevos conocimientos, sólo en la medida en que la investigación médica se justifique por su posible valor diagnóstico o terapéutico para el paciente.

ARTICULO 17.- Se considera como riesgo de la investigación a la probabilidad de que el sujeto de investigación sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio.

9.1 Juicio del balance riesgo beneficio

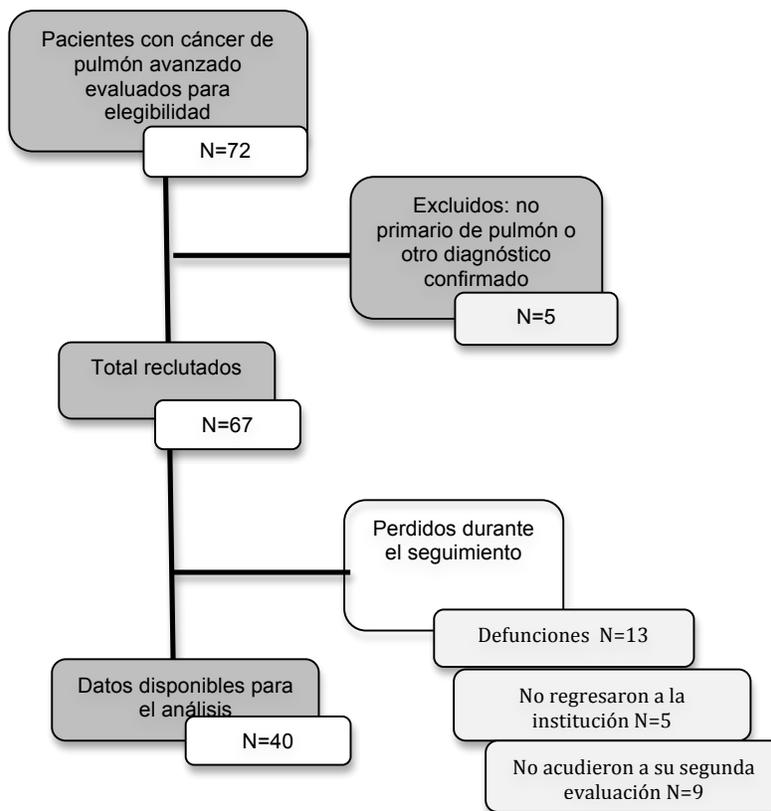
De acuerdo al artículo 17 el estudio se considera de Investigación con riesgo mínimo ya que es un estudio prospectivo que emplea el riesgo de datos a través de procedimientos comunes o tratamiento rutinarios como son : pesar al sujeto, realización de impedancia bioeléctrica y

además darle a probar 3 series de 5 diluciones de glutamato monosódico, sacarosa y urea para la identificación de umbral de percepción y umbral de reconocimiento e interrogarlo para llenar los instrumentos. Los cuales no conllevan un riesgo mayor, que el normal esperado para estas prácticas en el servicio de Clínica de Cáncer de Pulmón del Instituto Nacional de Cancerología.

10. Resultados

Se invitó a participar a 72 pacientes con CP recién diagnosticado vírgenes a tratamiento, de los cuales un total de 40 pacientes completaron su evaluación basal y su seguimiento después de dos ciclos de quimioterapia con cisplatino y paclitaxel (Figura 1) .

Figura 1. Diagrama de flujo de los participantes del estudio.



Como características generales(Cuadro 1), los pacientes incluidos tuvieron una media de edad de 55 años, 55.5±15 kg de peso, siendo proporcional tanto hombres como mujeres, en su mayoría con adenocarcinoma, estadio IV con buen estado funcional, 7% eran fumadores y 35% se encontraban desnutridos según la EGS-GP (Anexo 4).

Cuadro 1. Características Basales

Variable	Basal(T0) n (%)
Edad (años) ♦	55.5 ± 15
Talla (m) *	1.6 (0.15)
Sexo H	20(50)
M	20(50)
Adenocarcinoma	32 (80)
Carcinoma Epidermoide	5 (12.5)
Mesotelioma	3 (7.5)
Estadio III	7 (19.4)
IV	29 (80.6)
ECOG I	34(89.5)
II	4(10.5)
Karnofsky < 80	4 (10)
≥ 80	36 (90)
Tabaquismo	3(7.5)
Consumo del Alcohol	7(17.5)

♦Media ± DE

* Mediana (Rango intercuartilar)

Cuadro 2. EGS, características antropométricas y Bioquímicas pre-postquimioterapia.

Variables antropométricas y bioquímicas	T0 Media ±DE N=40	T1 Media ±DE N=40	p T pareada
Peso (kg)	62.2 ± 14.5	60.5 ± 13.9	0.001
IMC (kg/m ²)	24.5 ± 4	24.1 ± 4	0.118
Grasa Kg	20.09 ± 7.7	19.67 ±6.5	0.671
MLG Kg	41.79 ± 13	41.26 ±11.9	0.694
Ángulo de fase (°)	7.3 (1.7)*	6.6 (5.1)*	0.326
Hemoglobina (g/dl)	14 ± 1.9	13 ± 1.7	<0.001
Hematocrito (%)	43.3 (7.8)*	37.97 (6.9)*	<0.001
Plaquetas (x 10 ⁹ /L)	363.8 ± 153	307.6 ± 176	0.037
Leucocitos (x 10 ⁹ /L)	8.7 ± 3.2	6.2 ± 3.26	<0.001
Linfocitos(x 10 ⁹ /L)	1.5 (0.9)*	1.45 (0.9)*	0.601
Neutrofilos (x 10 ⁹ /L)	5.6 (3.4)*	3.3 (2.9)*	<0.001
Albumina (g/dL)	3.4 ±.6	3.6 ± .5	0.794

EGS n (%)	A	36 (65)	23 (57.5)	0.607
	B o C	14 (35)	17 (42.5)	

*Mediana (Rango intercuartil), Wilcoxon; n(%) Mc Nemar.
T0: tiempo 0, antes de la quimioterapia / T1: tiempo 1, después de 2 ciclos de quimioterapia

En el cuadro 2. Se describen las características antropométricas y bioquímicas tanto basales como post-quimioterapia, en las que destaca dentro de las antropométricas diferencia estadísticamente significativa en el peso, descendiendo después de tratamiento ($p < 0.001$). En cuanto a los parámetros bioquímicos es evidente el deterioro después de la quimioterapia en hemoglobina, hematocrito, plaquetas, leucocitos y neutrófilos. Así también, destaca que el 35% presentan algún grado de desnutrición según la evaluación global subjetiva (EGS; B: en riesgo de desnutrición o desnutrición moderada y C: desnutrición severa) y después de recibir tratamiento por 2 ciclos (T1) asciende a 42.5%.

De acuerdo a la evaluación pre-postquimioterapia destaca el aumento de la toxicidad gastrointestinal según el CTCAE (Criterios de Terminología Común para Efectos Adversos); náusea ($p = 0.013$), fatiga ($p = 0.031$) y neuropatía ($p = 0.002$) [Cuadro 3]. Sin embargo no se encontraron diferencias significativas en cuanto a alteraciones gastrointestinales reportadas por los pacientes (Cuadro 4), ni en apetito (Cuadro 5), consumo de alimentos, de macro y micronutrientes después de recibir tratamiento. (Cuadro 6)

En cuanto a calidad de vida, se encontraron diferencias significativas para algunas escalas funcionales incluyendo una mejora en el rol funcional y funcionamiento emocional, así como

diminución de síntomas entre ellos; fatiga, insomnio, pérdida del apetito, constipación, disnea, tos, alopecia y dolor (Figura 2).

Cuadro 3. Toxicidad CTCAE pre-postquimioterapia

TOXICIDAD CTCAE	BASAL (T0) n(%) N=40	T1 n(%) N=40	p Mc Nemar
Nausea	6 (15)	16 (40)	0.013
Vómito	3 (7.5)	7 (17.5)	0.289
Anorexia	11 (27.5)	7 (17.5)	0.388
Diarrea	4 (10)	5 (12.5)	1
Estreñimiento	7 (17.5)	8 (20)	1
Disgeusia	8 (20)	10 (25)	0.727
Fatiga	2 (5)	8 (20)	0.031
Neuropatía	0 (0)	10 (25)	0.002

T0: tiempo 0, antes de la quimioterapia / T1: tiempo 1, después de 2 ciclos de quimioterapia

Cuadro 4. Alteraciones Gastrointestinales pre-postquimioterapia según cuestionario.

	T0 n (%) N= 40	T1 n (%) N= 40	p Mc Nemar
Saciedad temprana	21(52.5)	18(45)	0.607
No se termina el plato	12(30)	12(30)	1
Sabor amargo	12(30)	17(42.5)	0.180
Boca seca	27(67.5)	23(57.5)	0.388
Nausea	11(27.5)	11(27.5)	1
Dolor que impida comer	3(7.5)	1(2.5)	0.500
No tiene sabor	16(40)	14(35)	0.727
Sabor desagradable	9(23.1)	5(12.5)	0.289
Diferente sabor	15(37.8)	13(34.2)	1
Anorexia (FACT)	6 (15)	4 (10)	0.625

T0: tiempo 0, antes de la quimioterapia / T1: tiempo 1, después de 2 ciclos de quimioterapia

Cuadro 5. Descripción de apetito y proporción del consumo de

	T0	T1
--	----	----

alimentos pre-

		n (%) N= 40	n (%) N= 40
Apetito último mes	Aumentado	5(12.5)	12(30)
	Normal	14(35)	16(40)
	Disminuído	21(52.5)	12(30)
% consumo principal	100%	27(69.2)	30(75)
	75%	5(12.8)	7(17.5)
	50%	5(12.8)	1(2.5)
	25%	2(5.1)	2(5)
	0%	0	0

postquimioterapia.

T0: tiempo 0, antes de la quimioterapia / T1: tiempo 1, después de 2 ciclos de quimioterapia

Cuadro 6. Consumo energético y nutrimental de acuerdo al cuestionario SNUT pre-postquimioterapia

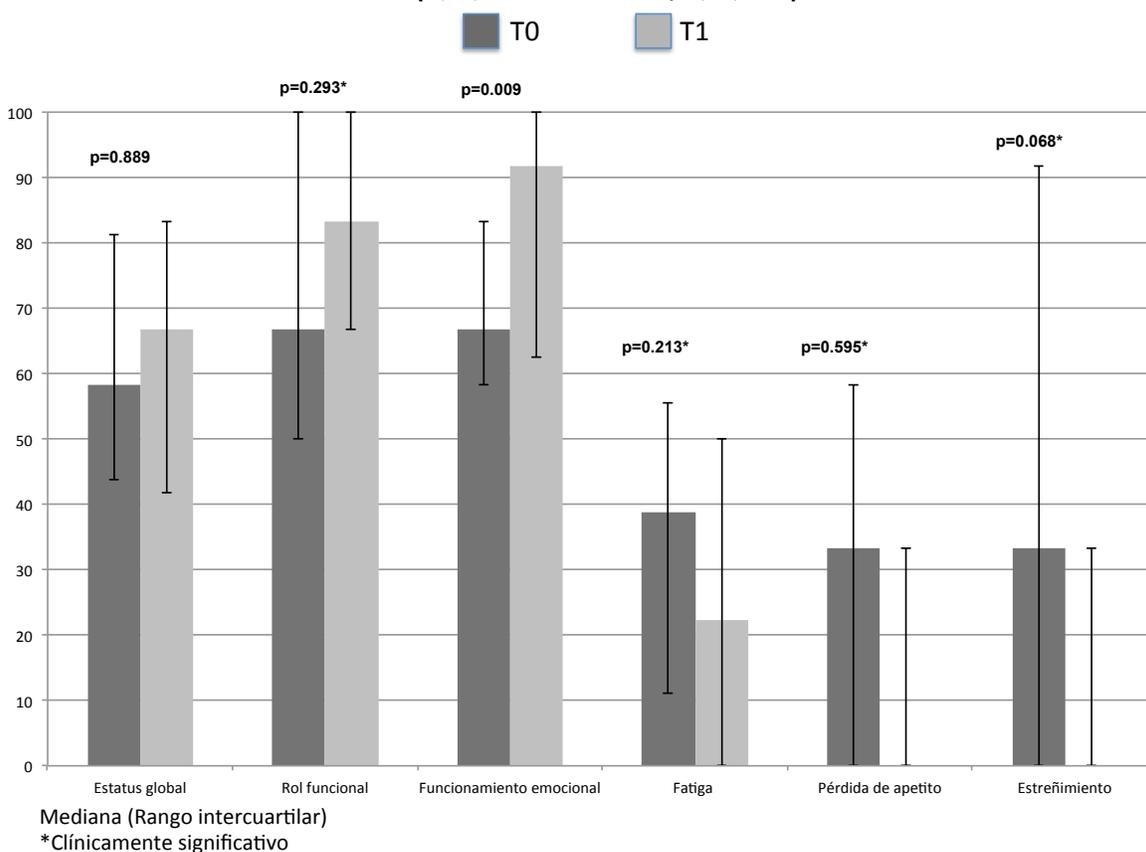
Variable SNUT	T0 n (%) N=40	T1 n (%) N=40	p T pareada
Kcal (Kcal)	1917.7 ± 828.2	1936.1 ± 827.3	0.729
Proteínas (gr)	62.7 ± 26	68.9 ± 34.5	0.660
Proteína origen Animal (gr)	32.2 ± 16.5	34.9 ± 17.9	0.756
Hidratos de carbono (gr)	275.8 ± 119.3	264.7	0.453
Fe (mg)	11.2 ± 4.5	12.3 ± 7.1	0.631

Sodio (mg)	1486.7 ± 721	1620.3 ± 1111.7	0.664
Zinc (mg)*	11.43 (5.9)	13.75 (13.58)	0.170
B6 (mg)	1.58 ± .8	1.6 ± .8	0.947
Folatos (µg)*	475.03 (731.9)	551.2 (945.7)	0.505
B12 (µg)*	4.8 ± 3.4	6.5 ± 6	0.221
Alcohol (gr)*	0 (0.3)	0 (0)	0.002
Cafeína (gr)*	11.6 (109.4)	15.39 (58.5)	0.247
Nitratos (gr)*	48.9 (31.2)	53.1 (33.9)	0.221
Grasa (gr)	69.3 ± 29.8	70.4 ± 31.7	0.689

*Mediana (Rango intercuartilar), Wilcoxon

T0: tiempo 0, antes de la quimioterapia / T1: tiempo 1, después de 2 ciclos de quimioterapia

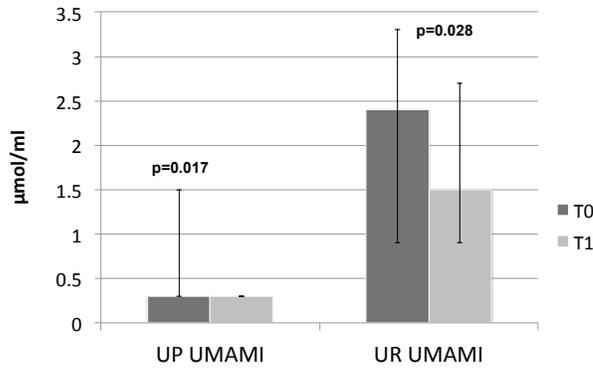
Figura 2. Calidad de Vida pre-post quimioterapia según cuestionario EORTC (QLQ-C30 versión 3.0, QLQ-C13)



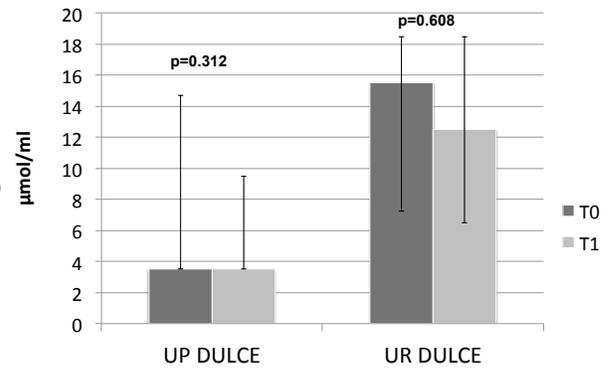
T

En términos de agudeza del gusto, la mediana de los umbrales de percepción (UP) y reconocimiento (UR) para el umami, y la mediana del umbral de detección del amargo se incrementaron significativamente después de recibir la quimioterapia (Figura 3)

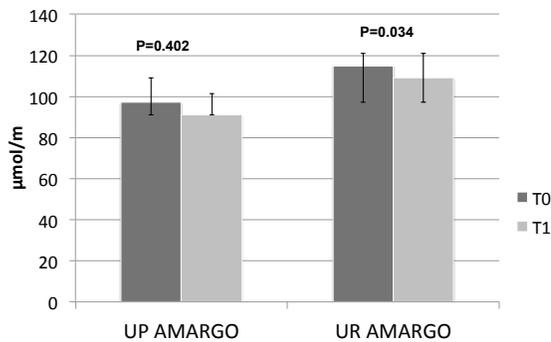
Figura 3. Medianas de detección y reconocimiento de los gustos básicos: umami, dulce y amargo en pacientes con cáncer de pulmón avanzado pre-postquimioterapia.



Mediana del umbral de percepción (UP) y reconocimiento (UR) del umami en pacientes con cáncer de pulmón avanzado pre-postquimioterapia.



Mediana del umbral de percepción (UP) y reconocimiento (UR) del dulce en pacientes con cáncer de pulmón avanzado



Mediana del umbral de percepción (UP) y reconocimiento (UR) del amargo en pacientes con cáncer de pulmón avanzado

μmol/ml = micromoles/mililitro
 Mediana (rango intercuartil)
 T0: tiempo 0, basal
 T1: tiempo 1, después de 2 ciclos de quimioterapia
 UP: Umbral de detección
 UR: Umbral de reconocimiento
 Wilcoxon

En el caso del dulce, diferencias limítrofes fueron encontradas al comparar las variaciones pre-postquimioterapia entre: $\leq 9.5 \mu\text{mol/ml}$ vs $> 9.5 \mu\text{mol/ml}$ para el umbral de percepción (Figura 4), también incrementando la agudeza de percepción del dulce después de la quimioterapia ($p=0.092$) [Cuadro 7].

Figura 4. Concentraciones de las diluciones de los 3 gustos básicos.

Gusto	Estímulo	Concentraciones (µmol/ml)					
Umami	GMS	.3	.9	1.5	2.1	2.7	≥ 2.7
Dulce	Sacarosa	3.5	6.5	9.5	12.5	15.5	≥ 15.5
Amargo	Urea	91	97	103	109	115	≥ 115



Hipogusia
Hipergeusia

Gusto	Estímulo	Concentraciones (µmol/ml)					
		1	2	3	4	5	6

Cuadro 7. Umbral de detección del dulce en pacientes con cancer de pulmón avanzado pre-postquimioterapia.

UP dulce	T0 n(%)	T1 n(%)	P
3.5-9.5 µmol/ml	26 (65)	33 (82.5)	0.092
> 9.5 µmol/ml	14 (35)	7 (17.5)	

Prueba Mc Nemar

De acuerdo a la diferencia pre-postquimioterapia en los UP y UR de los 3 gustos básicos, la mediana de cambio fue 0 como se muestra en el Cuadro 8.

Cuadro 8. Mediana de la diferencia pre-postquimioterapia (Tiempo 1-Tiempo 0)

Gusto	Mediana (RI)
UP umami	0 (1.2)
UR umami	-0.15 (1.2)
UP dulce	0 (8.25)
UR dulce	0 (9)
UP amargo	0 (12)
UR amargo	0 (18)

RI= Rango intercuartilar

T1-T0

Positivo = ↓ UP y/o UR (Hipogusia)

Negativo = ↑ UP y/o UR (a menor concentración, mayor percepción y/o reconocimiento, ó Hipergeusia)

Separando los grupos por el cambio en los UP y UR postquimioterapia se pueden dividir de 2 formas; hipergeusia (los que disminuyeron sus UP/UR ó permanecieron igual versus los que aumentaron [≤ vs >]) o hipogusia (los que aumentaron UP/UR ó permanecieron igual versus los que lo disminuyeron. [≥ vs <]).

10.1 Umami

10.1.1 Umbral de percepción umami (UPU): hipergeusia / hipogusia

**Cuadro 9. Cuadro resumen de los hallazgos encontrados en los grupos:
 \leq UPU vs $>$ UPU y \geq UPU vs $<$ UPU**

\leq UPU Sin cambio / Hipogeusia n=22	$>$ UPU Hipergeusia n=18	
<ul style="list-style-type: none"> × Tendencia a mayor pérdida de peso (p=0.065) × Tendencia a menor IMC (p= 0.066) 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Clínicamente menor pérdida de apetito (p=0.653[†]) × Clínicamente aumento en la neuropatía (p=0.092[†]) 	
\geq UPU Sin cambio / Hipergeusia n=34	$<$ UPU Hipogeusia n=6	De
<ul style="list-style-type: none"> × Tendencia a una disminución de albumina (p=0.087) × Clínicamente mayor neuropatía periférica 0.240[†] entre grupos 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Aumento en el funcionamiento social (p=0.055) entre grupos 	scri pción de vari abl

e analizadas (Apéndice 16.1)

Existió una tendencia a mayor pérdida de peso (p=0.065) así como en IMC (p= 0.066) en el grupo que disminuyó o permaneció igual su UP del umami (\leq UPU) vs los que aumentaron su umbral ($>$ UPU) [Cuadro {1}]. Sin embargo en el grupo que disminuyeron su umbral ($<$ UPU) no se encontraron diferencias en las variables antropométricas. (Cuadro {8})

Así mismo, en los que aumentaron su umbral de percepción ($>$ UPU) incremento la neuropatía periférica medida por cuestionario de calidad de vida (p=0.092[†]), la cuál se ha reportado ser un efecto de la quimioterapia y puede estar relacionada al desarrollo de disgeusia. También destaca clínicamente menor pérdida de apetito ($>$ UPU) a mayor percepción del umami (Cuadro {5}). No se encontraron diferencias entre los grupos en el consumo energético y nutrimental (Cuadro {3}).

En relación al grupo con $>$ UPU se observó un incremento en la neuropatía periférica (variable de CV) mientras que en el grupo con $<$ UPU se observa un incremento en el funcionamiento social, escala de calidad de vida. (Cuadro {5} y {12})

10.1.2 Umbral de reconocimiento umami (URU): Hipergeusia/hipogeusia

**Cuadro 10. Cuadro resumen de los hallazgos encontrados entre grupos:
 \leq URU vs $>$ URU ; URU vs $<$ URU**

\leq URU Sin cambio / Hipogeusia	$>$ URU Hipergeusia
---------------------------------------	------------------------

n=20		n=20	
		<ul style="list-style-type: none"> × Disminución en el estatus global entre grupos (p= 0.016) × Clínicamente mayor neuropatía periférica P=0.115⁺entre grupos × Mayor frecuencia de estreñimiento (p= 0.044) × Mayor frecuencia de disgeusia (p=0.028) × Tendencia a mayor anorexia (p=0.091) × Mayor frecuencia de falta de gusto o ageusia (p=0.047) × Tendencia a encontrarle diferente sabor a la comida (p=0.082) 	
≥ URU Sin cambio / Hipergeusia n=31		< URU Hipogeusia n=9	
<ul style="list-style-type: none"> × Mayor neuropatía (P=0.024) 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Mejor estatus global (p=0.036) ✓ Clínicamente mejor rol funcional (p=0.081⁺) ✓ Clínicamente mejor funcionamiento emocional (p=0.477⁺) ✓ Clínicamente menor estreñimiento (p= 0.250⁺) ✓ Clínicamente menor fatiga (p= 0.624⁺) ✓ Clínicamente menor dolor (p=0.159⁺) ✓ Menor disnea (p= 0.040) 		De scri pci ón de vari abl e

analizadas (Apéndice 16.1.3)

En el grupo > URU destacan entre las variables de toxicidad (CTCAE) mayor frecuencia de estreñimiento (p= 0.044), disgeusia (p=0.028) y una tendencia a mayor anorexia (p=0.091) [Cuadro {20}], así como, mayor frecuencia de falta de gusto o ageusia (p=0.047) [Cuadro {21}], una tendencia a encontrarle diferente sabor a la comida (p=0.082) [Cuadro XXXX], aumento en la neuropatía periférica (p=0.115⁺) y disminución en el estatus global de calidad de vida (p=0.016) en comparación con ≤URU, grupo en el que se aprecia además de un mejor estatus global (p=0.036), clínicamente mejor rol funcional (p=0.081⁺) y mayor funcionamiento emocional (p=0.477⁺); menor fatiga (p= 0.624⁺), dolor (p=0.159⁺), disnea (p= 0.040), estreñimiento (p= 0.250) [Cuadro {19}].

10.2 Dulce

10.2.1 Umbral de percepción del dulce (UPD): hipergeusia/hipogeusia

**Cuadro 11. Cuadro resumen de los hallazgos encontrados entre grupos:
≤ UPD vs > UPD ; ≥ UPD vs <UPD**

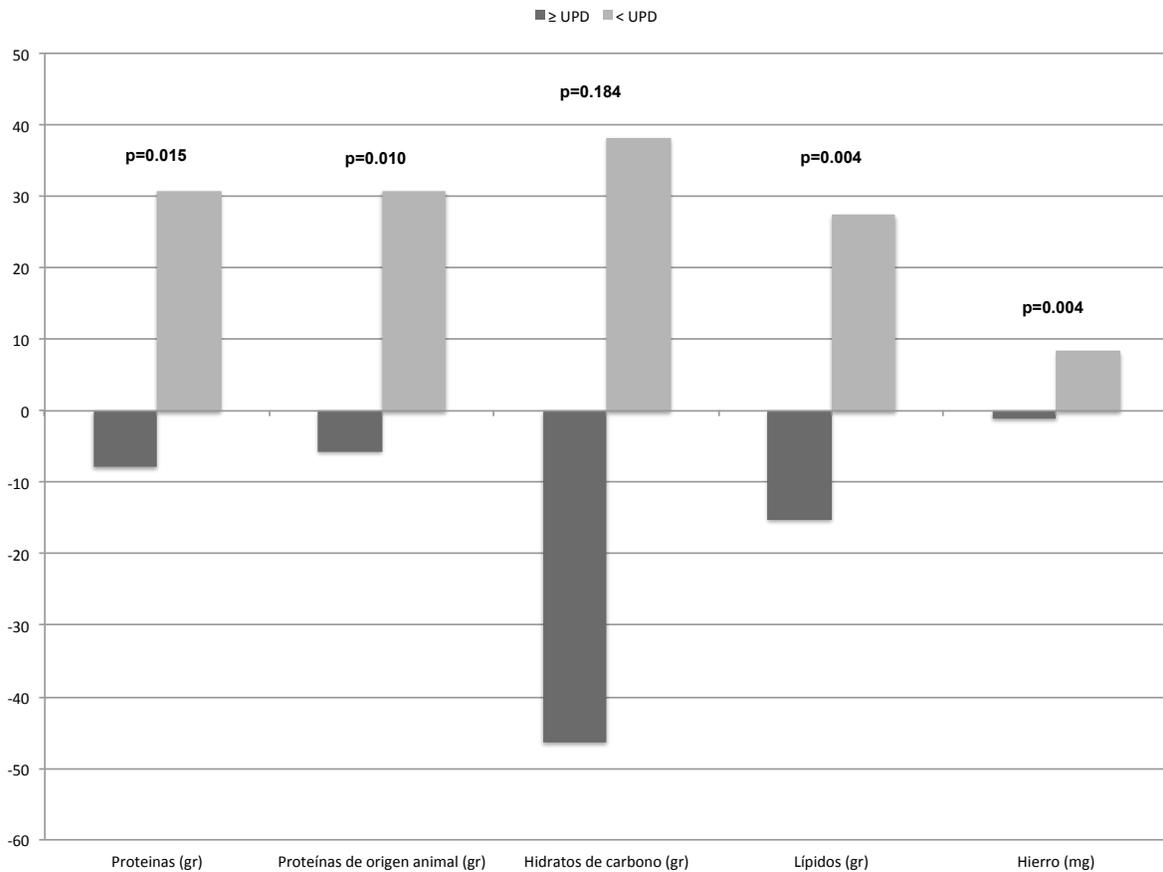
≤ UPD Sin cambio / Hipogeusia n=29	> UPD Hipergeusia n=11
<ul style="list-style-type: none"> × Disminución en IMC p=0.006 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Menor consumo de grasas (p=0.042)

<ul style="list-style-type: none"> × Mayor frecuencia de boca seca (p=0.003) × Tendencia a mayor frecuencia de desnutrición (p=0.079) 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Clínicamente menor pérdida de apetito (p=0.245[†]) ✓ Menor fatiga (p=0.243[†])
≥ UPD Sin cambio / Hipergeusia n=29	< UPD Hipogeusia n=11
<ul style="list-style-type: none"> × Disminución plaquetas (p=0.041) × Tendencia a la disminución en el consumo de energía (p=0.076) × Menor consumo de proteínas (P=0.015), proteínas de origen animal (p=0.010), grasas (p=0.004), hierro (p=0.047). 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Tendencia al aumento en el consumo de energía (p=0.076) ✓ Mayor consumo de proteínas (p=0.015) , proteínas de origen animal (p=0.010), grasas (p=0.004), hierro (p=0.047) ✓ Clínicamente menor pérdida del apetito (p=0.967[†]) entre grupos

Descripción de variable analizadas (Apéndice 16.2)

En los sujetos con menor percepción del dulce (<UPD) existe una tendencia a un mejor consumo energético (p=0.076) y significativamente mayor consumo de proteínas, proteínas de origen animal (p=0.010), grasas (p=0.004) y hierro (p=0.047) en contraste con su menor consumo en el grupo con mayor o igual percepción (≥ UPD) [Cuadro {38}], fenómeno que coincide clínicamente con los niveles de plaquetas, aumentadas en el grupo con menor percepción (<UPD) y disminuidas en los de mayor percepción (≥ UPD, p=0.041) [Cuadro {37}] [Figura 5].

Figura 5. Diferencias en parámetros dietéticos en pacientes con cáncer de pulmón avanzado pre-post quimioterapia: ≤ UPD vs > UPD



10.3 Amargo

10.3.1 Umbral de percepción del amargo (UPA):hipergeusia/hipogeusia

**Cuadro 12. Cuadro resumen de los hallazgos encontrados entre grupos:
≤ UPA vs > UPA ; ≥ UPA vs < UPA**

≤ UPA Sin cambio / Hipogeusia n=24	> UPA Hipergeusia n=16
✓ Clínicamente mayor disminución en fatiga (p=0.104 [†])	× Tendencia a mayor frecuencia de anorexia (p=0.094)
× Mayor frecuencia de boca seca (p=0.037)	
≥ UPA Sin cambio / Hipergeusia n=33	< UPA Hipogeusia n=7
✓ Clínicamente mayor funcionamiento emocional (p=0.277 [†])	✓ Clínicamente aumento en el rol funcional (p=0.235 [†]) y menor fatiga (p=0.275 [†])

Descripción de variable analizadas (Apéndice 16.3)

Los casos con menor umbral de percepción al amargo (\leq UPA) presentaron una tendencia a mayor reducción de la frecuencia de anorexia ($p=0.094$) [Cuadro {48}] y en los del grupo $<$ UPA se observa una mejoría en el rol funcional ($p=0.235$)[Cuadro {54}]

11. Discusión

Los resultados de este estudio muestran que la agudeza del gusto se ve modificada por la quimioterapia. El efecto de la quimioterapia Cisplatino/carboplatino con paclitaxel se ve reflejado en el aumento en la agudeza del gusto, en este caso en el umbral de percepción y reconocimiento del umami, así como en el umbral de percepción del amargo.

Un pequeño número de estudios previos sobre la agudeza del gusto en pacientes con cáncer con quimioterapia han reportado resultados similares, sin embargo estos hallazgos son difíciles de evaluar y poner en contexto. Incluyen diferentes tipos de cáncer, de esquemas de quimioterapia, de técnicas de evaluación de la disgeusia y son estudios transversales, sin evaluar la percepción de los gustos antes del inicio de la quimioterapia. Entre ellos se incluye el estudio transversal de Wall y cols., en 1983⁴⁹ en donde pacientes con leucemia presentan una agudeza del gusto mayor para la percepción del amargo y el dulce y para el reconocimiento de los 4 gustos básicos comparado con controles. En el estudio de Gallagher y cols. en 1983⁶¹, donde los pacientes con cáncer de varios tipos y con varios esquemas de tratamiento no especificados tienen una mayor agudeza al reconocimiento del dulce, la agudeza al reconocimiento del amargo es menor en los pacientes con cáncer en comparación con controles, sin existir diferencias en el presente estudio para la agudeza al reconocimiento del amargo y lo contrario a lo reportado por Sánchez-Lara y cols. en el 2010⁶⁸, en donde la agudeza del gusto tanto para la percepción del dulce y el reconocimiento del amargo se encuentran aumentados en pacientes con cáncer de varios tipos con dos ciclos de quimioterapia en comparación con controles.

Así mismo, en el estudio de Mulder y cols. en 1983⁵², uno de los pocos prospectivos, la agudeza del gusto para la percepción y reconocimiento de los 4 gustos básicos fue reportada más intensa después de la quimioterapia no especificada, en pacientes con cáncer de piel. En el estudio transversal de Skolin y cols. en el 2006⁵⁴, los pacientes pediátricos con cáncer (linfoma, leucemia, cerebro, entre otros.) con diferentes tratamientos presentaron mayor agudeza del gusto amargo que los controles. Y por último, Strasser y cols. en el 2008⁵¹ reporta en un ensayo clínico que el 85% de 41 pacientes incluyendo cáncer de mama,

pulmón, próstata, entre otros, presentaron un aumento en la disgeusia medido por tiras empapadas en la dilución después de recibir quimioterapia a base de taxanos.

En el presente estudio, aumentar (hipergeusia) o mantener la agudeza del gusto para la percepción del umami disminuyó clínicamente la pérdida de apetito, sugiriendo que la percepción del gusto es necesaria para estimular el apetito. Sin embargo, una mayor sensibilidad para el reconocimiento del umami, se asocia al deterioro del estatus global de la calidad de vida, probablemente porque una mayor sensibilidad al reconocimiento del umami, distorsiona el sabor de los alimentos disminuyendo su atractivo y con esto su consumo, contribuyendo al desarrollo de anorexia.

Por otra parte, disminuir la agudeza del gusto para el reconocimiento del umami se asoció a resultados favorables como es la mejora en algunas escalas de calidad de vida entre ellas, el estatus global, rol funcional, funcionamiento emocional, disminución de fatiga, estreñimiento y neuropatía, posiblemente por que al degustar los alimentos, no se pierde por completo el placer al comer, ya que si bien no tiene tanto sabor la comida siempre hay ingredientes que pueden mejorar su sabor y evitar comer a disgusto. Además, alimentarse en esta enfermedad es de vital importancia para un buen estado nutricional, reflejado en sentirse bien el paciente física y emocionalmente, así como con más energía.

La diferencia entre los fenómenos presentados con el aumento en la percepción y el reconocimiento del umami sugieren que un aumento en la percepción resulta favorable si no condiciona a un aumento en el reconocimiento. Ya que el reconocimiento del umami, a pesar de ser un gusto básico difícilmente identificable por su reciente descubrimiento, se puede asociar a algún alimento, recuerdo, gusto o condimento, que hacen evidente un reconocimiento. En cambio la percepción es únicamente la diferenciación con el agua natural, sin identificarlo necesariamente.

El aumento en la sensibilidad del gusto tanto en el umami como en el amargo sugiere estar asociado a neuropatía periférica, de acuerdo al cuestionario de calidad de vida y vinculada con efectos desfavorables promoviendo anorexia y al deterioro en algunas escalas de calidad de vida. La neuropatía clínica se presenta en el 80% de los pacientes tratados tanto con cisplatino como con paclitaxel por separado, insinuando que ambos promueven más aún el desarrollo de neuropatía. La neuropatía periférica significa que los nervios no funcionan apropiadamente y se manifiesta de diferente forma según la parte afectada; el presente

estudio parece afirmar que en el caso del sentido del gusto, la sensibilidad se encuentra aumentada.

En el caso de aumentar la agudeza (> umbral) del gusto en la percepción del amargo, además de existir una tendencia a condicionar un aumento en el desarrollo de anorexia, fenómeno explicado por el mal sabor percibido de los alimentos, una disminución se ve reflejado en cambios favorables en escalas de calidad de vida incluyendo rol funcional y disminución en fatiga, quizá por la misma razón que en el umami: encontrar placentero condimentando los alimentos que les falta sabor es mas fácil que combatir la distorsión o aumento del sabor, impidiendo disfrutar los alimentos.

Por otro lado, aunque no se encontraron diferencias significativas al comparar las variaciones de las medianas en los umbrales de percepción y reconocimiento del dulce pre-post quimioterapia, se encontraron diferencias limítrofes ($p < 0.009$) al cambio que se generó al dividir las diluciones en solo 2 grupos ($\leq 9.5 \mu\text{mol/ml}$ contra $> 9.5 \mu\text{mol/ml}$). Aquellos que aumentaron (hipergeusia) o mantuvieron (\geq umbral) su agudeza del gusto para la percepción del dulce tuvieron una disminución en el consumo de proteínas, grasas y hierro en comparación con los que disminuyeron la agudeza en su percepción, aumentando significativamente su consumo. Hallazgo que concuerda con el estudio previo de Sánchez-Lara y cols.⁶⁸ en donde los pacientes con cáncer con 2 ciclos de quimioterapia con un umbral de percepción \geq a $6.4 \mu\text{mol/ml}$ tuvieron un consumo energético, de proteínas, hidratos de carbono, grasa y zinc significativamente menor que aquellos que perciben $<$ a $6.4 \mu\text{mol/ml}$. Y confirma que la alteración del gusto afecta el consumo de alimentos⁶³ y eventualmente el estado nutricional y la calidad de vida, particularmente el aumento en la percepción del dulce.

Cabe señalar, que no se encontraron diferencias en el consumo de hidratos de carbono entre los grupos con mayor o menor agudeza al dulce, siendo los alimentos fuente con mayor sabor dulce. Posiblemente explicado por que el aumento de sabor dulce en los alimentos no necesariamente afecta el consumo ya que esta mas cerca de ser placentero que desagradable. En el caso de las proteínas una hipótesis sería, que los alimentos principales fuente de proteínas y hierro difícilmente se les encontraría buen sabor acentuando un sabor dulce en ellos.

La deficiencia de zinc ha sido asociada con la alteración del gusto, ya que es requerido para la síntesis y actividad de proteínas salivales del gusto, las cuales juegan un papel en los receptores de las papilas gustativas.⁷¹ Sin embargo la medición del zinc es difícil ya que las concentraciones séricas de zinc responden a cambios no nutricionales.⁷² Razón por la cual la concentración de zinc sérico no es un indicador confiable del estado del zinc. Además, no se ha encontrado ninguna asociación entre las concentraciones séricas de zinc y agudeza del gusto en voluntarios sanos.⁷³ Y si la tuviera, se asociaría con hipogeusia y en el presente estudio se reporta un menor consumo de zinc cuando existe una mayor agudeza para el dulce. En el resto de los gustos medidos no se encontraron diferencias entre los grupos (hipergeusia/hipogeusia).

En este estudio, después de recibir 2 ciclos de quimioterapia con cisplatino/paclitaxel no se encontraron diferencias en el umbral de reconocimiento del dulce ni del amargo entre los grupos; \geq umbral versus $<$ umbral ó \leq umbral versus $>$ umbral. Cabe destacar que algunos pacientes no percibieron o reconocieron ninguno de los gustos después de recibir la quimioterapia, más sin embargo si disminuyeron en número comparados con la evaluación basal. El único gusto que no sufrió cambio alguno en número fue el umbral de reconocimiento del dulce en el que 13 (32.5%) pacientes no lo reconocieron antes ni después de la quimioterapia.

El presente estudio sugiere mayores efectos favorables en aquellos que mantuvieron o disminuyeron (\leq umbral) su agudeza del gusto, explicado por no causar distorsión de los sabores, sino una falta de sazón para el paciente posiblemente solucionada con condimentos u otras estrategias.

Los paciente pacientes con cáncer de pulmón avanzado experimentan en más del 50% desnutrición, por lo que se busca mantener o procurar un buen estado nutricional desde antes de recibir tratamiento y/o evitar un deterioro del mismo para minimizar los efectos adversos provocados por los tratamientos. El presente estudio refleja que una alteración de la agudeza del gusto no necesariamente está asociada a cambios cualitativos o cuantitativos en el consumo de alimentos, sin embargo la alteración del gusto puede afectar o reducir el placer de comer y por consiguiente su calidad de vida. Las intervenciones terapéuticas para contrarrestar las alteraciones del gusto, deben estar dirigidas a promover el placer al comer.

12. Conclusión

Dos ciclos de quimioterapia a base de cisplatino y paclitaxel en pacientes con cáncer de pulmón avanzado afecta o modifica la agudeza del gusto, particularmente aumenta el umbral de percepción y reconocimiento del umami, así como en el umbral de percepción del amargo, y es asociado a mayores efectos desfavorables que en la disminución en la agudeza.

Un aumento en el umbral de percepción del umami se asoció clínicamente a menor pérdida de peso y a un aumento en la neuropatía; y la disminución a un aumento en el funcionamiento social.

Un aumento en el umbral de reconocimiento del umami esta asociado con menor estatus global, mayor neuropatía periférica clínica, mayor frecuencia de estreñimiento, disgeusia (toxicidad CTCAE), anorexia, ageusia y una tendencia a encontrarle diferente sabor a la comida (disgeusia reportada); y la disminución con mejores parámetros en escalas de calidad de vida, entre ellos: estatus global, rol funcional, funcionamiento emocional, menor estreñimiento, fatiga, dolor y disnea.

Aumentar el umbral de percepción del dulce se asoció con menor consumo de grasas y menor fatiga; y disminuir el umbral al dulce se encontró una tendencia a mayor consumo de energía y asociado a mayor consumo de proteínas, proteínas de origen animal, grasa y hierro. Tener un aumento en el umbral de percepción al amargo tiene una tendencia a mayor frecuencia de anorexia, mientras que una disminución se asoció clínicamente con aumento en el rol funcional y con menor fatiga.

Las estrategias en el manejo de la disgeusia deben enfocarse al incrementar la agudeza del gusto, condicionado a efectos desfavorables en el estado nutricional y calidad de vida, más que en aquellos con disminución en la sensibilidad.

13. Bibliografía

1. Ruiz-Godoy L, Rizo Rios P, Sanchez Cervantes F, Osornio-Vargas A, Garcia-Cuellar C, Meneses Garcia A. Mortality due to lung cancer in Mexico. *Lung Cancer* 2007;58:184-90.
2. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010;127:2893-917.
3. Samet JM. Environmental causes of lung cancer: what do we know in 2003? *Chest* 2004;125:80S-3S.
4. Arrieta O, Campos-Parra AD, Zuloaga C, et al. Clinical and pathological characteristics, outcome and mutational profiles regarding non-small-cell lung cancer related to wood-smoke exposure. *J Thorac Oncol* 2012;7:1228-34.
5. Ginsberg RJ VE RA, ed. Cancer of the lung, section 2: nonsmall cell lung cancer. *Cancer: Principles & Practice*.1997.
6. Chang JY BJ, Goviandan R, Komaki, R. . Lung. In: Wilkins. LW, ed. *Principles and Practices of Radiation Oncology* 5th ed ed. Philadelphia2008:1076-108.
7. Watanabe H, Yamamoto N, Tamura T, et al. Study of paclitaxel and dose escalation of cisplatin in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2003;33:626-30.
8. Pfister DG, Johnson DH, Azzoli CG, et al. American Society of Clinical Oncology treatment of unresectable non-small-cell lung cancer guideline: update 2003. *J Clin Oncol* 2004;22:330-53.
9. Sarhill N, Mahmoud FA, Christie R, Tahir A. Assessment of nutritional status and fluid deficits in advanced cancer. *Am J Hosp Palliat Care* 2003;20:465-73.
10. Wie GA, Cho YA, Kim SY, Kim SM, Bae JM, Joung H. Prevalence and risk factors of malnutrition among cancer patients according to tumor location and stage in the National Cancer Center in Korea. *Nutrition* 2010;26:263-8.
11. Arrieta O, Michel Ortega RM, Villanueva-Rodriguez G, et al. Association of nutritional status and serum albumin levels with development of toxicity in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with paclitaxel-cisplatin chemotherapy: a prospective study. *BMC cancer* 2010;10:50.
12. Bossola M, Pacelli F, Doglietto GB. Novel treatments for cancer cachexia. *Expert Opin Investig Drugs* 2007;16:1241-53.
13. Ross PJ, Ashley S, Norton A, et al. Do patients with weight loss have a worse outcome when undergoing chemotherapy for lung cancers? *Br J Cancer* 2004;90:1905-11.
14. Wie GA CY, Kim SY, Kim SM, Bae JM, Joung H. *Nutrition* 2009 Aug 7. (Epub ahead of print) Prevalence and risk factors of malnutrition among cancer patients according to tumor location and stage in the National Cancer Center in Korea. *Nutrition* Aug 7 2009;(Epub ahead of print).
15. Slaviero KA, Read JA, Clarke SJ, Rivory LP. Baseline nutritional assessment in advanced cancer patients receiving palliative chemotherapy. *Nutr Cancer* 2003;46:148-57.
16. Muscaritoli M, Anker SD, Argiles J, et al. Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia: joint document elaborated by Special Interest Groups (SIG) "cachexia-anorexia in chronic wasting diseases" and "nutrition in geriatrics". *Clin Nutr* 2010;29:154-9.
17. Marin Caro MM, Laviano A, Pichard C. Impact of nutrition on quality of life during cancer. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2007;10:480-7.
18. !!! INVALID CITATION !!!
19. Gómez-Candela C R-SL, Luengo-Pérez LM, Zamora-Auñón P, Celaya-Pérez S. , ed. *Intervención nutricional en el paciente oncológico adulto. Valoración nutricional en pacientes neoplásicos adultos*. 2003 ed: Barcelona; 2003.
20. Kubrak C, Jensen L. Critical evaluation of nutrition screening tools recommended for oncology patients. *Cancer Nurs* 2007;30:E1-6.

21. Jaime-Perez JC, Gonzalez-Llano O, Herrera-Garza JL, Gutierrez-Aguirre H, Vazquez-Garza E, Gomez-Almaguer D. Assessment of nutritional status in children with acute lymphoblastic leukemia in Northern Mexico: A 5-year experience. *Pediatr Blood Cancer* 2008;50:506-8; discussion 17.
22. Martin Salces M, de Paz R, Hernandez-Navarro F. [Therapeutic recommendations in the oncohematological patient]. *Nutr Hosp* 2006;21:379-85.
23. Omran ML, Salem P. Diagnosing undernutrition. *Clin Geriatr Med* 2002;18:719-36.
24. Langer CJ, Hoffman JP, Ottery FD. Clinical significance of weight loss in cancer patients: rationale for the use of anabolic agents in the treatment of cancer-related cachexia. *Nutrition* 2001;17:S1-20.
25. LM L. Valoración del estado nutricional del paciente oncológico. *Rev Oncol* 2004;6:11-8.
26. Gupta D, Lammersfeld CA, Vashi PG, et al. Bioelectrical impedance phase angle in clinical practice: implications for prognosis in stage IIIB and IV non-small cell lung cancer. *BMC Cancer* 2009;9:37.
27. Sanchez-Lara K, Turcott JG, Juarez E, et al. Association of nutrition parameters including bioelectrical impedance and systemic inflammatory response with quality of life and prognosis in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a prospective study. *Nutrition and cancer* 2012;64:526-34.
28. Lochs H, Dervenis C. Malnutrition--the ignored risk factor. *Dig Dis* 2003;21:196-7.
29. Hernandez-Avila M, Romieu I, Parra S, Hernandez-Avila J, Madrigal H, Willett W. Validity and reproducibility of a food frequency questionnaire to assess dietary intake of women living in Mexico City. *Salud Publica Mex* 1998;40:133-40.
30. Thoresen L, Fjeldstad I, Krogstad K, Kaasa S, Falkmer UG. Nutritional status of patients with advanced cancer: the value of using the subjective global assessment of nutritional status as a screening tool. *Palliat Med* 2002;16:33-42.
31. Gomez-Candela C, Luengo LM, Cos AI, et al. [Subjective global assessment in neoplastic patients]. *Nutr Hosp* 2003;18:353-7.
32. Capra S, Ferguson M, Ried K. Cancer: impact of nutrition intervention outcome--nutrition issues for patients. *Nutrition* 2001;17:769-72.
33. Gómez Candela C GdTdISEdNByAS, ed. *Pacientes Neoplásicos Adultos en Intervención Nutricional en el Paciente Oncológico Adulto*. Barcelona2003.
34. de Cos Escuin JS, Delgado IU, Rodriguez JC, Lopez MJ, Vicente CD, Miranda JA. [Stage IIIA and IIIB non-small cell lung cancer: results of chemotherapy combined with radiation therapy and analysis of prognostic factors]. *Arch Bronconeumol* 2007;43:358-65.
35. Sánchez-Lara K TJ, Juarez E, Villanueva G, Dorantes Y, Garralda M, Arrieta O. . The effect of an oral nutritional supplement with eicosapentaenoic acid on body composition , energy intake, quality of life, toxicity and survival in advanced non-small lung cancer. . *Journal of Thoracic Oncology* 2011;6:Supplement 2.
36. Fikentscher R, Gudziol H, Roseburg B. [Classification and definition of smell and taste disorders]. *Laryngol Rhinol Otol (Stuttg)* 1987;66:355-7.
37. Sánchez-Lara K RRLS-SR, Green-Renner D. Transtornos del gusto en pacientes oncológicos. *GAMO* 2009;8:2011-5.
38. Halyard MY. Taste and smell alterations in cancer patients--real problems with few solutions. *J Support Oncol* 2009;7:68-9.
39. Steinbach S, Hummel T, Bohner C, et al. Qualitative and quantitative assessment of taste and smell changes in patients undergoing chemotherapy for breast cancer or gynecologic malignancies. *J Clin Oncol* 2009;27:1899-905.
40. Rolls ET. The representation of umami taste in the taste cortex. *J Nutr* 2000;130:960S-5S.

41. Hovan AJ, Williams PM, Stevenson-Moore P, et al. A systematic review of dysgeusia induced by cancer therapies. *Support Care Cancer* 2010;18:1081-7.
42. Bernhardson BM, Tishelman C, Rutqvist LE. Self-reported taste and smell changes during cancer chemotherapy. *Support Care Cancer* 2008;16:275-83.
43. Jensen SB, Mouridsen HT, Bergmann OJ, Reibel J, Brunner N, Nauntofte B. Oral mucosal lesions, microbial changes, and taste disturbances induced by adjuvant chemotherapy in breast cancer patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2008;106:217-26.
44. Rehwaldt M, Wickham R, Purl S, et al. Self-care strategies to cope with taste changes after chemotherapy. *Oncol Nurs Forum* 2009;36:E47-56.
45. Comeau TB, Epstein JB, Migas C. Taste and smell dysfunction in patients receiving chemotherapy: a review of current knowledge. *Support Care Cancer* 2001;9:575-80.
46. Arrieta O, Hernandez-Pedro N, Fernandez-Gonzalez-Aragon MC, et al. Retinoic acid reduces chemotherapy-induced neuropathy in an animal model and patients with lung cancer. *Neurology* 2011;77:987-95.
47. SERVICES USDOHAH, Health Nlo, Institute NC. 30. Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE). . 2006:<http://ctep.cancer.gov/forms/CTCAEv3.pdf>. .
48. Galindo-Cuspinera V, Waeber T, Antille N, Hartmann C, Stead N, Martin N. Reliability of Threshold and Suprathreshold Methods for Taste Phenotyping: Characterization with PROP and Sodium Chloride. *Chemosens Percept* 2009;2:214-28.
49. Wall DT, Gabriel LA. Alterations of taste in children with leukemia. *Cancer Nurs* 1983;6:447-52.
50. Ovesen L, Hannibal J, Sorensen M. Taste thresholds in patients with small-cell lung cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 1991;117:70-2.
51. Strasser F, Demmer R, Bohme C, et al. Prevention of docetaxel- or paclitaxel-associated taste alterations in cancer patients with oral glutamine: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Oncologist* 2008;13:337-46.
52. Mulder NH, Smit JM, Kreumer WM, et al. Effect of chemotherapy on taste sensation in patients with disseminated malignant melanoma. *Oncology* 1983;40:36-8.
53. Bruera E, Carraro S, Roca E, Cedaro L, Chacon R. Association between malnutrition and caloric intake, emesis, psychological depression, glucose taste, and tumor mass. *Cancer Treat Rep* 1984;68:873-6.
54. Skolin I, Wahlin YB, Broman DA, Koivisto Hursti UK, Vikstrom Larsson M, Hernell O. Altered food intake and taste perception in children with cancer after start of chemotherapy: perspectives of children, parents and nurses. *Support Care Cancer* 2006;14:369-78.
55. Schiffman SS, Sattely-Miller EA, Taylor EL, et al. Combination of flavor enhancement and chemosensory education improves nutritional status in older cancer patients. *J Nutr Health Aging* 2007;11:439-54.
56. Ovesen L, Hannibal J, Sorensen M, Allingstrup L. Food intake, eating-related complaints, and smell and taste sensations in patients with cancer of the lung, ovary and breast undergoing chemotherapy. *Clin Nutr* 1991;10:336-41.
57. Yamagata T, Nakamura Y, Yamagata Y, et al. The pilot trial of the prevention of the increase in electrical taste thresholds by zinc containing fluid infusion during chemotherapy to treat primary lung cancer. *J Exp Clin Cancer Res* 2003;22:557-63.
58. Wickham RS, Rehwaldt M, Kefer C, et al. Taste changes experienced by patients receiving chemotherapy. *Oncol Nurs Forum* 1999;26:697-706.
59. Ovesen L, Sorensen M, Hannibal J, Allingstrup L. Electrical taste detection thresholds and chemical smell detection thresholds in patients with cancer. *Cancer* 1991;68:2260-5.
60. Hong JH, Omur-Ozbek P, Stanek BT, et al. Taste and odor abnormalities in cancer patients. *J Support Oncol* 2009;7:58-65.

61. Gallagher P, Tweedle DE. Taste threshold and acceptability of commercial diets in cancer patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1983;7:361-3.
62. Fetting JH, Wilcox PM, Sheidler VR, Enterline JP, Donehower RC, Grochow LB. Tastes associated with parenteral chemotherapy for breast cancer. *Cancer Treat Rep* 1985;69:1249-51.
63. Mattes RD, Cowart BJ, Schiavo MA, et al. Dietary evaluation of patients with smell and/or taste disorders. *Am J Clin Nutr* 1990;51:233-40.
64. Berteretche MV, Dalix AM, d'Ornano AM, Bellisle F, Khayat D, Faurion A. Decreased taste sensitivity in cancer patients under chemotherapy. *Support Care Cancer* 2004;12:571-6.
65. Yakirevitch A, Talmi YP, Baram Y, Weitzen R, Pfeffer MR. Effects of cisplatin on olfactory function in cancer patients. *Br J Cancer* 2005;92:1611-3.
66. Hutton JL, Baracos VE, Wismer WV. Chemosensory dysfunction is a primary factor in the evolution of declining nutritional status and quality of life in patients with advanced cancer. *J Pain Symptom Manage* 2007;33:156-65.
67. Zabernigg A, Gamper EM, Giesinger JM, et al. Taste alterations in cancer patients receiving chemotherapy: a neglected side effect? *Oncologist* 2010;15:913-20.
68. Sanchez-Lara K, Sosa-Sanchez R, Green-Renner D, et al. Influence of taste disorders on dietary behaviors in cancer patients under chemotherapy. *Nutrition journal* 2010;9:15.
69. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:365-76.
70. Norman GR SD, ed. *Biostatistics –The Bare Essentials.*: PMPH-USA; 2008.
71. RI. H. Drug-induced taste and smell disorders. *Drug Safety* 1994;11:318-77.
72. JC K. Assessment of zinc status. *J Nutr* 1990;120s:1474-9.
73. Bales CW, Steinman LC, Freeland-Graves JH, Stone JM, Young RK. The effect of age on plasma zinc uptake and taste acuity. *The American journal of clinical nutrition* 1986;44:664-9.

14. Cronograma

Actividades	1er semestre Agosto 2010 – Enero 2011	2do semestre Febrero – Julio 2011	3er semestre Agosto 2011 – Enero 2012	4to semestre Febrero- Julio 2012	Julio 2012 – Enero 2013
Realización de Protocolo	✓				
Consentimiento informado	✓				
Creación de Base de datos.	✓				
Someter protocolo a Comité de Ética del Instituto Nacional de Cancerología	✓				
Reclutamiento y seguimiento a pacientes		✓	✓	✓	
Análisis de datos y descripción de resultados				✓	
Finalización de la Tesis				✓	✓
Tramites de titulación				✓	✓
Elaboración de artículo				✓	✓

Anexo 1.

Consentimiento informado

Nombre del paciente _____

Iniciales del paciente _____

Fecha _____



Carta de Consentimiento informado

Por medio de la presente declaro que se me ha proporcionado información acerca del protocolo de investigación “Disgeusia en pacientes con cáncer de pulmón”. Cuyo propósito es evaluar las alteraciones del sentido del gusto por la enfermedad que padezco y el tratamiento de quimioterapia y como afectan estos en mi alimentación. Los beneficios esperados derivados de esta investigación son conocer en que porcentaje de pacientes se presentan dichos cambios y como afectan estos en el estado nutricional de los pacientes que padecen dicha enfermedad.

En esta investigación participaré de manera voluntaria, doy mi consentimiento para realizar pruebas de gustos básicos, que consiste en probar de 2 a 3 mililitros de diferentes concentraciones de sabores básicos, que son completamente inofensivos e identificar dichos sabores, por ejemplo: sabor dulce. Así mismo, se realizarán evaluaciones clínicas, nutricionales en las cuales se tomarán medidas antropométricas (Peso y estatura y bioimpedancia eléctrica), métodos que no son invasivos y que son seguros de realizar. También he sido informado de la aplicación de cuestionarios para analizar hábitos de alimentación y calidad de vida como frecuencia de consumo de alimentos y sintomatología de apetito, saciedad, etc. Dichas entrevistas y evaluaciones serán realizadas en dos ocasiones: antes de comenzar mi primer ciclo de quimioterapia y al término del segundo ciclo, por lo que mi participación en dicho estudio será de dos mediciones en un tiempo aproximado de 6 semanas. Estos estudios no conllevan ningún riesgo a mi salud y serán pagados por la investigación y no son gastos extras para mí.

He sido informado que toda la información será manejada de manera confidencial y no será revelada mi identidad. El número de pacientes que participarán en este protocolo serán aproximadamente 40.

Sé que puedo retirarme de manera voluntaria si así lo decido y esto no tendrá repercusiones en recibir mi tratamiento.

En caso de cualquier duda o preguntas, puedo contactar con el Investigador: Dr. Oscar Arrieta a los teléfonos: 56280400 y 56551055. Departamento de Oncología Médica. Instituto Nacional de Cancerología. Av. San Fernando no. 22 Col. Sección XVI. Delegación Tlalpan CP 14088. México DF. correo electrónico: ogar@servidor.unam.mx.

Para contacto para dudas sobre mis derechos, Dra. Mirna G. Candelaria Hdez. Presidente del Comité de Bioética. A los teléfonos 5628 0400 y 56554766.

Nombre Completo del paciente _____

Dirección: _____

Telefono: _____ Firma: _____ Fecha: _____

TESTIGOS

Nombre Completo _____

Parentesco con el paciente: _____

Dirección: _____

Telefono: _____ Firma: _____ Fecha: _____

Nombre Completo: _____

Parentesco con el paciente: _____

Dirección: _____

Telefono: _____ Firma: _____ Fecha: _____

Firma del investigador: _____

ANEXO 2. (Hoja 1/3)

Tabla1. Síntomas basados en la evaluación de anorexia (adaptado de AC/S-12 de. Cuestionario FAACT)¹⁶

	NADA	UN POCO	MODERADO	SUFICIENTE	MUCHO
1. Mi apetito es bueno	0	1	2	3	4
2. El alimento que consumo es suficiente	0	1	2	3	4
3. Estoy preocupado por mi peso	0	1	2	3	4
4. Muchos de los alimentos que consumo tienen un sabor desagradable	4	3	2	1	0
5. Estoy preocupado por parecer muy delgado	4	3	2	1	0
6. Mi interés por la comida desaparece ó disminuye apenas comienzo a comer	4	3	2	1	0
7. Se me dificulta comer alimentos muy elaborados o pesados	4	3	2	1	0
8. Mi familia y amigos me motivan a comer	4	3	2	1	0
9. Algunas veces tengo episodios de vómito	4	3	2	1	0
10. Me sacio fácilmente después de comer pocos bocados	4	3	2	1	0
11. Tengo dolor de estómago	4	3	2	1	0
112. Mi salud está mejorando	0	1	2	3	4

Puntuación ≤ 24 = Anorexia

Anexo 2. Cuestionario Anorexia (Hoja 2/3)

Nombre _____ Folio _____

Fecha _____ Tiempo _____

Diagnóstico: _____ Tipo _____ Estadio _____

Comorbilidades:

Peso	Talla	IMC
------	-------	-----

¿Cómo se encuentra tu apetito respecto al último mes?

Aumentado _____ Normal _____ Disminuido _____

Qué porcentaje consume de la comida principal

100% 75% 50% 25% 0%

CUESTIONARIO ANOREXIA

¿Te sacias muy rápido? SI No ¿Sarcofobia? SI No

Alteración del gusto/olfato? SI No Nausea/ vómito? SI No

Anorexia (suma total puntos): _____

Escala visual hambre:

Tache en esta línea en el lugar donde correspondería su hambre (sensación fisiológica de comer) habitualmente.

Hambre

Saciedad

Anexo 2. Hoja 3/3

¿Qué tanto está de acuerdo con las siguientes preguntas?

	NADA	UN POCO	MODERADO	SUFICIENTE	MUCHO
1. Mi apetito es bueno					
2. El alimento que consumo es suficiente					
3. Estoy preocupado por mi peso					
4. Muchos de los alimentos que consumo tienen un sabor desagradable					
5. Estoy preocupado por parecer muy delgado					
6. Mi interés por la comida desaparece ó disminuye apenas comienzo a comer					
7. Se me dificulta comer alimentos muy elaborados o pesados					
8. Mi familia y amigos me motivan a comer					
9. Algunas veces tengo episodios de vómito					
10. Me sacio fácilmente después de comer pocos bocados					
11. Tengo dolor de estómago					
12. Mi salud está mejorando					

ANEXO 3. Evaluación de calidad de vida (Hoja 1/5)

El cuestionario de Calidad de Vida (QLQ-C30 versión 3.0) de la EORTC, la organización Europea para la investigación y tratamiento del Cáncer, es el producto de más de una década de investigación en colaboración. Se compone de escalas multi-items y uni-items. Incluye 5 escalas funcionales, 3 escalas de síntomas, un estado de salud global y 5 ítems individuales (Cuadro 2)⁶⁹

Los ítems 1 a 28 están codificadas con las mismas 4 posibles respuestas: En absoluto, Un poco, Bastante y Mucho (anexo 5)

Cuadro 1: Conteo del QLQ-C30 versión 3.0 ⁶⁹

	Escala	# de ítems	Rango	# del ítem versión 3.0
Estatus Global de Salud/QoL	QL2	2	6	29,30
Escalas Funcionales				
Funcionamiento Físico	PF2	5	3	1 - 5
Rol Funcional	RF2	2	3	6, 7
Funcionamiento Emocional	EF	4	3	21 - 24
Funcionamiento cognoscitivo	CF	2	3	20, 25
Funcionamiento social	SF	2	3	26, 27
Escalas de síntomas / ítems individuales				
Fatiga	FA	3	3	10, 12, 18
Nausea y Vómito	NV	2	3	14, 15
Dolor	PA	2	3	9, 19
Disnea	DY	1	3	8
Insomnio	SL	1	3	11
Pérdida de apetito	AP	1	3	13
Constipación	CO	1	3	16
Diarrea	DI	1	3	17
Dificultades financieras	FI	1	3	28

Los EORTC QLQ cuenta con un modulo complementario para este tipo de cáncer (QLQ-LC13), el cual comprende 13 preguntas (anexo #) sobre síntomas (tos, hemoptisis, disnea y lugar específico del dolor), efectos adversos relacionados al tratamiento (dolor en la boca, disfagia, neuropatía periférica y alopecia) y medicación de dolor. ⁶⁹

(ANEXO 3, hoja 2/5)

QLQ-LC13 ⁶⁹	Escala	# de ítems	Rango	# del ítem versión 3.0
Escalas de síntomas / ítems individuales				
Disnea	LCDY	3	3	3,4,5
Tos	LCCO	1	3	1
Hemoptisis	LCHA	1	3	2
Dolor en la boca	LCSM	1	3	6
Disfagia	LCDS	1	3	7
Neuropatía periférica	LCPN	1	3	8
Alopecia	LCHR	1	3	9
Dolor en el pecho	LCPC	1	3	10
Dolor en brazo u hombro	LCPA	1	3	11
Dolor en otras partes	LCPO	1	3	12

Todas las escalas y los ítems individuales son medidos en un rango de 0 a 100.

Los ítems incluidos en cada escala se les calcula un conteo crudo (promedio) y para obtener el conteo final se aplican las siguientes formulas:

Escalas Funcionales: $S = \left\{ 1 - \frac{(RS-1)}{range} \right\} \times 100$

Escalas de síntomas / Ítems individuales / Estado de Salud Global
 $S = [(RS - 1) / range] \times 100$

El *rango* es la diferencia entre el valor máximo posible del conteo crudo y el valor mínimo posible.

Aquellos con un conteo alto para la escala funcional representa un *alto/ saludable nivel de funcionamiento*.

Un conteo alto para el estado de salud global / QoL representa una *alta calidad de vida*.

Pero un conteo alto para escalas de síntomas e ítems individuales representa un *alto nivel de sintomatología / problemas*.

ANEXO 3. Calidad de Vida (Hoja 3/5)



EORTC QLQ-C30 (versión 3)

Estamos interesados en conocer algunas cosas sobre usted y su salud. Por favor, responda a todas las preguntas personalmente, rodeando con un círculo el número que mejor se aplique a su caso. No hay respuestas “correctas” o “incorrectas”. La información que nos proporcione será estrictamente confidencial.

Por favor escriba sus iniciales:

--	--	--	--	--

Su fecha de nacimiento (día, mes, año):

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Fecha de hoy (día, mes, año):

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

	En absoluto	Un poco	Bastante	Mucho
1. ¿Tiene alguna dificultad para realizar actividades que requieren de un esfuerzo importante, como llevar una bolsa de compras pesada o una maleta?	1	2	3	4
2. ¿Tiene alguna dificultad para dar un paseo <u>largo</u> ?	1	2	3	4
3. ¿Tiene alguna dificultad para dar un paseo <u>corto</u> fuera de casa?	1	2	3	4
4. ¿Tiene que permanecer en la cama o sentado/a en una silla durante el día?	1	2	3	4
5. ¿Necesita ayuda para comer, vestirse, asearse o ir al sanitario?	1	2	3	4

Durante la semana pasada:

	En absoluto	Un poco	Bastante	Mucho
6. ¿Ha tenido algún impedimento para hacer su trabajo u otras actividades cotidianas?	1	2	3	4
7. ¿Ha tenido algún impedimento para realizar sus aficiones u otras actividades de ocio?	1	2	3	4
8. ¿Sintió que se le corto la respiración?	1	2	3	4
9. ¿Ha tenido dolor?	1	2	3	4
10. ¿Necesitó parar para descansar?	1	2	3	4
11. ¿Ha tenido dificultades para dormir?	1	2	3	4
12. ¿Se ha sentido débil?	1	2	3	4
13. ¿Le ha faltado el apetito?	1	2	3	4
14. ¿Ha tenido náuseas?	1	2	3	4
15. ¿Ha vomitado?	1	2	3	4

Por favor, continúe en la página siguiente

ANEXO 2 (Hoja 4/5)

Durante la semana pasada:

	En absoluto	Un poco	Bastante	Mucho
16. ¿Ha estado estreñado/a?	1	2	3	4
17. ¿Ha tenido diarrea?	1	2	3	4
18. ¿Estuvo cansado/a?	1	2	3	4
19. ¿Interfirió algún dolor en sus actividades diarias?	1	2	3	4
20. ¿Ha tenido dificultad en concentrarse en cosas como leer el periódico o ver la televisión?	1	2	3	4
21. ¿Se sintió nervioso/a?	1	2	3	4
22. ¿Se sintió preocupado/a?	1	2	3	4
23. ¿Se sintió irritable?	1	2	3	4
24. ¿Se sintió deprimido/a?	1	2	3	4
25. ¿Ha tenido dificultades para recordar cosas?	1	2	3	4
26. ¿Ha interferido su estado físico o el tratamiento médico en su vida <u>familiar</u> ?	1	2	3	4
27. ¿Ha interferido su estado físico o el tratamiento médico en su actividades <u>sociales</u> ?	1	2	3	4
28. ¿Su condición física o su tratamiento médico le han causado dificultades financieras?	1	2	3	4

En las siguientes preguntas por favor, dibuje un círculo en el número del 1 al 7 que mejor se aplique a usted

29. ¿Cómo valoraría, en general, su salud durante la semana pasada?

1 2 3 4 5 6 7

Pésima

Excelente

30. ¿Cómo valoraría, en general, su calidad de vida durante la semana pasada?

1 2 3 4 5 6 7

Pésima

Excelente



EORTC QLQ – LC13

Los (las) pacientes a veces dicen que tienen los siguientes síntomas o problemas. Por favor, indique hasta qué punto usted ha experimentado estos síntomas o problemas durante la semana pasada. Por favor, responda encerrando en un círculo el número que mejor se aplique a su caso.

Durante la semana pasada:	Para nada	Un poco	Bastante	Mucho
31. ¿Qué tanto tosió?	1	2	3	4
32. ¿Tosió sangre?	1	2	3	4
33. ¿Le faltó el aire cuando descansaba?	1	2	3	4
34. ¿Le faltó el aire cuando caminaba?	1	2	3	4
35. ¿Le faltó el aire al subir escaleras?	1	2	3	4
36. ¿Ha tenido dolor en la boca o en la lengua?	1	2	3	4
37. ¿Ha tenido dificultad para tragar?	1	2	3	4
38. ¿Ha tenido hormigueo en las manos o en los pies?	1	2	3	4
39. ¿Ha tenido caída de cabello o vello?	1	2	3	4
40. ¿Ha tenido dolor en el pecho?	1	2	3	4
41. ¿Ha tenido dolor en el brazo o en el hombro?	1	2	3	4
42. ¿Ha tenido dolor en otras partes del cuerpo?	1	2	3	4
Si es así, ¿dónde? _____				
43. ¿Tomó alguna medicina para el dolor?				
1 No	2 Sí			
Si es así, ¿qué tanto le ayudó?	1	2	3	4

ANEXO 4. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS (Hoja 1/2)

Nombre _____ Sexo: M F

No. De carnet _____ Fecha _____ Edad _____

Diagnóstico _____ Estadio _____

Tratamiento _____

DATOS ANTROPOMETRICOS

Variable	Tiempo 0	Tiempo 1
Fecha		
Peso		
Estatura		
IMC		
# BIA		
% grasa		
% masa libre de grasa		
Ángulo de fase		
EGS	A B C	A B C

UMBRAL DE PERCEPCION Y RECONOCIMIENTO

Tiempo 0

	1	2	3	4	5
A					
B					
C					

Tiempo 1

	1	2	3	4	5
A					
B					
C					

ANEXO 4 Hoja 2/2

EVALUACION BIOQUIMICA

Variable	Tiempo 0	GRADO	Tiempo 1	GRADO
Fecha				
Albumina				
Hemoglobina g/dl				
Hematocrito %				
Plaquetas x10 ³				
Leucocitos x10 ³				
Linfocitos x10 ³				
Neutrófilos x10 ³				

EVALUACION DIETETICA SNUT

	Tiempo 0	Tiempo 1
Kcal		
Proteínas		
A Proteínas		
Hidratos de Carbono		
Hierro		
Sodio		
Zinc		
B ₆		
Folatos		
B ₁₂		
Alcohol		
Cafeína		
Nitratos		
Grasa total		

TOXICIDAD

Variable	Tiempo 0	Tiempo 1
Náusea		
Vómito		
Mucositis		
Anorexia		
Diarrea		
Estreñimiento		
Distensión abdominal		
Disgeusia		
Fatiga		
Neuropatía		
ECOG		
Karnofsky		

ANEXO 5. Evaluación Global Subjetiva

<p>PESO</p> <p>El resumen de mi peso actual y habitual: Yo peso actualmente kilos Yo mido metros Hace un mes pesaba kilos Hace seis meses pesaba kilos Durante las pasadas dos semanas mi peso: Bajo₍₁₎ no cambio₍₀₎ incremento₍₀₎</p> <p style="text-align: right;"><input type="checkbox"/></p>	<p>INGESTA DE ALIMENTOS</p> <p>Comparado con mi ingesta normal, mi ingesta actual: No cambio₍₀₎ Aumento Disminuyo₍₁₎ Ahora como: Comida normal₍₁₎ licuada₍₂₎ Solo líquidos₍₃₎ Solo suplementos₍₃₎ Muy poco de todo₍₄₎ Alimentación enteral o parenteral₍₀₎</p> <p style="text-align: right;"><input type="checkbox"/></p>			
<p>SINTOMAS</p> <p>He tenido alguno de los siguientes problemas que me han impedido comer lo suficiente durante las ultimas dos semanas</p> <p>Sin problema₍₀₎ Sin apetito₍₃₎ Vomito₍₃₎ nausea₍₁₎ Diarrea₍₃₎ Constipación₍₁₎ Boca seca₍₁₎ Dolor en la boca₍₂₎ Se llena rápido₍₁₎ Disgeusia₍₁₎ El olor me molesta₍₁₎ Problema al deglutir₍₂₎ Dolor; donde? ₍₃₎ Otro: ₍₁₎</p> <p style="text-align: right;"><input type="checkbox"/></p>	<p>ACTIVIDADES Y FUNCIÓN</p> <p>En el pasado mes mi actividad ha sido: Normal sin limitaciones₍₀₎</p> <p>No normal pero puedo pararme y hacer actividades normales₍₁₎</p> <p>No me siento bien estoy en cama o en una silla la mayoría del tiempo₍₂₎</p> <p>Puedo hacer muy poca actividad estoy la mayoría del tiempo en cama o en una silla₍₃₎</p> <p>En cama₍₃₎</p> <p>Suma de las casillas de 1 – 4</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%; height: 20px;"></td> <td style="width: 25%;"></td> <td style="width: 25%;"></td> </tr> </table>			
<p>ENFERMEDADES RELACIONADAS A LOS REQUERIMIENTOS</p> <p>Diagnostico: Estadio clínico: Edad:</p> <p style="text-align: right;"><input type="checkbox"/></p> <p>ESTRÉS METABOLICO</p> <p style="text-align: center;">Sin estrés bajo estrés moderado estrés alto estrés</p>				
<p>EVALUACIÓN GLOBAL</p> <p>Bien nutrido (SGA-A) Moderadamente nutrido (SGA-B) Desnutrido (SGA-C)</p>				

ANA

NEXO 6. Cuestionario de frecuencia de consumo SNUT ®

FECHA: _____

NOMBRE: _____ PESO: _____

EDAD: _____ TALLA: _____

Durante el año previo a este día, con que frecuencia consumió usted los siguientes productos? Por favor indique con una cruz, en la columna, la opción que considere más cercana a su realidad.

	FOLIO	NUNCA	MENOS DE UNA VEZ AL MES	1-3 VECES AL MES	VECES A LA SEMANA			VECES AL DÍA				
					1	2-4	5-6	1	2-3	4-5	6	
	LACTEOS											
1	UN VASO DE LECHE ENTERA											
2	UNA REBANADA DE QUESO FRESCO ½ TZA COTTAGE											
3	UNA REBANADA DE QUESO OAXACA											
4	UNA REBANADA DE QUESO MANCHEGO O CHIHUAHUA											
5	UNA CUCHARADA DE QUESO CREMA											
6	UNA TAZA DE YOGURT O BULOGAROS											
7	UN BARQUILLO CON HELADO DE LECHE											
	FRUTAS											
8	UN PLÁTANO											
9	UN ANARANJA											
10	UN VASO CON JUGO DE NARANJA O TORONJA											
11	UNA REBANADA DE MELON											
12	UNA MANZANA FRESCA											
13	UNA REBANADA DE SANDÍA											
14	UNA REBANADA DE PIÑA											
15	UNA REBANADA DE PAPAYA											
16	UNA PERA											
17	UN MANGO											
18	UNA MANDARINA											
19	UNA PORCIÓN DE FRESAS (+ DE 10)											
20	UN DURAZNO, CHABACANO, O NECTARINA											
21	UNA PORCIÓN DE UVAS (+ DE 10)											
22	UNA TUNA											
23	UNA PORCIÓN DE CIRUELAS											
24	UNA REBANADA DE MAMEY											
25	UN ZAPOTE											

					VECES A LA SEMANA			VECES AL DÍA				
					1	2-4	5-6	1	2-3	4-5	6	
	CARNES Y EMBUTIDOS	NUNCA	MENOS DE UNA VEZ AL MES	1-3 VECES AL MES								
26	UN HUEVO DE GALLINA											
27	UNA PIEZA DE POLLO											
28	UNA REBANADA DE JAMÓN											
29	UN PLATO DE CARNE DE RES											
30	UN PLATO DE CARNE DE CERDO											
31	UNA PORCION DE ATUN											
32	UN PEDAZO DE CHICHARRÓN											
33	UNA SALCHICHA											
34	UNA REBANADA DE TOCINO											
35	UN BISTEK DE HIGADO O HIGADITOS DE POLLO											
36	UN TROZO DE CHORIZO O LONGANIZA											
37	UN PLATO DE PESCADO FRESCO											
38	UN PLATO DE SARDFINAS											
39	MEDIA TAZA DE MARISCOS											
40	UN PLATO DE CARNITAS											
41	UN PLATO DE BARBACOA											
	VERDURAS											
42	UN JITOMATE EN SALSA O EN GUISADO											
43	UN JITOMATE CRUDO O EN ENSALADA											
44	UNA PAPA O CAMOTE											
45	MEDIA TAZA DE ZANAHORIA											
46	UNA HOJA DE LECHUGA											
47	MEDIA TAZA DE ESPINACAS U OTRA VERDURA VERDE											
48	MEDIA TAZA DE CALABACITAS O CHAYOTES											
49	MEDIA TAZA DE NOPALITOS											
50	UN PLATO DE SOPA DE CREMA DE VERDURAS											
51	MEDIO AGUACATE											
52	MEDIAA TAZA DE FLOR DE CALABAZA											
53	MEDIA TAZA DE COLIFLOR											
54	MEDIA TAZA DE EJOTES											
55	UNA CUCHARADITA DE SALSA PICANTE O CHILES CON SUS ALIMENTOS											
56	CHILES DE LTA											
57	UN PLATILLO CON CHILE SECO											
58	UN ELOTE											

		NUN CA	MENOS DE UNA VEZ AL MES	1-3 VECE S AL MES	VECES A LA SEMANA			VECES AL DÍA				
					1	2-4	5-6	1	2-3	4-5	6	
	LEGUMINOSAS											
59	UN PLATO DE FRIJOLES											
60	MEDIA TAZA DE CHHICHAROS											
61	UN PLATO DE HABAS VERDES											
62	UN PLATO DE HABAS SECAS											
63	UN PLATO DE LENTEJAS O GARBANZOS											
	CEREALES											
64	UNA TORTILLA DE MAIZ											
65	UNA TORTILLA DE HARINA											
66	UNA REBANADA DE PAN BLANCO DE CAJA											
67	UNA REBANADA DE PAN INTEGRAL DE CAJA											
68	UN BOLILLO O TELERA											
69	UNA PIEZA DE PAN DULOCE											
70	UN PLATO DE ARROZ											
71	UN PLATO DE SOPA DE PASTA											
72	UN PLATO DE AVENA											
73	UN TAZON DE CEREAL DE CAJA(hojuelas de maíz)											
74	CEREAL ALTO EN FIBRA											
	¿CÚAL?											
	GOLOSINAS											
75	UNA REBANADA DE PASTEL											
76	UNA CUCHARADA DE ATE DE MIEL, MERMELADA, CAJETA O LECHE CONDENSADA											
77	UNA CUCHARADA DE CHOCOLATE EN POLVO											
78	UNA TABLILLA DE CHOCOLATE											
79	UNA BOLSA DE FRITURAS											
	BEBIDAS											
80	UN REFRESCO DE COLA MEDIANO											
81	UN REFRESCO GASEOSO DE SABOR											
82	UN REFRESCO DIETÉTICO											
83	UN VASO DE AGUA DE SABOR AZUCARADA											
84	UNA TAZA DE CAFÉ SIN AZÚCAR											
85	UNA TAZA DE ATOLE SIN LECHE											
86	UNA TAZA DE ATOLE CON LECHE											
87	UNA CERVEZA											
88	UNA COPA DE VINO DE NMESA											
89	UNA BEBIDA CON RON,, BRANDY, TEQUILA, VODKA,											

	GRASAS	NUNCA	MENOS DE UNA VEZ AL MES	1-3 VECES AL MES	VECES A LA SEMANA			VECES AL DÍA				
					1	2-4	5-6	1	2-3	4-5	6	
90	ACEITE DE MAÍZ											
91	ACEITE DE SOYA											
92	ACEITE DE GIRASOL											
93	ACEITE DE CARTAMO											
94	ACEITE DE OLIVO											
95	UNA CUCHARADITA DE MARGARINA											
96	UNA CUCHARADITA DE MANTEQUILLA											
97	UNA CUCHARADITA DE CREMA											
98	UNA CUCHARADITA DE MAYONESA											
99	UNA CUCHARADITA DE MANTECA VEGETAL											
100	UNA CUCHARADITA DE MANTECA ANIMAL											
	ANTOJITOS											
101	UN TACO AL PASTOR											
102	UN SOPE O QUESADILLA											
103	UN PLATO CON POZOLE											
104	UN TAMAL											

¿Cuántas cucharaditas de azúcar le agrega usted a sus alimentos, a lo largo del día? Tome en cuenta lo que le pone al café. Licuado, aguas frescas, etc. _____ cucharaditas.

¿Le agrega usted sal a sus alimentos antes de probarlos? SI ____ NO ____

¿Se come usted el pellejo de pollo? SI ____ NO ____

¿Se come usted el gordito de la carne? SI ____ NO ____

¿Cuántos meses del año pasado consumió usted vitaminas?

0	1-2	3-4	5-6	7-8	9-10	11-12

¿Cuál o cuáles? _____

¿Cuántos meses del año pasado consumió usted suplementos de calcio?

0	1-2	3-4	5-6	7-8	9-10	11-12
---	-----	-----	-----	-----	------	-------

¿Cuál? _____

ANEXO 7. Cuestionario alteraciones del gusto

Nombre _____

Folio _____

Fecha _____

Tiempo _____

1. Cuando consumo mis alimentos me lleno muy rápido SI NO

2. ¿Se termina toda la comida? SI NO

- En caso de que no se la termine, deja del primer plato:

Dejo el plato entero Sólo como unas cucharadas

Dejo la mitad del plato Dejo muy poco en el plato

- El segundo plato (guisado)

Dejo el plato entero Sólo como unas cucharadas

Dejo la mitad del plato Dejo muy poco en el plato

3. He sentido un sabor amargo en la boca: SI NO

Es más común: Por la mañana Por la tarde Por la noche

4. Algunas veces siento la boca seca: SI NO

Es más común: Por la mañana Por la tarde Por la noche

5. Tengo con frecuencia náuseas: SI NO

Es más común: Por la mañana Por la tarde Por la noche

6. He tenido dolores que me han impedido comer SI NO

7. Algunas veces me parece que la comida no tiene sabor SI NO

Es más común: Por la mañana Por la tarde Por la noche

8. Percibo la comida con un sabor desagradable SI NO

Es más común: Por la mañana Por la tarde Por la noche

9. Percibo la comida con diferente sabor SI NO

¿Cómo describiría ese sabor alterado? _____

Me sucede con alimentos:

Salados Dulces

Ácidos Amargos

Mencione ejemplos de alimentos con los que le sucede _____

10. Mencione otras circunstancias que en alguna ocasión le ha impedido o limitado alimentarse _____

11. ¿Fuma? SI NO ¿Cuántos cigarrillos? _____ día _____ semana

12. ¿Consume bebidas alcohólicas? SI NO Tipo _____

¿Cuántas copas? _____ Frecuencia _____ semana

16. Apéndice

16.1 Umami

UPU: Umbral de percepción umami

URU: Umbral de reconocimiento umami

16.1.1 Umbral de percepción umami (UPU): \leq UPU vs $>$ UPU

Cuadro {1}. Parámetros antropométricos: \leq UPU vs $>$ UPU

Variable	Tiempos "p" entre tiempos	\leq UPU (Media \pm DE)	Δ (Media)	$>$ UPU (Media \pm DE)	Δ (Media)	p (Entre grupos)
Peso (kg)	T0	61.83 \pm 14.4	-2.47	62.61 \pm 14.9	-0.77	<u>0.065</u>
	T1	59.36 \pm 14.2		61.84 \pm 13.9		
	p	0.001		0.0251		
IMC (kg/m ²)	T0	24.89 \pm 4.1	-.73	23.96 \pm 3.8	.085	<u>0.066</u>
	T1	24.1 \pm 4.2		24.04 \pm 3.8		
	p	0.007		0.820		
Grasa (kg)	T0	21.08 \pm 8	-1.62	18.76 \pm 7.3	0.71	0.243
	T1	19.89 \pm 7.3		19.46 \pm 5.8		
	p	<u>0.072</u>		0.687		
MLG (kg)	T0	39.22 \pm 15.5	.85	43.45 \pm 13.6	-1.83	0.319
	T1	40.89 \pm 12.9		41.62 \pm 11.3		
	p	0.673		0.316		
Ángulo de fase (°)*	T0	7 (3.9)	-0.55**	8.25 (6.53)	-0.4**	0.908 [^]
	T1	6.45 (1.4)		6.7 (6.8)		
	p	0.240		0.257		

Prueba utilizada: T pareada dentro de los grupos y T independiente entre grupos. MLG= masa libre de grasa, Δ = Diferencia, *Mediana (Rango intercuartil), **Mediana de la diferencia, [^] = U de Mann Whitney, $p \leq 0.05$

Cuadro {2}. Parámetros bioquímicos: \leq UPU vs $>$ UPU

Variable	Tiempos "p" entre tiempos	\leq UPU (Media \pm DE)	Δ (Medi a)	$>$ UPU (Media \pm DE)	Δ (Media)	p (Entre grupos)
Hemoglobina (g/dL)	T0	13.99 \pm 2	-1.4	14.28 \pm 1.8	-1.38	0.906
	T1	12.55 \pm 1.7		12.9 \pm 1.8		
	p	0.001		0.003		
Hematocrito (%)*	T0	41.95 (8.52)	-4.2**	43.6 (6.7)	-4.9**	0.752 [^]
	T1	37.8 (7)		38.1 (7.33)		
	p	0.003		0.003		
Plaquetas (x 10 ⁹ /L)	T0	347.36 \pm 146.17	-68	383.78 \pm 163	-41.8	0.623
	T1	279.36 \pm 172.7		342 \pm 178.8		
	p	0.05		0.340		
Leucocitos (x 10 ⁹ /L)	T0	8.22 \pm 2.3	-3.2	9.27 \pm 4	-1.68	0.223
	T1	45 \pm 1.94		7.58 \pm 4		
	p	< 0.001		.167		

Linfocitos (x 109 /L)*	T0	1.4 (1.3)	-2**	1.5 (0.88)	-1.5**	0.202^
	T1	1.5 (0.67)		1.4 (1.08)		
	p	0.676		0.079		
Neutrófilos (x 109 /L)*	T0	5.5 (3.88)	-2.9**	6.2 (6.05)	-2**	0.369^
	T1	2.75 (1.87)		4.8 (3.15)		
	p	<0.001		0.079		
Albúmina (g/dL)	T0	3.38 ± 7	.01	3.6 ± 4	0.03	0.895
	T1	3.51 ± .6		3.63 ± .2		
	p	0.915		0.781		

Prueba utilizada: T pareada dentro de los grupos y T independiente entre grupos. Δ = Diferencia, * Mediana (Rango intercuartil) y Wilcoxon, **Mediana de la diferencia, ^ = U de Mann Whitney, , p≤0.05

Cuadro {3}. Parámetros dietéticos: ≤ UPU vs > UPU

Variable	Tiempos "p" entre tiempos	≤ UPU (Media ± DE)	Δ (Media)	> UPU (Media ± DE)	Δ (Media)	p (Entre grupos)
Calorías (kcal)	T0	1966.1 ± 697.9	-48.1	1949.9 ± 1069.7	-114.1	0.883
	T1	2072.5 ± 829.6		1835.8 ± 824.2		
	p	0.840		0.788		
Proteínas (gr)	T0	63.39 ± 25	2.9	65.2 ± 29.8	3.8	0.951
	T1	71.54 ± 32.98		69.15 ± 38.5		
	p	0.748		0.775		
Proteínas origen animal (gr)	T0	31.97 ± 16.9	1.62	32.86 ± 18.2	1.05	0.951
	T1	37.09 ± 19.7		33.9 ± 14.9		
	p	0.781		0.886		
Hidratos de Carbono (gr)	T0	277.73 ± 104.7	-14.1	288.37 ± 148.2	-32.28	0.760
	T1	279.89 ± 113.7		256.08 ± 138.9		
	p	0.687		0.533		
Grasa (gr)	T0	69.9 ± 29.5	.94	72.74 ± 32.4	-7.99	0.535
	T1	77.04 ± 35.3		64.75 ± 22.6		
	p	0.917		0.490		
Hierro (mg)	T0	11.43 ± 4.1	.36	11.68 ± 5.3	1.17	0.788
	T1	12.5 ± 5.8		12.85 ± 9.3		
	p	0.823		0.674		
Sodio (mg)	T0	1503.5 ± 732.4	61.8	1593.86 ± 754.7	130.9	0.872
	T1	1637.95 ± 1012		1724.76 ± 1317.2		
	p	0.785		0.747		
Zinc (mg)*	T0	9.7 (5.47)	.8**	12.43 (9.57)	2.4**	0.873^
	T1	13.2 (13.1)		14.96 (13.36)		
	p	0.231		0.6		
B6 (mg)	T0	1.51 ± .72	.06	1.71 ± .8	-.11	0.608
	T1	1.71 ± .8		1.59 ± .8		
	p	0.775		0.676		
Folatos (μg)*	T0	475.03 (344.85)	-24.6**	497.87 (757.13)	-37.1**	0.622^
	T1	449.04 (962.67)		560.94 (923.72)		
	p	0.679		0.507		
B12 (μg)	T0	5.06 ± 3.4	.4550	4.4 ± 3.4	2.66	0.332
	T1	6.62 ± 5.8		7.06 ± 6.9		
	p	0.697		0.230		
Alcohol (gr)*	T0	0 (.29)	0**	0 (0.54)	0**	0.616^
	T1	0 (0)		0 (0)		
	p	0.012		0.068		

Cafeína (gr)*	T0	8.97 (43.45)	.05**	46.51(133.75)	-36.8**	0.075[^]
	T1	6.39 (81.36)		20.29 (44.6)		
	p	0.758		0.034		
Nitratos (gr)*	T0	48.62 (42.82)	9.7**	50.79 (24.3)	4.4**	0.866 [^]
	T1	47.22 (38.51)		60.37 (42.66)		
	p	0.248		0.583		

Prueba utilizada: T pareada dentro de los grupos y T independiente entre grupos. Δ = Diferencia, * Mediana (Rango intercuartilar) y Wilcoxon, **Mediana de la diferencia, [^] = U de Mann Whitney, **p** ≤ 0.05

Cuadro {4}. Parámetros anorexia: ≤ UPU vs > UPU

Variable	Tiempos "p" entre tiempos	≤ UPU (Media ± DE)	Δ (Media)	> UPU (Media ± DE)	Δ (Media)	P
EVA (cm)	T0	5.27 ± 2.2	.07	4.68 ± 2	.25	0.796
	T1	5.33 ± 1.5		4.93 ± 2		
	p	0.894		0.622		
Anorexia (puntaje FACT)	T0	30.05 ± 8.1	.38	32.89 ± 4.9	1.44	0.560
	T1	30.43 ± 6.3		34.33 ± 5.5		
	P	0.773		0.257		

Prueba utilizada: T pareada dentro de los grupos y T independiente entre grupos. Δ = Diferencia, EVA= escala visual análoga, **p** < 0.005

Cuadro {5}. Calidad de vida: ≤ UPU vs > UPU

Variable	Tiempos "p" entre tiempos	≤ UPU Mediana (RI)	Δ (Mediana)	> UPU (Mediana (RI)	Δ (Mediana)	P (Entre grupos)
Global	T0	58.33 (37.5)	0	58.33 (37.5)	0	0.803
	T1	66.67 (41.67)		66.67 (41.66)		
	P	0.842		0.917		
Escalas funcionales						
Funcionamiento físico	T0	66.67 (41.67)	0	90 (36.66)	-3.33	0.572
	T1	80 (33.33)		80 (33.33)		
	P	1		0.474		
Rol funcional	T0	66.67 (50)	0	83.33 (54.17)	0	0.679
	T1	83.33 (33.33)		83.33 (33.33)		
	P	0.395		0.670		
Funcionamiento emocional	T0	66.67 (37.5)	8.33	75 (27.08)	16.67	0.181
	T1	91.67 (45.84)		95.83 (33.33)		
	P	0.226		0.008		
Funcionamiento cognoscitivo	T0	83.33 (33.33)	0	100 (16.67)	0	0.950
	T1	91.67 (33.33)		91.66 (29.17)		
	P	0.953		0.888		
Funcionamiento social	T0	66.67 (66.67)	0	83.33 (33.33)	-16.66	0.315
	T1	83.33 (33.3)		75 (45.84)		
	P	0.218		0.303		
Escalas de síntomas /items individuales						
Fatiga	T0	38.88 (47.23)	0	33.33 (25)	-16.66	0.058
	T1	22.22 (55.56)		11.11 (22.22)		
	P	0.955		0.020		

Nausea y Vómito	T0	0 (33.33)	0	0 (4.16)	0	0.600
	T1	16.67 (33.33)		0 (0)		
	P	0.944		0.414		
Dolor	T0	33.33 (33.33)	-16.66	16.67 (16.67)	0	0.221 ⁺
	T1	16.67 (50)		0 (33.33)		
	P	0.265		0.498		
Disnea	T0	0 (33.33)	0	0 (41.66)	0	0.573
	T1	0 (16.66)		0 (0)		
	P	0.587		0.131		
Insomnio	T0	33.33 (50.01)	0	16.66 (75)	0	0.749
	T1	33.33 (33.33)		0 (33.33)		
	P	0.430		0.221		
Pérdida del apetito	T0	0 (75)	0	33.33 (16.67)	-16.66	0.653 ⁺
	T1	33.33 (33.33)		0 (0)		
	P	0.606		0.904		
Constipación	T0	33.33 (100)	-33.33	0 (49.99)	0	0.354 ⁺
	T1	0 (50)		0 (33.33)		
	P	0.088		0.461		
Diarrea	T0	0 (33.33)	0	0 (0)	0	0.433
	T1	0 (33.33)		0 (0)		
	P	0.190		1		
Dificultades financieras	T0	66.67 (6.67)	0	33.33 (33.34)	0	0.679
	T1	66.67 (33.34)		33.33 (33.33)		
	P	0.320		0.227		
LC-13 Escalas de síntomas /ítems individuales						
Disnea	T0	22.22 (44.44)	0	22.22 (36.1)	-11.11	0.326 ⁺
	T1	11.11 (27.77)		11.11 (29.44)		
	P	0.384		0.134		
Tos	T0	33.33 (33.34)	0	33.33 (100)	0	0.652
	T1	33.33 (0)		33.33 (33.33)		
	P	0.089		0.216		
Hemoptisis	T0	0 (33.33)	0	0 (8.33)	0	0.474
	T1	0 (00)		0 (0)		
	P	0.058		0.593		
Dolor de en la boca o en la lengua	T0	0 (0)	0	0 (0)	0	0.453
	T1	0 (0)		0 (0)		
	P	0.655		0.317		
Disfagia	T0	0 (0)	0	0 (33.33)	0	0.708
	T1	0 (0)		0 (24.99)		
	P	0.157		0.564		
Neuropatía periférica	T0	0 (33.33)	0	0 (33.33)	33.33	0.092 ⁺
	T1	33.33 (33.33)		33.33 (33.34)		
	P	0.626		0.105		
Alopecia	T0	0 (41.66)	33.33	0 (0)	50	0.486 ⁺
	T1	66.67 (66.67)		100 (91.67)		
	P	0.005		0.011		
Dolor en el pecho	T0	33.33 (33.33)	0	16.66 (41.66)	0	0.576
	T1	0 (33.33)		0 (33.33)		
	P	<u>0.063</u>		0.262		

Dolor en el brazo u hombro	T0	16.66 (33.33)	0	0 (50)	0	0.438
	T1	0 (16.66)		0 (24.99)		
	P	0.030		0.564		
Dolor en otras partes	T0	33.33 (66.67)	0	0 (33.33)	0	0.095
	T1	0 (33.33)		0 (33.33)		
	P	0.070		0.705		

Prueba utilizada = Wilcoxon dentro de los grupos y U de Mann Whitney entre grupos. [†]Clínicamente significativo RI: Rango intercuartilar

Cuadro {6}. Toxicidad Gastrointestinal CTCAE: ≤ UPU vs > UPU

Variable CTCAE	≤ UPU n (%)		> UPU n (%)	
	T0	T1	T0	T1
Nausea	5 (22.7)	11 (50)	1 (5.6)	5 (27.8)
Vómito	3 (13.6)	5 (22.7)	0 (0)	2 (11.1)
Mucositis	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Anorexia	6 (27.3)	4 (18.2)	5 (27.8)	3 (16.7)
Diarrea	3 (13.6)	4 (18.2)	1 (5.6)	1 (5.6)
Estreñimiento	4 (18.2)	4 (18.2)	3 (16.7)	4 (22.2)
Disgeusia	5 (22.7)	6 (27.3)	3 (16.7)	4 (22.2)
Fatiga	1 (4.5)	5 (22.7)	1 (5.6)	3 (16.7)
Neuropatía	0 (0) ^d	5 (22.7)	0 (0) ^d	5 (27.8)

^a ≤ UPU vs > UPU, p<0.05; ^b To vs T1, p<0.05; ^c ≤ UPU vs > UPU, Límitrofe (p<0.09); ^d To vs T1, Límitrofe (p<0.09)

Prueba utilizada: Mc Nemar dentro de los grupos y Chi cuadrada con el Tiempo 1 entre los grupos.

Cuadro {7}. Alteraciones Gastrointestinales exploradas por cuestionario: ≤ UPU vs > UPU

Variable	≤ UPU n (%)		> UPU n (%)	
	T0	T1	T0	T1
Saciedad temprana	12 (54.5)	12 (54.5)	9 (50)	6 (33.3)
No se termina el plato	8 (36.4)	7 (31.8)	4 (22.2)	5 (27.8)
Sabor amargo	8 (36.4)	10 (45.5)	4 (22.2)	7 (38.9)
Boca seca	16 (72.7)	15 (68.2)	11 (61.1)	8 (44.4)
Nausea	8 (36.4)	8 (36.4)	3 (16.7)	3 (16.7)
Dolor que impida comer	2 (9.1)	1 (4.5)	1 (5.6)	0 (0)
No tiene sabor	9 (40.9)	7 (31.8)	7 (38.9)	7 (38.9)
Sabor desagradable	6 (28.6)	2 (9.1)	3 (16.7)	3 (16.7)
Diferente sabor	8 (40)	7 (35)	6 (35.6)	6 (33.3)
Anorexia (FACT)	5 (23.8)	3 (14.3)	1 (5.6)	1 (5.6)
EGS	8 (36.4)	10 (45.5)	6 (33.3)	7 (38.9)

^a ≤ UPU vs > UPU, p<0.05; ^b To vs T1, p<0.05; ^c ≤ UPU vs > UPU, Límitrofe (p<0.09); ^d To vs T1, Límitrofe (p<0.09)

Prueba utilizada: Mc Nemar dentro de los grupos y Chi cuadrada con el Tiempo 1 entre los grupos.

16.1.2 Umbral de percepción umami (UPU): \geq UPU vs $<$ UPU

Cuadro {8}. Parámetros antropométricos : \geq UPU vs $<$ UPU

Variable	Tiempos "p" entre tiempos	\geq UPU (Media \pm DE)	Δ (Media)	$<$ UPU (Media \pm DE)	Δ (Media)	P (Entre grupos)
Peso (kg)	T0	61.57 \pm 15.1	-1.6	65.62 \pm 10.6	-2.2	0.603
	T1	59.97 \pm 14.5		63.33 \pm 19.4		
	p	0.004		<u>0.065</u>		
IMC (kg/m ²)	T0	24.33 \pm 3.9	-0.31	25 \pm 4.1	-0.58	0.668
	T1	24.01 \pm 4		24.4 \pm 3.8		
	p	0.231		0.122		
Grasa (kg)	T0	20.77 \pm 7.5	-0.50	16.3 \pm 8.2	.04	0.846
	T1	20.27 \pm 6.3		16.34 \pm 7.2		
	p	0.666		0.963		
MLG (kg)	T0	40.98 \pm 13.7	-0.19	46.34 \pm 7.1	-2.38	0.563
	T1	40.78 \pm 12.6		43.96 \pm 6.8		
	p	0.900		0.022		
Ángulo de fase (°)*	T0	7.7 (5)	-4**	6.85 (2.47)	-.55**	0.930 [^]
	T1	6.6 (4.2)		6.45 (0.72)		
	p	0.552		0.345		

Prueba utilizada: T pareada dentro de los grupos y T independiente entre grupos. MLG= masa libre de grasa, Δ = Diferencia, *Mediana (RI), **Mediana de la diferencia, [^] = U de Mann Whitney, , $p \leq 0.05$

Cuadro {9}. Parámetros bioquímicos : \geq UPU vs $<$ UPU

Variable	Tiempos "p" entre tiempos	\geq UPU (Media \pm DE)	Δ (Media)	$<$ UPU (Media \pm DE)	Δ (Media)	p (Entre grupos)
Hemoglobina (g/dL)	T0	14.19 \pm 1.9	-1.5	13.7 \pm 1.9	-0.8	0.344
	T1	12.67 \pm 1.83		12.88 \pm 1.2		
	p	<0.001		0.046		
Hematocrito (%)*	T0	43.45 (6.5)	-4.6**	40.6 (9.25)	-1.5**	0.131 [^]
	T1	37.9 (12.87)		39.85 (5.5)		
	p	<0.001		0.176		
Plaquetas (x 10 ⁹ /L)	T0	361.47 \pm 148.8	-62.9	376.67 \pm 190.6	-17.8	0.544
	T1	298.5 \pm 149.3		358.8 \pm 301.5		
	p	0.021		0.863		
Leucocitos (x 10 ⁹ /L)	T0	8.88 \pm 3.3	-2.46	7.63 \pm 2.4	-2.93	0.791
	T1	6.41 \pm 3.4		4.7 \pm 2.4		
	p	0.002		0.036		
Linfocitos (x 10 ⁹ /L)*	T0	1.5 (1.15)	-0.1**	1.3 (0.9)	0.05**	0.369 [^]
	T1	1.45 (0.85)		1.5 (0.85)		
	p	0.432		0.399		
Neutrófilos (x 10 ⁹ /L)*	T0	5.7 (3.18)	-2.8**	5.4 (3.8)	-3.5**	0.784 [^]
	T1	3.4 (2.85)		2.1 (3.45)		
	p	0.001		<u>0.080</u>		
Albúmina (g/dL)	T0	3.59 \pm 0.53	-0.04	3.35 \pm 0.6	0.28	<u>0.087</u>
	T1	3.54 \pm 0.42		3.63 \pm 0.7		
	p	0.575		0.161		

Prueba utilizada: T pareada dentro de los grupos y T independiente entre grupos. Δ = Diferencia, *Mediana (RI) y Wilcoxon, **Mediana de la diferencia, [^] = U de Mann Whitney, , $p \leq 0.05$

Cuadro {10}. Parámetros dietéticos: ≥ UPU vs < UPU

Variable	Tiempos "p" entre tiempos	≥ UPU (Media ± DE)	Δ (Media)	< UPU (Media ± DE)	Δ (Media)	P (Entre grupos)
Calorías (kcal)	T0	1975.5 ± 923	-50.1	2028.53 ± 384.9	-208.7	0.793
	T1	1925 ± 822.1		1819.8 ± 857.3		
	p	0.841		0.639		
Proteínas (gr)	T0	66.01 ± 28.74	4.1	60.34 ± 7.6	-1.1	0.796
	T1	70.17 ± 37.1		59.14 ± 26.88		
	p	0.634		0.923		
Proteínas origen animal (gr)	T0	33.38 ± 18.4	2.17	30.74 ± 7.4	-2.7	0.688
	T1	35.5 ± 18.3		27.99 ± 16		
	p	0.677		0.653		
Hidratos de Carbono (gr)	T0	285.49 ± 129.5	-20.9	282.87 ± 91.9	-25.9	0.950
	T1	264.55 ± 125.1		256.88 ± 118.5		
	p	0.519		0.725		
Grasa (gr)	T0	71.68 ± 32.7	-1.6	74.32 ± 11.7	-9	0.703
	T1	70.06 ± 30		65.32 ± 39.5		
	p	0.840		0.570		
Hierro (mg)	T0	11.96 ± 4.9	.74	10 ± 1.82	.46	0.944
	T1	12.7 ± 7.9		10.46 ± 4.6		
	p	0.660		0.850		
Sodio (mg)	T0	1606.85 ± 776.5	108.4	1254.04 ± 464.4	-0.8	0.850
	T1	1715.29 ± 1238.24		1253.15 ± 664.7		
	p	0.659		0.998		
Zinc (mg)*	T0	12.43 (6.86)	3.8**	7.93 (4.36)	-0.58**	0.519^
	T1	14.6 (13.38)		10.98 (14.26)		
	p	0.144		0.893		
B6 (mg)	T0	1.65 ± 0.83	0	1.39 ± 0.2	-0.7	0.865
	T1	1.65 ± 0.73		1.31 ± 0.5		
	p	0.994		0.731		
Folatos (μg)*	T0	529.1 (759.36)	9.7**	305.47 (184.79)	-99.09**	0.485^
	T1	557.1 (925.28)		202.3 (656.5)		
	p	0.280		0.500		
B12 (μg)	T0	5.11 ± 3.63	1.73	3.76 ± 1.2	-0.47	0.471
	T1	6.85 ± 6.53		3.29 ± 1.6		
	p	0.192		0.671		
Alcohol (gr)*	T0	0 (0.2)	0**	0.29 (3.25)	-0.29**	0.271^
	T1	0 (0 - 0.3)		0 (0.36)		
	p	0.008		0.109		
Cafeína (gr)*	T0	15.14 (101.28)	-1.06**	8.97 (181.23)	-6.3**	0.320^
	T1	20.3 (62.41)		1.68 (15.12)		
	p	0.510		0.144		
Nitratos (gr)*	T0	57.01 (33.36)	5.16**	30.5 (21.88)	9.93**	0.829^
	T1	54.09 (36.93)		38.68 (42.98)		
	p	0.264		0.345		

Prueba utilizada: T pareada dentro de los grupos y T independiente entre grupos. Δ = Diferencia, *Mediana (RI) y Wilcoxon, **Mediana de la diferencia, ^ = U de Mann Whitney, , p ≤ 0.05

Cuadro {11}. Parámetros de anorexia: ≥ UPU vs < UPU

Variable	Tiempos "p" entre tiempos	≥ UPU (Media ± DE)	Δ (Media)	< UPU (Media ± DE)	Δ (Media)	P (Entre grupos)
EVA (cm)	T0	5.18 ± 1.9	-0.06	3.97 ± 6.3	1.01	0.294
	T1	5.18 ± 1.7		4.98 ± 1.7		
	p	0.986		0.423		
Anorexia (puntaje FACT)	T0	31.67 ± 7	0.75	29.67 ± 6.3	1.5	0.769
	T1	32.42 ± 6.5		31.17 ± 5.04		
	p	0.467		0.350		

Prueba utilizada: T pareada dentro de los grupos y T independiente entre grupos. Δ = Diferencia, EVA= escala visual análoga, $p \leq 0.05$

Cuadro {12}. Calidad de vida: ≥ UPU vs < UPU

Variable	Tiempos "p" entre tiempos	≥ UPU Mediana (RI)	Δ (Mediana)	< UPU (Mediana (RI)	Δ (Mediana)	p (Entre grupos)
Global	T0	58.33 (29.17)	0	62.5 (56.25)	12.5	0.615 ⁺
	T1	66.67 (41.66)		79.16 (39.58)		
	p	0.567		0.786		
Escalas funcionales						
Funcionamiento físico	T0	76.67 (41.67)	0	90 (18.33)	0	0.541
	T1	80 (33.33)		96.66 (15.01)		
	p	0.647		0.593		
Rol funcional	T0	66.67 (54.17)	0	100 (33.33)	0	0.623
	T1	83.33 (33.33)		100 (20.84)		
	p	0.317		0.317		
Funcionamiento emocional	T0	70.83 (31.25)	8.34	66.67 (24.99)	8.33	0.907
	T1	91.67 (41.67)		100 (45.83)		
	p	0.011		0.450		
Funcionamiento cognoscitivo	T0	91.66 (33.33)	0	91.66 (20.84)	0	0.406
	T1	83.33 (33.33)		91.66 (16.67)		
	p	0.833		0.317		
Funcionamiento social	T0	83.33 (50)	-16.66	66.67 (66.67)	16.66	0.055
	T1	83.33 (50)		83.33 (33.33)		
	p	0.779		0.102		
Escalas de síntomas /items individuales						
Fatiga	T0	44.44 (33.34)	0	5.55 (47.22)	0	0.409
	T1	22.22 (55.56)		22.22 (36.1)		
	p	0.203		1		
Nausea y Vómito	T0	0 (20.83)	0	0 (29.17)	0	0.880
	T1	0 (33.33)		0 (25)		
	p	0.635		0.655		
Dolor	T0	16.67 (41.67)	0	16.67 (24.99)	-8.33	0.660
	T1	16.67 (33.33)		8.33 (33.33)		
	p	0.808		0.336		
Disnea	T0	16.66 (33.33)	0	0 (8.33)	0	0.775
	T1	0 (33.33)		0 (0)		
	p	0.239		0.317		

Insomnio	T0	33.33 (66.67)	0	33.33 (41.68)	-16.66	0.254⁺
	T1	0 (33.33)		16.66 (33.33)		
	p	0.426		0.109		
Pérdida del apetito	T0	33.33 (66.67)	0	0 (49.99)	0	0.661
	T1	0 (33.33)		16.66 (33.33)		
	p	0.694		1		
Constipación	T0	33.33 (100)	0	0 (49.99)	0	0.238
	T1	0 (33.33)		16.66 (41.66)		
	p	<u>0.065</u>		1		
Diarrea	T0	0 (33.33)	0	0 (0)	0	0.219
	T1	0 (0)		0 (8.33)		
	p	0.130		0.317		
Dificultades financieras	T0	66.67 (66.67)	0	66.66 (75.01)	-16.66	0.758⁺
	T1	33.33 (66.67)		50 (75)		
	p	0.357		<u>0.083</u>		
LC-13 Escalas de síntomas /ítems individuales						
Disnea	T0	22.22 (44.44)	0	11.11 (22.22)	0	0.143
	T1	11.11 (22.22)		16.66 (24.99)		
	p	0.048		0.414		
Tos	T0	33.33 (41.68)	0	66.67 (66.67)	-33.33	0.058
	T1	33.33 (33.33)		33.33 (16.67)		
	p	0.208		<u>0.066</u>		
Hemoptisis	T0	0 (33.33)	0	0 (8.33)	0	0.372
	T1	0 (0)		0 (8.33)		
	p	<u>0.098</u>		1		
Dolor de en la boca o en la lengua	T0	0 (0)	0	0 (0)	0	0.779
	T1	0 (0)		0 (0)		
	p	1		1		
Disfagia	T0	0 (8.33)	0	0 (8.33)	0	0.852
	T1	0 (0)		0 (0)		
	p	0.206		0.317		
Neuropatía periférica	T0	0 (33.33)	16.66	0 (66.67)	0	0.240⁺
	T1	33.33 (66.67)		16.66 (41.66)		
	p	0.075		0.655		
Alopecia	T0	0 (33.33)	33.34	50 (75)	0	0.210⁺
	T1	66.67 (66.67)		83.33 (75.01)		
	p	<0.001		0.285		
Dolor en el pecho	T0	33.33 (33.33)	0	0 (33.33)	0	0.241
	T1	0 (33.33)		0 (33.33)		
	p	0.051		1		
Dolor en el brazo u hombro	T0	0 (33.33)	0	0 (41.66)	0	0.391
	T1	0 (0)		0 (33.33)		
	p	0.059		0.655		
Dolor en otras partes	T0	33.33 (41.66)	0	16.66 (66.67)	0	0.604
	T1	0 (33.33)		0 (16.66)		
	p	0.276		0.180		

Prueba utilizada = Wilcoxon dentro de los grupos y U de Mann Whitney entre grupos. ⁺Clínicamente significativo. Δ = Diferencia T1-T0

Cuadro {13}. Toxicidad Gastrointestinal CTCAE: ≥ UPU vs < UPU

Variable	≥ UPU n (%)		< UPU n (%)	
	T0	T1	T0	T1
Nausea	4 (11.8) ^b	14 (41.2)	2 (33.3)	2 (33.3)
Vómito	1 (2.9) ^d	6 (17.6)	2 (33.3)	1 (16.7)
Mucositis	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Anorexia	8 (23.5)	5 (14.7)	3 (50)	2 (33.3)
Diarrea	4 (11.8)	4 (11.8)	0 (0)	1 (16.7)
Estreñimiento	5 (14.7)	7 (20.6)	2 (33.3)	1 (16.7)
Disgeusia	7 (20.6)	9 (26.5)	1 (16.7)	1 (16.7)
Fatiga	2 (5.9)	6 (17.6)	0 (0)	2 (33.3)
Neuropatía	0 (0) ^b	9 (26.5)	0 (0)	1 (16.7)

^a ≤ UPU vs > UPU, p<0.05; ^b To vs T1, p<0.05; ^c ≤ UPU vs > UPU, Límitrofe (p<0.09); ^d To vs T1, Límitrofe (p<0.09)
Prueba utilizada: Mc Nemar dentro de los grupos y Chi cuadrada con el Tiempo 1 entre los grupos.

Cuadro {14}. Alteraciones Gastrointestinales exploradas por cuestionario: ≥ UPU vs < UPU

Variable	≥ UPU n (%)		< UPU n (%)	
	T0	T1	T0	T1
Saciedad temprana	18 (52.9)	16 (47.1)	3 (50)	2 (33.3)
No se termina el plato	10 (29.4)	11 (32.4)	2 (33.3)	1 (16.7)
Sabor amargo	9 (26.5) ^d	15 (44.1)	3 (50)	2 (33.3)
Boca seca	23 (67.6)	19 (55.9)	4 (66.7)	4 (66.7)
Nausea	9 (26.5)	9 (26.5)	2 (33.3)	2 (33.3)
Dolor que impida comer	3 (8.8)	1 (2.9)	0 (0)	0 (0)
No tiene sabor	14 (41.2)	12 (35.3)	2 (33.3)	2 (33.3)
Sabor desagradable	8 (24.2)	5 (14.7)	1 (16.7)	0 (0)
Diferente sabor	13 (47.1)	12 (36.4)	1 (16.7)	1 (20)
Anorexia (FACT)	5 (15.2)	3 (9.1)	1 (16.7)	1 (16.7)
EGS	12 (35.3)	16 (47.1)	2 (33.3)	1 (16.7)

^a ≤ UPU vs > UPU, p<0.05; ^b To vs T1, p<0.05; ^c ≤ UPU vs > UPU, Límitrofe (p<0.09); ^d To vs T1, Límitrofe (p<0.09)
Prueba utilizada: Mc Nemar dentro de los grupos y Chi cuadrada con el Tiempo 1 entre los grupos.

16.1.3 Umbral de reconocimiento umami (URU) :≤ URU vs > URU

Cuadro {15} Parámetros antropométricos: ≤ URU vs > URU

Variable	Tiempos "p" entre tiempos	≤ URU (Media ± DE)	Δ (Media)	> URU (Media ± DE)	Δ (Media)	p (Entre grupos)
Peso (kg)	T0	63.15 ± 13.9	-1.77	61.22 ± 15.3	-1.64	0.889
	T1	61.38 ± 13.2		59.58 ± 14.8		
	p	0.016		0.020		
IMC (kg/m ²)	T0	25.36 ± 4.14	-0.46	23.55 ± 3.7	-0.25	0.641
	T1	24.89 ± 3.9		23.3 ± 3.9		
	p	0.094		0.492		
Grasa (kg)	T0	22.7 ± 8.1	-1.14	17.92 ± 6.8	0.18	0.509
	T1	21.55 ± 7.3		18.1 ± 5.4		
	p	0.228		0.913		
MLG (kg)	T0	41.53 ± 10.42	-0.66	42 ± 15.1	-0.42	0.929
	T1	40.87 ± 12		41.59 ± 12.2		
	p	0.543		0.858		
Ángulo de fase (°)*	T0	7.15 (3.1)	-0.3**	7.7 (6.4)	-0.45**	0.314 [^]
	T1	6.7 (2.5)		6.4 (2.35)		
	p	0.887		0.214		

Prueba utilizada: T pareada dentro de los grupos y T independiente entre grupos. MLG= Masa libre de grasa, Δ = Diferencia, *

Mediana (Rango intercuartilar) y Wilcoxon, **Mediana de la diferencia, ^ = U de Mann Whitney, , p≤0.05

Cuadro {16} Parámetros bioquímicos: ≤ URU vs > URU

Variable	Tiempos "p" entre tiempos	≤ URU (Media ± DE)	Δ (Media)	> URU (Media ± DE)	Δ (Media)	p (Entre grupos)
Hemoglobina (g/dL)	T0	14.04 ± 1.92	-1.04	14.2 ± 2	-1.78	0.156
	T1	13 ± 2.1		12.42 ± 1.3		
	p	0.001		0.001		
Hematocrito (%)*	T0	41.5 (7.65)	-3.4**	43.55 (6.83)	-5.7**	0.286 [^]
	T1	37.95 (8.1)		38.05 (5.78)		
	p	0.001		0.004		
Plaquetas (x 10 ⁹ /L)	T0	316.25 ± 145.9	-89.8	411 ± 148.5	-22.6	0.202
	T1	226.45 ± 89.9		388.65 ± 204.2		
	p	0.005		0.608		
Leucocitos (x 10 ⁹ /L)	T0	8.24 ± 2.3	-3.4	9.15 ± 3.9	-1.5	0.123
	T1	4.73 ± 1.6		7.58 ± 3.90		
	p	<0.001		0.162		
Linfocitos (x 10 ⁹ /L)*	T0	1.350 (1.07)	0**	1.7 (1.48)	-0.2**	0.517 [^]
	T1	1.3 (0.37)		1.65 (1.18)		
	p	0.881		0.541		
Neutrófilos (x 10 ⁹ /L)*	T0	5.6 (3.38)	-2.9**	6.1 (3.9)	-2**	0.261 [^]
	T1	2.65 (2.23)		4.7 (2.7)		
	p	0.002		0.020		
Albúmina (g/dL)	T0	3.45 ± .5	.14	3.64 ± 0.6	-0.1	0.131
	T1	3.59 ± .5		3.53 ± 0.5		
	p	0.039		0.469		

Prueba utilizada: T pareada dentro de los grupos y T independiente entre grupos. Δ = Diferencia, * Mediana (Rango intercuartilar) y Wilcoxon, **Mediana de la diferencia, ^ = U de Mann Whitney, , p≤0.05

Cuadro {17} Parámetros dietéticos: ≤ URU vs > URU

Variable	Tiempos "p" entre tiempos	≤ URU (Media ± DE)	Δ (Media)	> URU (Media ± DE)	Δ (Media)	p (Entre grupos)
Calorías (kcal)	T0	2125.32 ± 927.8	-147.2	1812.51 ± 753.4	11.02	0.722
	T1	1978.1 ± 690.6		1823.54 ± 963.4		
	p	0.557		0.978		
Proteínas (gr)	T0	70.16 ± 32.4	2.7	58.95 ± 15.8	4.07	0.927
	T1	72.82 ± 29		63.02 ± 42.5		
	p	0.794		0.728		
Proteínas origen animal (gr)	T0	36.1 ± 20.3	2.8	29.1 ± 11.7	-0.35	0.728
	T1	38.9 ± 18.5		28.7 ± 16.3		
	p	0.686		0.950		
Hidratos de Carbono (gr)	T0	298.3 ± 140	-39.8	268.97 ± 101.1	0.2	0.496
	T1	258.5 ± 95.9		269.16 ± 151.8		
	p	0.243		0.977		
Grasa (gr)	T0	75.52 ± 35.9	1.24	67.95 ± 22	-7.7	0.530
	T1	76.76 ± 29.08		60.23 ± 31.9		
	p	0.904		0.431		
Hierro (mg)	T0	12.63 ± 5.4	-0.1	10.45 ± 3.1	1.7	0.532
	T1	12.49 ± 6.1		12.17 ± 9.9		
	p	0.934		0.519		
Sodio (mg)	T0	1633.24 ± 897.7	95.5	1448.8 ± 504.2	85.1	0.981
	T1	1728.73 ± 1057.5		1533.9 ± 1324.6		
	p	0.688		0.822		
Zinc (mg)*	T0	9.7 (5.58)	2.1**	12.49 (6.61)	3.2**	0.905^
	T1	12.9 (6.45)		16.17 (16.35)		
	p	0.381		0.363		
B6 (mg)	T0	1.75 ± 1	-0.1	1.43 ± 0.3	0.1	0.656
	T1	1.67 ± .6		1.5 ± 0.8		
	p	0.754		0.741		
Folatos (μg)*	T0	475 (749.68)	-60**	494.05 (732.28)	35.6**	0.427^
	T1	492.3 (494.92)		1009.1 (1060.88)		
	p	0.831		0.221		
B12 (μg)	T0	5.91 ± 4.1	1.1	3.66 ± 1.5	1.7	0.817
	T1	7.06 ± 5.6		5.33 ± 6.8		
	p	0.369		0.415		
Alcohol (gr)*	T0	0 (1.02)	-0.09**	0 (0)	0**	0.086^
	T1	0 (0)		0 (0.02)		
	p	0.008		0.109		
Cafeína (gr)*	T0	8.61 (43.35)	0**	52.09 (107.16)	-12.9**	0.868^
	T1	29.8 (72.39)		7.9 (44.17)		
	p	0.918		0.055		
Nitratos (gr)*	T0	48.93 (48.79)	9.7**	49.87 (22.23)	2.7**	0.159^
	T1	47.2 (28)		68.33 (57.81)		
	p	0.301		0.433		

Prueba utilizada: T pareada dentro de los grupos y T independiente entre grupos. Δ = Diferencia, * Mediana (Rango intercuartilar) y Wilcoxon, **Mediana de la diferencia, ^ = U de Mann Whitney, , p ≤ 0.05

Cuadro {18} Parámetros de anorexia: ≤ URU vs > URU

Variable	Tiempos "p" entre tiempos	≤ URU (Media ± DE)	Δ (Media)	> URU (Media ± DE)	Δ (Media)	p (Entre grupos)
EVA (cm)	T0	5.26 ± 1.8	-0.2	4.75 ± 2.3	0.48	0.338
	T1	5.06 ± 1.8		5.23 ± 1.7		
	p	0.714		0.310		
Anorexia (puntaje FACT)	T0	32.1 ± 7.2	0.6	30.65 ± 6.7	1.1	0.797
	T1	32.74 ± 4.3		31.8 ± 7.7		
	p	0.607		0.423		

Prueba utilizada: T pareada dentro de los grupos y T independiente entre grupos. Δ = Diferencia T1-T0, EVA: escala visual análoga, $p \leq 0.05$

Cuadro {19} Calidad de Vida: ≤ URU vs > URU

Variable	Tiempos "p" entre tiempos	≤ URU Mediana (RI)	Δ (Mediana)	> URU Mediana (RI)	Δ (Mediana)	p (Entre grupos)
Global	T0	50 (33.33)	0	58.33 (33.33)	-4.16	0.016
	T1	75 (39.58)		66.67 (41.67)		
	p	0.206		0.020		
Escalas funcionales						
Funcionamiento físico	T0	66.67 (40)	0	86.67 (43.33)	0	0.475
	T1	80 (33.33)		80 (43.33)		
	p	0.849		0.258		
Rol funcional	T0	66.67 (50)	0	83.33 (58.34)	0	0.103
	T1	91.66 (33.33)		83.33 (50)		
	p	0.108		0.670		
Funcionamiento emocional	T0	75 (25)	16.67	66.67 (37.5)	8.33	0.264
	T1	95.83 (27.08)		75 (45.84)		
	p	0.013		0.344		
Funcionamiento cognoscitivo	T0	100 (33.33)	0	83.33 (25)	0	0.504
	T1	100 (16.67)		83.33 (33.33)		
	p	0.598		0.476		
Funcionamiento social	T0	83.33 (37.5)	0	83.33 (66.67)	0	1.000
	T1	75 (33.33)		83.33 (58.34)		
	p	0.458		0.905		
Escalas de síntomas /items individuales						
Fatiga	T0	44.44 (44.45)	-11.11	33.33 (27.78)	0	0.285 [†]
	T1	22.22 (30.63)		22.22 (55.56)		
	p	0.117		1		
Nausea y Vómito	T0	0 (16.67)	0	0 (25)	0	0.610
	T1	0 (29.1)		0 (33.33)		
	p	0.952		0.497		
Dolor	T0	25 (33.33)	-8.33	16.67 (33.33)	0	0.161
	T1	8.33 (33.33)		16.67 (41.66)		
	p	0.113		0.504		
Disnea	T0	0 (33.33)	0	0 (33.33)	0	0.350
	T1	0 (0)		0 (33.33)		
	p	0.164		0.783		
Insomnio	T0	33.33 (66.67)	0	33.33 (66.67)	0	0.330
	T1	0 (33.33)		0 (33.3)		
	p	0.102		0.811		

Pérdida del apetito	T0	0 (33.33)	0	33.33 (66.67)	0	0.834
	T1	0 (33.33)		0 (50)		
	p	0.717		0.724		
Constipación	T0	33.33 (33.33)	0	33.33 (100)	0	0.908
	T1	0 (33.33)		33.33 (66.67)		
	p	0.070		0.478		
Diarrea	T0	0 (0)	0	0 (33.33)	0	0.777
	T1	0 (24.99)		0 (0 -16.66)		
	p	0.380		0.317		
Dificultades financieras	T0	50 (75.01)	0	66.67 (50)	0	0.968
	T1	50 (66.67)		33.33 (66.67)		
	p	0.273		0.391		
LC-13 Escalas de síntomas /ítems individuales						
Disnea	T0	22.22 (44.44)	0	22.22 (33.33)	-5.55	0.940
	T1	5.55 (22.22)		11.11 (16.66)		
	p	0.118		0.289		
Tos	T0	33.33 (33.34)	0	33.33 (83.34)	0	0.223
	T1	33.33 (25)		33.33 (50)		
	p	0.014		0.518		
Hemoptisis	T0	0 (33.33)	0	0 (0)	0	0.334
	T1	0 (0)		0 (0)		
	p	0.058		0.593		
Dolor de en la boca o en la lengua	T0	0 (0)	0	0 (0)	0	0.068
	T1	0 (0)		0 (0)		
	p	0.317		0.157		
Disfagia	T0	0 (0)	0	0 (33.33)	0	0.697
	T1	0 (0)		0 (33.33)		
	p	0.157		0.317		
Neuropatía periférica	T0	0 (33.33)	0	0 (33.33)	33.33	0.115*
	T1	33.33 (33.33)		33.33 (66.67)		
	p	0.791		0.050		
Alopecia	T0	0 (33.33)	0	0 (50)	66.67	0.114
	T1	50 (100)		100 (33.33)		
	p	0.015		0.003		
Dolor en el pecho	T0	33.33 (33.33)	0	33.33 (33.33)	0	0.157
	T1	0 (33.33)		0 (33.33)		
	p	0.026		1		
Dolor en el brazo u hombro	T0	16.66 (33.33)	0	0 (33.33)	0	0.928
	T1	0 (33.33)		0 (0)		
	p	0.068		0.334		
Dolor en otras partes	T0	33.33 (66.67)	0	0 (50)	0	0.044
	T1	0 (33.33)		0 (66.67)		
	p	0.018		0.461		

Prueba utilizada = Wilcoxon dentro de los grupos y U de Mann Whitney entre grupos. *Clínicamente significativo.

Δ = Diferencia T1-T0, RI: Rango intercuartilar

Cuadro {20}. Toxicidad Gastrointestinal CTCAE: ≤ URU vs > URU

Variable CTCAE	≤ URU n (%)		> URU n (%)	
	T0	T1	T0	T1
Nausea	5 (25)	6 (30)	1 (5) ^b	10 (50)
Vómito	3 (15)	3 (15)	0 (0)	4 (20)
Mucositis	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Anorexia	5 (25)	1 (5)	6 (30) ^d	6 (30)
Diarrea	2 (10)	4 (20)	2 (10)	1 (5)
Estreñimiento	4 (20)^a	1 (5)^a	3 (15)	7 (35)
Disgeusia	3 (15)^a	2 (10)^a	5 (25)	8 (40)
Fatiga	1 (5)	4 (20)	1 (5)	4 (20)
Neuropatía	0 (0)	4 (20)	0 (0) ^b	6 (30)

^a ≤ UPU vs > UPU, p<0.05; ^b To vs T1, p<0.05; ^c ≤ UPU vs > UPU, Límitrofe (p<0.09); ^d To vs T1, Límitrofe (p<0.09)
Prueba utilizada: Mc Nemar dentro de los grupos y Chi cuadrada con el Tiempo 1 entre los grupos.

Cuadro {21}. Alteraciones Gastrointestinales exploradas por cuestionario: ≤ URU vs > URU

Variable	≤ URU n (%)		> URU n (%)	
	T0	T1	T0	T1
Saciedad temprana	9 (45)	10 (50)	12 (60)	8 (40)
No se termina el plato	7 (35)	8 (40)	5 (25)	4 (20)
Sabor amargo	5 (25)	6 (30)	7 (35)	11 (55)
Boca seca	40 (70)	12 (60)	13 (65)	11 (55)
Nausea	6 (30)	4 (20)	5 (25)	7 (35)
Dolor que impida comer	2 (10)	0 (0)	1 (5)	1 (5)
No tiene sabor	6 (30)^a	4 (20)^a	10 (50)	10 (50)
Sabor desagradable	3 (15.8)	1 (5)	6 (30)	4 (20)
Diferente sabor	4 (22.2) ^c	4 (21.1) ^c	10 (52.6)	9 (47.4)
Anorexia (FACT)	2 (10.5)	1 (5.3)	4 (20)	3 (15)
EGS B ó C	7 (35)	6 (30)	7 (35)	11 (55)

^a ≤ UPU vs > UPU, p<0.05; ^b To vs T1, p<0.05; ^c ≤ UPU vs > UPU, Límitrofe (p<0.09); ^d To vs T1, Límitrofe (p<0.09)
Prueba utilizada: Mc Nemar dentro de los grupos y Chi cuadrada con el Tiempo 1 entre los grupos.

16.1.4 Umbral de reconocimiento umami (URU): \geq URU vs $<$ URU

Cuadro {22}. Parámetros antropométricos: \geq URU vs $<$ URU

Variable	Tiempos "p" entre tiempos	\geq URU (Media \pm DE)	Δ (Media)	$<$ URU (Media \pm DE)	Δ (Media)	p (Entre grupos)
Peso (kg)	T0	62.63 \pm 15.2	-1.79	60.62 \pm 12.2	-1.38	0.716
	T1	60.84 \pm 14.4		59.2 \pm 12.7		
	p	0.003		0.114		
IMC (kg/m ²)	T0	24.25 \pm 4	-0.35	25.25 \pm 3.8	-0.33	0.970
	T1	23.89 \pm 4.1		24.8 \pm 3.6		
	p	0.194		0.295		
Grasa (kg)	T0	19.43 \pm 7.57	-0.12	23.08 \pm 8.2	-1.75	0.532
	T1	19.3 \pm 5.9		21.33 \pm 9		
	p	0.913		0.370		
MLG (kg)	T0	41.46 \pm 13.9	-0.79	43.27 \pm 8.88	0.66	0.460
	T1	40.67 \pm 12.3		43.93 \pm 10.8		
	p	0.614		0.779		
Ángulo de fase (°)*	T0	7.2 (4.72)	-0.3**	7.3 (4.7)	-1**	0.885 [^]
	T1	6.55 (1.6)		6.7 (13.8)		
	p	0.316		0.866		

Prueba utilizada: T pareada dentro de los grupos y T independiente entre grupos. MLG= masa libre de grasa, Δ = Diferencia T1-T0, *Mediana (RI), **Mediana de la diferencia, [^] = U de Mann Whitney, $p \leq 0.05$

Cuadro {23}. Parámetros bioquímicos: \geq URU vs $<$ URU

Variable	Tiempos "p" entre tiempos	\geq URU (Media \pm DE)	Δ (Media)	$<$ URU (Media \pm DE)	Δ (Media)	p (Entre grupos)
Hemoglobina (g/dL)	T0	14.25 \pm 1.9	-1.49	13.66 \pm 2	-1.14	0.586
	T1	12.76 \pm 1.6		12.5 \pm 2.4		
	p	<0.001		0.035		
Hematocrito (%)*	T0	43.4 (6.25)	-4.8**	39.8 (10.2)	-1.8**	0.339 [^]
	T1	38.2 (5.2)		34.9 (11.95)		
	p	<0.001		0.051		
Plaquetas (x 10 ⁹ /L)	T0	390.68 \pm 156.6	-52.9	271 \pm 98.9	-67.5	0.818
	T1	337.77 \pm 187.8		203.44 \pm 55.3		
	p	0.119		0.031		
Leucocitos (x 10 ⁹ /L)	T0	8.7 \pm 3.2	-2.08	8.57 \pm 3.3	-4.07	0.186
	T1	6.65 \pm 3.5		4.49 \pm 1.8		
	p	0.007		0.008		
Linfocitos (x 10 ⁹ /L)*	T0	1.55 (1)	-0.1**	1 (1.4)	0.2**	0.738 [^]
	T1	1.5 (1)		1.3 (0.3)		
	p	0.537		0.813		
Neutrófilos (x 10 ⁹ /L)*	T0	5.75 (2.7)	-2.5**	5.5 (5.5)	-2.9**	0.176 [^]
	T1	3.45 (2.92)		2.6 (3)		
	p	0.003		0.013		
Albúmina (g/dL)	T0	3.65 \pm 0.5	-0.03	3.15 \pm 0.6	0.23	0.170
	T1	3.60 \pm 0.4		3.38 \pm 0.7		
	p	0.712		0.052		

Prueba utilizada: T pareada dentro de los grupos y T independiente entre grupos. Δ = Diferencia T1-T0, *Mediana (RI) y Wilcoxon, **Mediana de la diferencia, [^] = U de Mann Whitney, $p \leq 0.05$

Cuadro {24}. Parámetros dietéticos: ≥ URU vs < URU

Variable		≥ URU (Media ± DE)	Δ (Media)	< URU (Media ± DE)	Δ (Media)	p (Entre grupos)
Calorías (kcal)	T0	1946.67 ± 949.8	-143.6	2091.55 ± 525.6	119.3	0.603
	T1	1803.05 ± 769.2		2210.89 ± 916.2		
	p	0.610		0.676		
Proteínas (gr)	T0	63.23 ± 28.5	0.21	70.48 ± 20.4	12.17	0.491
	T1	63.44 ± 33.7		82.65 ± 38.8		
	p	0.981		0.410		
Proteínas origen animal (gr)	T0	31.24 ± 17.6	-0.57	37.85 ± 15.4	6.9	0.462
	T1	30.68 ± 15.5		44.84 ± 21.4		
	p	0.912		0.456		
Hidratos de Carbono (gr)	T0	286.12 ± 138.7	-28.8	282.02 ± 64.8	-1.37	0.682
	T1	257.28 ± 123.3		280.65 ± 125.4		
	p	0.443		0.969		
Grasa (gr)	T0	69.24 ± 30.5	-5.76	80.32 ± 29.7	5.7	0.479
	T1	63.48 ± 26.9		80.02 ± 37.68		
	p	0.490		0.682		
Hierro (mg)	T0	11.15 ± 5	0.41	13.06 ± 2.8	1.52	0.743
	T1	11.56 ± 7.7		14.58 ± 6.7		
	p	0.817		0.557		
Sodio (mg)	T0	1443.8 ± 714.9	33.88	1855.09 ± 775.5	254.4	0.649
	T1	1477.7 ± 1075.1		2109.51 ± 1372.9		
	p	0.890		0.558		
Zinc (mg)*	T0	11.02 (5.47)	2.4**	13.27 (9.93)	0.8**	0.892^
	T1	13.26 (14.85)		14.25 (10.58)		
	p	0.260		0.484		
B6 (mg)	T0	1.65 ± 0.8	-0.12	1.47 ± 0.35	0.30	0.264
	T1	1.53 ± 0.7		1.78 ± 0.83		
	p	0.558		0.242		
Folatos (μg)*	T0	440 (731.87)	9.04**	545.7 (654.58)	-66.7**	0.786^
	T1	553.3 (974.17)		549.14 (1223.7)		
	p	0.627		0.674		
B12 (μg)	T0	4.24 ± 2.7	0.97	6.79 ± 4.6	2.55	0.539
	T1	5.21 ± 5.5		9.34 ± 7.3		
	p	0.466		0.266		
Alcohol (gr)*	T0	0 (0.2)	0**	0.14 (1.93)	-0.14**	0.165^
	T1	0 (0)		0 (0 - 0.29)		
	p	0.018		0.043		
Cafeína (gr)*	T0	11.63 (109.42)	0**	13.81 (0132.77)	-9.28**	0.718^
	T1	20.3 (49.68)		4.85 (88.68)		
	p	0.357		0.484		
Nitratos (gr)*	T0	48.62 (30.56)	7.54**	60.02 (40.5)	6.64**	0.925^
	T1	55.58 (42.8)		45.5 (28.36)		
	p	0.249		0.674		

Prueba utilizada: T pareada dentro de los grupos y T independiente entre grupos. Δ = Diferencia T1-T0, *Mediana (RI) y Wilcoxon, **Mediana de la diferencia, ^ = U de Mann Whitney, p ≤ 0.05

Cuadro {25}. Parámetros anorexia: ≥ URU vs < URU

Variable		≥ URU (Media ± DE)	Δ (Media)	< URU (Media ± DE)	Δ (Media)	p (Entre grupos)
EVA (cm)	T0	5.14 ± 2	-1.38	4.44 ± 1.9	1.27	0.100
	T1	5 ± 1.7		5.71 ± 1.94		
	p	0.708		0.178		
Anorexia (puntaje FACT)	T0	31.19 ± 6.8	1.12	32 ± 7.7	-0.12	0.598
	T1	32.32 ± 6.8		31.88 ± 3.2		
	p	0.262		0.956		

Prueba utilizada: T pareada dentro de los grupos y T independiente entre grupos. Δ = Diferencia T1-T0, EVA= escala visual análoga, p≤0.05

Cuadro {26}. Calidad de vida: ≥ URU vs < URU

Variable	Tiempos "p" entre tiempos	≥ URU Mediana (RI)	Δ (Mediana)	< URU Mediana (RI)	Δ (Mediana)	p (Entre grupos)
Global	T0	58.33 (33.33)	0	50 (41.66)	8.33	0.036
	T1	66.67 (50)		75 (29.17)		
	p	0.344		0.137		
Escalas funcionales						
Funcionamiento físico	T0	86.67 (40)	0	66.67 (63.33)	6.66	0.222
	T1	80 (38.34)		80 (33.33)		
	p	0.337		0.483		
Rol funcional	T0	66.67 (50)	0	66.67 (50)	16.66	0.081 ⁺
	T1	100 (33.33)		83.33 (24.99)		
	p	0.972		0.042		
Funcionamiento emocional	T0	66.67 (33.33)	8.33	75 (25)	16.67	0.477 ⁺
	T1	87.5 (41.67)		91.67 (20.83)		
	p	0.034		0.161		
Funcionamiento cognoscitivo	T0	100 (16.67)	0	83.33 (33.33)	0	0.805
	T1	83.33 (29.17)		83.33 (41.67)		
	p	0.679		0.854		
Funcionamiento social	T0	83.33 (50)	-8.33	75 (62.51)	0	0.436
	T1	75 (50)		83.33 (33.33)		
	p	0.844		0.140		
Escalas de síntomas /ítems individuales						
Fatiga	T0	33.33 (44.45)	0	44.44 (44.45)	-22.23	0.624 ⁺
	T1	22.22 (52.78)		22.22 (3.33)		
	p	0.346		0.343		
Nausea y Vómito	T0	0 (16.67)	0	0 (41.67)	0	0.948
	T1	0 (29.16)		16.67 (41.66)		
	p	0.837		0.750		
Dolor	T0	16.67 (33.33)	0	33.33 (33.33)	-16.67	0.159 ⁺
	T1	16.67 (33.33)		0 (33.33)		
	p	0.774		0.160		
Disnea	T0	0 (33.33)	0	33.33 (50)	-33.33	0.040
	T1	0 (24.99)		0 (0)		
	p	0.856		0.039		
Insomnio	T0	33.33 (66.67)	0	33.33 (50.01)	-33.33	0.220 ⁺
	T1	0 (33.33)		33.33 (33.33)		
	p	0.655		0.088		

Pérdida del apetito	T0 T1 p	33.33 (66.67) 0 (33.33) 0.499	0	0 (50) 0 (50) 1	0	0.735
Constipación	T0 T1 p	0 (100) 0 (66.67) 0.297	0	33.33 (33.34) 0 (33.33) 0.107	-33.33	0.250 ⁺
Diarrea	T0 T1 p	0 (33.33) 0 (0) 0.096	0	0 (16.66) 0 (33.33) 1	0	0.287
Dificultades financieras	T0 T1 p	66.67 (33.34) 33.33 (66.67) 0.633	0	100 (66.67) 66.67 (50.01) 0.034	-33.33	0.212 ⁺
LC-13 Escalas de síntomas /ítems individuales						
Disnea	T0 T1 p	22.22 (33.33) 11.11 (22.22) 0.099	0	22.22 (44.44) 0 (27.77) 0.400	0	0.662
Tos	T0 T1 p	33.33 (66.67) 33.33 (33.33) 0.178	0	66.67 (50.01) 33.33 (33.33) 0.074	0	0.506
Hemoptisis	T0 T1 p	0 (0) 0 (0) 0.236	0	0 (33.33) 0 (16.66) 0.257	0	0.690
Dolor de en la boca o en la lengua	T0 T1 p	0 (0) 0 (0) 1	0	0 (0) 0 (0) 1	0	0.715
Disfagia	T0 T1 p	0 (33.33) 0 (0) 0.132	0	0 (0) 0 (0) 1	0	0.332
Neuropatía periférica	T0 T1 p	0 (33.33) 33.33 (66.67) 0.033	33.33	33.33 (16.67) 0 (33.33) 0.257	0	0.024
Alopecia	T0 T1 p	0 (33.33) 100 (6.67) <0.001	50	0 (50) 33.33 (100) 0.167	0	0.234 ⁺
Dolor en el pecho	T0 T1 p	33.33 (33.33) 16.66 (33.33) 0.130	0	0 (33.33) 0 (16.66) 0.180	0	0.961
Dolor en el brazo u hombro	T0 T1 p	0 (33.33) 0 (0) 0.114	0	33.33 (33.33) 0 (33.33) 0.180	0	0.921
Dolor en otras partes	T0 T1 p	33.33 (66.67) 0 (66.67) 0.722	0	33.33 (50) 0 (0) 0.038	-33.33	0.047

Prueba utilizada = Wilcoxon dentro de los grupos y U de Mann Whitney entre grupos. ⁺Clinicamente significativo

Cuadro {27}. Toxicidad Gastrointestinal CTCAE: ≥ URU vs < URU

Variable	≥ URU n (%)		< URU n (%)	
	T0	T1	T0	T1
Nausea	3 (9.7) ^b	13 (42.9)	3 (33.3)	3 (33.3)
Vómito	2 (6.5)	6 (19.4)	1 (11.1)	1 (11.1)
Mucositis	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Anorexia	9 (29)	6 (19.4)	2 (22.2)	1 (11.1)
Diarrea	3 (9.7)	3 (9.7)	1 (11.1)	2 (22.2)
Estreñimiento	4 (12.9)	8 (25.8)	3 (33.3)	0 (0)
Disgeusia	7 (22.6)	9 (29)	1 (11.1)	1 (11.1)
Fatiga	1 (3.2)^a	4 (12.9)^a	1 (11.1)	4 (44.4)
Neuropatía	0 (0) ^b	9 (29)	0 (0)	1 (11.1)

^a ≤ UPU vs > UPU, p<0.05; ^b To vs T1, p<0.05; ^c ≤ UPU vs > UPU, Límitrofe (p<0.09); ^d To vs T1, Límitrofe (p<0.09)
Prueba utilizada: Mc Nemar dentro de los grupos y Chi cuadrada con el Tiempo 1 entre los grupos.

Cuadro {28}. Alteraciones Gastrointestinales exploradas por cuestionario: ≥ URU vs < URU

Variable	≥ URU n (%)		< URU n (%)	
	T0	T1	T0	T1
Saciedad temprana	18 (58.1)	12 (38.7)	3 (33.3)	6 (66.7)
No se termina el plato	9 (29)	9 (29)	3 (33.3)	3 (33.3)
Sabor amargo	10 (32.3)	15 (48.4)	2 (22.2)	2 (22.2)
Boca seca	20 (64.5)	17 (54.8)	7 (77.8)	6 (66.7)
Nausea	9 (29)	10 (32.3)	2 (22.2)	1 (11.1)
Dolor que impida comer	2 (6.5)	1 (3.2)	1 (11.1)	0 (0)
No tiene sabor	13 (41.9)	13 (41.9)	3 (33.3)	1 (11.1)
Sabor desagradable	7 (22.6)	4 (12.9)	2 (22.2)	1 (11.1)
Diferente sabor	12 (42.9)	11 (36.7)	2 (22.2)	2 (22.2)
Anorexia (FACT)	5 (16.1)	4 (12.9)	1 (12.5)	0 (0)
EGS	9 (29)	13 (41.9)	5 (55.6)	4 (44.4)

^a ≤ UPU vs > UPU, p<0.05; ^b To vs T1, p<0.05; ^c ≤ UPU vs > UPU, Límitrofe (p<0.09); ^d To vs T1, Límitrofe (p<0.09)
Prueba utilizada: Mc Nemar dentro de los grupos y Chi cuadrada con el Tiempo 1 entre los grupos.

16.2 Dulce

16.2.1 Umbral de percepción dulce (UPD): ≤ UPD vs > UPD

Cuadro {29}. Parámetros antropométricos: ≤ UPD vs > UPD

Variable	Tiempos "p" entre tiempos	≤ UPD (Media ± DE)	Δ (Media)	> UPD (Media ± DE)	Δ (Media)	P (Entre grupos)
Peso (kg)	T0	63.01 ± 16.3	-2.2	59.98 ± 7.83	-0.3	0.64
	T1	60.79 ± 15.7		59.66 ± 7.92		
	p	<0.001		0.729		
IMC (kg/m ²)	T0	24.85 ± 4.4	-0.7	23.22 ± 2	0.66	0.006
	T1	24.14 ± 4.4		23.88 ± 2.6		
	p	0.003		0.194		
Grasa (kg)	T0	21.64 ± 8	-0.5	15.97 ± 4.9	-0.18	0.888
	T1	21.13 ± 6		15.78 ± 6.31		
	p	0.690		0.897		
MLG (kg)	T0	41.01 ± 14.7	-0.8	43.84 ± 6.8	0.2	0.739
	T1	40.21 ± 13.1		44.06 ± 8		
	p	0.647		0.900		
Ángulo de fase (°)*	T0	6.9 (3.8)	-0.3**	9.35 (7.52)	-0.5**	0.777^
	T1	6.6 (1.45)		6.4 (8.15)		
	p	0.374		0.594		

Prueba utilizada: T pareada dentro de los grupos y T independiente entre grupos. MLG= Masa libre de grasa, Δ = Diferencia, * Mediana (Rango intercuartilar) y Wilcoxon, **Mediana de la diferencia, ^ = U de Mann Whitney, p≤0.05

Cuadro {30}. Parámetros bioquímicos: ≤ UPD vs > UPD

Variable	Tiempos "p" entre tiempos	≤ UPD (Media ± DE)	Δ (Media)	> UPD (Media ± DE)	Δ (Media)	P
Hemoglobina (g/dL)	T0	14.4 ± 1.7	-1.4	13.4 ± 2	-1.2	0.714
	T1	12.92 ± 1.7		12.15 ± 1.7		
	p	<0.001		0.007		
Hematocrito (%)*	T0	43.35 (6.62)	-4.8**	40.8 (11.5)	-2.6**	0.266^
	T1	38.2 (6.15)		37.5 (6.4)		
	p	<0.001		0.028		
Plaquetas (x 10 ⁹ /L)	T0	330.52 ± 136.4	-41.5	451.36 ± 166.2	-94.9	0.499
	T1	289 ± 153.8		356.45 ± 225.9		
	p	0.090		0.222		
Leucocitos (x 10 ⁹ /L)	T0	8.28 ± 3.3	-1.9	9.78 ± 2.8	-4	0.135
	T1	6.32 ± 3.6		5.7 ± 2.24		
	p	0.014		0.003		
Linfocitos (x 10 ⁹ /L)*	T0	1.35 (1.15)	-0.1**	1.8 (1.2)	-0.1**	0.628^
	T1	1.4 (0.6)		1.7 (0.9)		
	p	0.900		0.385		
Neutrófilos (x 10 ⁹ /L)*	T0	5.6 (2.58)	-2.5**	7 (5.2)	-4**	0.154^
	T1	3.35 (2.58)		2.8 (2.7)		
	p	0.001		0.033		

Albúmina (g/dL)	T0	3.74 ± 0.3	-0.06	3.11 ± 0.7	0.2	0.218
	T1	3.68 ± 0.3		3.31 ± 0.7		
	P	0.433		0.309		

Prueba utilizada: T pareada dentro de los grupos y T independiente entre grupos, Δ = Diferencia, * Mediana (Rango intercuartilar) y Wilcoxon, **Mediana de la diferencia, ^ = U de Mann Whitney, p ≤ 0.05

Cuadro {31}. Parámetros dietéticos: ≤ UPD vs > UPD

Variable	Tiempos "p" entre tiempos	≤ UPD (Media ± DE)	Δ (Media)	> UPD (Media ± DE)	Δ (Media)	p (Entre grupos)
Calorías (kcal)	T0	1889.6 ± 889.3	21.7	2307.9 ± 1292.9	-409.8	0.414
	T1	1911.27 ± 690.9		1898.11 ± 1217.9		
	p	0.903		0.618		
Proteínas (gr)	T0	60.99 ± 23.3	6.7	79.16 ± 33.67	-8.4	0.403
	T1	67.72 ± 29.7		70.74 ± 53.85		
	p	0.336		0.738		
Proteínas origen animal (gr)	T0	32.29 ± 16.2	3.6	35.3 ± 21.1	-6.46	0.345
	T1	25.96 ± 18.5		28.74 ± 16.1		
	p	0.468		0.525		
Hidratos de Carbono (gr)	T0	262.22 ± 107.4	-6.24	362.63 ± 149.1	-74.5	0.327
	T1	256.1 ± 100		288.04 ± 188		
	p	0.806		0.462		
Grasa (gr)	T0	66.85 ± 25	4.7	90.1 ± 41	-28.7	0.042
	T1	71.6 ± 29.2		61.41 ± 38		
	p	0.507		0.133		
Hierro (mg)	T0	10.54 ± 3.9	1.1	15.42 ± 5.01	-68	0.755
	T1	11.64 ± 5.6		14.74 ± 12.36		
	p	0.342		0.903		
Sodio (mg)	T0	1373.39 ± 592.5	147.1	2155.29 ± 919.5	-102.4	0.622
	T1	1520.57 ± 663.4		2052.8 ± 1737.4		
	p	0.417		0.892		
Zinc (mg)*	T0	11.86 (5.95)	1.1**	9.9 (7.97)	2.4**	0.887^
	T1	13.26 (14.01)		14.96 (13.06)		
	p	0.207		0.612		
B6 (mg)	T0	1.5 ± 0.7	0.04	1.98 ± 1	-0.21	0.521
	T1	1.55 ± 0.7		1.77 ± 0.9		
	p	0.782		0.665		
Folatos (μg)*	T0	461.34 (776)	-14**	510.12 (752.97)	-164**	0.925^
	T1	449 (938.91)		586.01 (1233.93)		
	p	0.627		0.499		
B12 (μg)	T0	4.24 ± 0.49	0.75	7.14 ± 5.2	3.5	0.537
	T1	5 ± 3.8		10.67 ± 10.34		
	p	0.361		0.430		
Alcohol (gr)*	T0	0 (0.74)	0**	0 (0.1)	0**	0.146^
	T1	0 (0)		0 (0.19)		
	p	0.003		0.317		
Cafeína (gr)*	T0	61.2 (57.48)	0**	110.45 (183.05)	-	0.065^
	T1	4.85 (49.87)		44.6 (57.64)		
	p	0.858		0.091		

Nitratos (gr)*	T0	50.79 (37.2)	7.5**	46.69 (36.22)	-4.4**	0.836 [^]
	T1	47.2 (38.33)		67 (43.49)		
	p	0.253		0.753		

Prueba utilizada: T pareada dentro de los grupos y T independiente entre grupos, Δ = Diferencia, * Mediana (Rango intercuartilar) y Wilcoxon, **Mediana de la diferencia, ^ = U de Mann Whitney, p ≤ 0.05

Cuadro {32}. Parámetros anorexia: ≤ UPD vs > UPD

Variable	Tiempos "p" entre tiempos	≤ UPD (Media ± DE)	Δ (Media)	> UPD (Media ± DE)	Δ (Media)	P (Entre grupos)
EVA (cm)	T0	5.2 ± 2.2	-0.01	4.47 ± 1.8	0.58	0.444
	T1	5.2 ± 1.8		5.05 ± 1.5		
	p	0.967		0.340		
Anorexia (puntaje FACT)	T0	30.64 ± 7.3	0.07	33.18 ± 5.8	2.9	0.156
	T1	30.71 ± 6		36.09 ± 5.1		
	p	0.951		0.024		

Prueba utilizada: T pareada dentro de los grupos y T independiente entre grupos, Δ = Diferencia, EVA= Escala visual análoga p ≤ 0.05

Cuadro {33}. Calidad de vida: ≤ UPD vs > UPD

Variable	Tiempos "p" entre tiempos	≤ UPD Mediana (RI)	Δ	> UPD Mediana (RI)	Δ	p (Entre grupos)
Global	T0	54.16 (37.49)	0	70.83 (43.75)	4.16	0.219
	T1	54.16 (43.75)		83.33 (16.66)		
	p	0.346		0.292		
Escala funcionales						
Funcionamiento físico	T0	86.67 (38.34)	-6.67	80 (71.67)	0	0.169
	T1	76.66 (33.33)		93.33 (40)		
	p	0.290		0.273		
Rol funcional	T0	66.67 (50)	0	75 (87.5)	8.33	0.133
	T1	83.33 (41.67)		100 (33.33)		
	p	0.924		<u>0.068</u>		
Funcionamiento emocional	T0	66.67 (41.66)	8.34	83.33 (14.58)	8.33	0.237
	T1	91.67 (35.42)		100 (50)		
	p	0.004		1		
Funcionamiento cognoscitivo	T0	83.33 (29.17)	0	100 (29.17)	0	1
	T1	91.66 (33.33)		83.33 (33.33)		
	p	0.878		0.581		
Funcionamiento social	T0	83.33 (66.67)	0	75 (33.33)	0	0.932
	T1	75 (37.5)		83.33 (33.33)		
	p	0.600		0.891		
Escala de síntomas /ítems individuales						
Fatiga	T0	44.44 (44.45)	0	27.77 (30.56)	-16.66	0.243⁺
	T1	22.22 (44.45)		0 (22.22)		
	p	0.585		0.172		
Nausea y Vómito	T0	0 (33.33)	0	0 (12.5)	0	0.556
	T1	8.33 (33.33)		0 (0)		
	p	0.972		0.276		

Dolor	T0	16.67 (50)	0	33.33 (33.33)	-8.3	0.495
	T1	16.67 (37.49)		0 (33.33)		
	p	0.861		0.292		
Disnea	T0	0 (33.33)	0	0 (66.67)	0	0.167
	T1	0 (33.33)		0 (0)		
	p	0.745		0.102		
Insomnio	T0	33.33 (66.67)	0	0 (66.67)	0	0.532
	T1	33.33 (33.33)		0 (0)		
	p	0.461		0.221		
Pérdida del apetito	T0	33.33 (58.33)	0	16.66 (58.33)	-16.66	0.245 ⁺
	T1	16.66 (41.66)		0 (0)		
	p	0.949		0.276		
Constipación	T0	33.33 (100)	0	0 (58.33)	0	0.825
	T1	33.33 (66.67)		0 (0)		
	p	0.183		0.102		
Diarrea	T0	0 (33.33)	0	0 (0)	0	0.209
	T1	0 (8.33)		0 (0)		
	p	0.130		0.317		
Dificultades financieras	T0	66.67 (66.67)	0	50 (66.67)	0	0.418
	T1	33.33 (66.67)		33.33 (33.34)		
	p	0.192		0.785		
LC-13 Escalas de síntomas /ítems individuales						
Disnea	T0	22.22 (41.66)	0	11.11 (41.66)	0	0.914
	T1	11.11 (22.22)		0 (11.11)		
	p	0.165		0.416		
Tos	T0	33.33 (33.34)	0	50 (100)	-16.67	0.084 ⁺
	T1	33.33 (16.67)		33.33 (33.33)		
	p	0.301		0.059		
Hemoptisis	T0	0 (24.99)	0	0 (24.99)	0	0.795
	T1	0 (0)		0 (0)		
	p	0.222		0.157		
Dolor de en la boca o en la lengua	T0	0 (0)	0	0 (0)	0	0.736
	T1	0 (0)		0 (0)		
	p	1		1		
Disfagia	T0	0 (0)	0	0 (24.99)	0	0.433
	T1	0 (0)		0 (0)		
	p	0.317		0.157		
Neuropatía periférica	T0	0 (33.33)	0	16.66 (91.66)	0	0.247
	T1	33.33 (66.67)		33.33 (41.68)		
	p	0.015		0.398		
Alopecia	T0	0 (33.33)	33.34	0 (50)	0	0.501 ⁺
	T1	66.67 (66.67)		100 (100)		
	p	<0.001		0.131		
Dolor en el pecho	T0	33.33 (33.33)	0	16.66 (33.33)	-16.66	0.114 ⁺
	T1	16.66 (33.33)		0 (33.33)		
	p	0.230		0.059		
Dolor en el brazo u hombro	T0	0 (33.33)	0	33.33 (66.67)	0	0.608
	T1	0 (8.33)		0 (33.33)		
	p	0.144		0.157		

Dolor en otras partes	T0	0 (58.33)	0	33.33 (50)	0	0.768
	T1	0 (33.33)		0 (33.33)		
	p	0.117		0.680		

Prueba utilizada = Wilcoxon dentro de los grupos y U de Mann Whitney entre grupos. ⁺Clínicamente significativo RI: Rango intercuartilar

Cuadro {34}. Toxicidad gastrointestinal CTCAE: ≤ UPD vs > UPD

Variable CTCAE	≤ UPD n (%)		> UPD n (%)	
	T0	T1	T0	T1
Nausea	6 (20.7) ^b	14 (38.3)	0 (0)	2 (18.2)
Vómito	3 (10.3)	6 (20.7)	0 (0)	1 (9.1)
Mucositis	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Anorexia	10 (34.5)	5 (17.2)	1 (9.1)	2 (18.2)
Diarrea	4 (13.8)	4 (13.8)	0 (0)	1 (9.1)
Estreñimiento	5 (17.2)	7 (24.1)	2 (18.2)	1 (9.1)
Disgeusia	7 (24.1)	8 (27.6)	1 (9.1)	2 (18.2)
Fatiga	2 (6.9) ^d	7 (24.1)	0 (0)	1 (9.1)
Neuropatía	0 (0) ^b	8 (27.6)	0 (0)	2 (18.2)

^a ≤ UPU vs > UPU, p<0.05; ^b To vs T1, p<0.05; ^c ≤ UPU vs > UPU, Límitrofe (p<0.09); ^d To vs T1, Límitrofe (p<0.09)

Prueba utilizada: Mc Nemar dentro de los grupos y Chi cuadrada con el Tiempo 1 entre los grupos.

Cuadro {35}. Alteraciones gastrointestinales exploradas por cuestionario: ≤ UPD vs > UPD

Variable	≤ UPD n (%)		> UPD n (%)	
	T0	T1	T0	T1
Saciedad temprana	20 (69) ^c	16 (55.2) ^c	4 (36.4)	2 (18.2)
No se termina el plato	9 (31)	9 (31)	7 (63.6)	3 (27.3)
Sabor amargo	10 (34.5)	12 (41.4)	2 (18.2)	5 (45.4)
Boca seca	20 (69)^a	21 (72.4)^a	7 (63.6)^d	2 (18.2)
Nausea	10 (34.5)	10 (34.5)	1 (9.1)	1 (9.1)
Dolor que impida comer	2 (6.9)	1 (3.4)	1 (9.1)	0 (0)
No tiene sabor	14 (48.3)	11 (37.9)	2 (18.2)	3 (27.3)
Sabor desagradable	8 (28.6)	5 (17.2)	1 (9.1)	0 (0)
Diferente sabor	12 (44.4)	11 (40.7)	2 (20)	2 (18.2)
Anorexia (FACT)	5 (17.9)	3 (10.7)	1 (9.1)	1 (9.1)
EGS	11 (37.9) ^c	15 (51.7) ^c	3 (27.3)	2 (18.2)

^a ≤ UPU vs > UPU, p<0.05; ^b To vs T1, p<0.05; ^c ≤ UPU vs > UPU, Límitrofe (p<0.09); ^d To vs T1, Límitrofe (p<0.09)

Prueba utilizada: Mc Nemar dentro de los grupos y Chi cuadrada con el Tiempo 1 entre los grupos.

16.2.2 Umbral de percepción dulce: \geq UPD vs $<$ UPD

Cuadro {36}. Parámetros antropométricos: \geq UPD vs $<$ UPD

Variable	Tiempos "p" entre tiempos	\geq UPD (Media \pm DE)	Δ (Media)	$<$ UPD (Media \pm DE)	Δ (Media)	p (Entre grupos)
Peso (kg)	T0	61.71 \pm 13.8	-1.66	63.4 \pm 16.8	-1.81	0.882
	T1	60.05 \pm 13.29		61.6 \pm 16		
	P	0.005		0.62		
IMC (kg/m ²)	T0	24.46 \pm 4	-0.30	21.36 \pm 4	-0.49	0.708
	T1	24.26 \pm 4		23.87 \pm 4.1		
	P	0.273		0.251		
Grasa (kg)	T0	19.08 \pm 8.6	0.49	22.13 \pm 5.3	-2.2	0.194
	T1	19.57 \pm 7.1		19.88 \pm 5.4		
	P	0.711		0.105		
MLG (kg)	T0	42.05 \pm 13.1	-0.95	41.27 \pm 13.4	0.31	0.659
	T1	41.1 \pm 11.4		41.6 \pm 13.5		
	P	0.626		0.788		
Ángulo de fase (°)*	T0	7.2 (4.2)	-0.35**	7.3 (5.9)	-0.8**	0.929 [^]
	T1	6.6 (1.47)		6.5 (3.9)		
	P	0.219		1		

Prueba utilizada: T pareada dentro de los grupos y T independiente entre grupos. MLG= masa libre de grasa, Δ = Diferencia T1-T0, *Mediana (RI), **Mediana de la diferencia, [^] = U de Mann Whitney, $p \leq 0.05$

Cuadro {37}. Parámetros bioquímicos: \geq UPD vs $<$ UPD

Variable	Tiempos "p" entre tiempos	\geq UPD (Media \pm DE)	Δ (Media)	$<$ UPD (Media \pm DE)	Δ (Media)	p (Entre grupos)
Hemoglobina (g/dL)	T0	13.95 \pm 2	-1.24	14.57 \pm 1.5	-1.84	0.313
	T1	12.7 \pm 1.7		12.72 \pm 1.9		
	p	<0.001		0.009		
Hematocrito (%)*	T0	42.4 (7.2)	-3.4**	43.55 (7.5)	-6.1**	0.078 [^]
	T1	38.3 (6.15)		37.2 (31.7 – 48.2)		
	p	0.001		0.009		
Plaquetas (x 10 ⁹ /L)	T0	384.66 \pm 160.2	-88.8	308.64 \pm 122.1	29.8	0.041
	T1	295.83 \pm 161.8		338.45 \pm 214.7		
	p	0.009		0.407		
Leucocitos (x 10 ⁹ /L)	T0	8.87 \pm 2.9	-2.8	8.22 \pm 4	-1.7	0.455
	T1	6.04 \pm 2.8		6.46 \pm 4.5		
	p	0.002		0.054		
Linfocitos (x 10 ⁹ /L)*	T0	1.45 (1.17)	-0.05**	1.5 (8.6)	-0.5**	0.074 [^]
	T1	1.5 (0.9)		1.2 (0.5)		
	p	0.588		0.91		
Neutrófilos (x 10 ⁹ /L)*	T0	5.6 (3.1)	-2.9**	5.65 (2.8)	-1.6**	0.154 [^]
	T1	3.2 (2.4)		4 (4.95)		
	p	0.001		0.066		
Albúmina (g/dL)	T0	3.48 \pm 0.6	0.026	3.77 \pm 0.2	0	0.896
	T1	3.5 \pm 0.5		3.77 \pm 0.15		
	p	0.787		1		

Prueba utilizada: T pareada dentro de los grupos y T independiente entre grupos. Δ = Diferencia t1-t0, *Mediana (RI) y Wilcoxon, **Mediana de la diferencia, [^] = U de Mann Whitney, $p \leq 0.05$

Cuadro {38}. Parámetros dietéticos: ≥ UPD vs < UPD

Variable	Tiempos "p" entre tiempos	≥ UPD (Media ± DE)	Δ (Media)	< UPD (Media ± DE)	Δ (Media)	p (Entre grupos)
Calorías (kcal)	T0	2040 ± 927.2	-321.2	1847.3 ± 671.9	524.4	0.076
	T1	1718.7 ± 769.1		2371.7 ± 769.3		
	p	0.251		0.077		
Proteínas (gr)	T0	67.07 ± 28.4	-7.9	60.27 ± 21.9	30.8	0.015
	T1	59.12 ± 32.7		91.07 ± 33.1		
	p	0.371		0.013		
Proteínas origen animal (gr)	T0	33.9 ± 18.4	-5.68	30.63 ± 13.8	18.6	0.010
	T1	28.2 ± 14		49.29 ± 18.5		
	p	0.246		0.033		
Hidratos de Carbono (gr)	T0	292.83 ± 130.6	-46.3	266.07 ± 106	38.2	0.184
	T1	246.51 ± 127.3		304.36 ± 103.7		
	p	0.210		0.381		
Grasa (gr)	T0	75.26 ± 32.2	-15.1	64.37 ± 24.4	27.39	0.004
	T1	60.1 ± 26.2		91.77 ± 31.6		
	p	0.054		0.030		
Hierro (mg)	T0	11.92 ± 5	-1.11	10.98 ± 3.5	8.4	0.047
	T1	10.8 ± 7.5		16.11 ± 6.3		
	p	0.541		0.015		
Sodio (mg)	T0	1562.1 ± 815.4	-141.8	1520 ± 557.3	659.5	0.078
	T1	1420.2 ± 1098.6		2179.8 ± 1222.7		
	p	0.581		0.053		
Zinc (mg)*	T0	9.7 (5.88)	-0.5**	13.2 (5.69)	10.1**	0.061^
	T1	12.5 (9.37)		22.2 (14.96)		
	p	0.808		0.086		
B6 (mg)	T0	1.65 ± 0.9	-0.23	1.5 ± 0.4	-0.52	0.033
	T1	1.42 ± 0.6		2.03 ± 0.7		
	p	0.253		0.043		
Folatos (μg)*	T0	440 (728.38)	-59.1**	545.69 (743.45)	796.9**	0.338^
	T1	442.2 (831.5)		1183.7 (779.91)		
	p	0.638		0.173		
B12 (μg)	T0	5.4 ± 3.8	0.54	3.66 ± 1.3	3.4	0.242
	T1	5.9 ± 6.8		7.08 ± 4.5		
	p	0.706		0.044		
Alcohol (gr)*	T0	0 (0.24)	0**	0.15 (1.86)	-0.11**	0.113^
	T1	0 (0)		0 (0)		
	p	0.028		0.028		
Cafeína (gr)*	T0	20.3 (127.3)	-7.89**	6.3 (56.54)	8.14**	0.286^
	T1	12.7 (61.64)		16.04 (72.13)		
	p	0.114		0.674		
Nitratos (gr)*	T0	46.69 (35.94)	3.6**	57.57 (24.96)	16.68**	0.154^
	T1	43.52 (40.18)		67.45 (53.01)		
	p	0.689		0.110		

Prueba utilizada: T pareada dentro de los grupos y T independiente entre grupos. Δ = Diferencia T1-T0, *Mediana (RI) y Wilcoxon, **Mediana de la diferencia, ^ = U de Mann Whitney, p ≤ 0.05

Cuadro {39}. Parámetros Anorexia: ≥ UPD vs < UPD

Variable	Tiempos "p" entre tiempos	≥ UPD (Media ± DE)	Δ (Media)	< UPD (Media ± DE)	Δ (Media)	p (Entre grupos)
EVA (cm)	T0	5.08 ± 2.1	-0.11	4.76 ± 2	0.81	0.233
	T1	4.98 ± 1.8		5.58 ± 1.4		
	p	0.776		0.292		
Anorexia (puntaje FACT)	T0	31.17 ± 6.6	0.92	31.8 ± 7.9	0.72	0.921
	T1	32.1 ± 6.8		32.5 ± 4.5		
	p	0.372		0.710		

Prueba utilizada: T pareada dentro de los grupos y T independiente entre grupos. Δ = Diferencia T1-T0, EVA= escala visual análoga, $p \leq 0.05$

Cuadro {40}. Calidad de vida: ≥ UPD vs < UPD

Variable	Tiempos "p" entre tiempos	≥ UPD Mediana (RI)	Δ (Mediana)	< UPD Mediana (RI)	Δ (Mediana)	p (Entre grupos)
Global	T0	50 (29.17)	0	66.67 (41.66)	-4.16	0.296
	T1	66.67 (41.66)		66.67 (39.58)		
	p	0.820		0.343		
Escalas funcionales						
Funcionamiento físico	T0	66.67 (43.33)	0	86.67 (40)	3.33	0.752
	T1	80 (33.33)		80 (33.33)		
	p	0.812		0.953		
Rol funcional	T0	66.67 (50)	0	66.67 (50)	0	0.951
	T1	83.33 (33.33)		83.33 (33.33)		
	p	0.502		0.399		
Funcionamiento emocional	T0	66.67 (41.67)	8.33	75 (25)	12.5	0.738
	T1	91.67 (50)		95.83 (33.33)		
	p	0.073		0.038		
Funcionamiento cognoscitivo	T0	83.33 (25)	0	100 (33.33)	0	0.632
	T1	83.33 (33.33)		100 (20.84)		
	p	0.682		0.581		
Funcionamiento social	T0	75 (45.84)	0	100 (66.67)	0	0.606
	T1	66.67 (50)		83.33 (33.33)		
	p	0.651		0.799		
Escalas de síntomas /items individuales						
Fatiga	T0	44.44 (33.34)	0	22.22 (33.33)	0	0.259
	T1	22.22 (44.44)		22.22 (47.23)		
	p	0.107		0.734		
Nausea y Vómito	T0	0 (16.67)	0	0 (33.33)	0	0.473
	T1	0 (33.33)		8.33 (37.49)		
	p	0.448		0.581		
Dolor	T0	33.33 (33.33)	0	16.67 (16.67)	0	0.951
	T1	16.67 (33.33)		0 (20.83)		
	p	0.630		0.524		
Disnea	T0	0 (33.33)	0	33.33 (33.33)	0	0.983
	T1	0 (0)		0 (33.33)		
	p	0.229		0.577		

Insomnio	T0	33.33 (66.67)	0	33.33 (33.33)	0	0.348
	T1	0 (33.33)		16.66 (33.33)		
	p	0.094		0.891		
Pérdida del apetito	T0	0 (66.67)	0	33.33 (0)	-16.66	0.967 ⁺
	T1	0 (33.33)		16.66 (75)		
	p	0.368		0.831		
Constipación	T0	33.33 (83.33)	0	33.33 (100)	0	0.496
	T1	0 (66.67)		33.33 (33.33)		
	p	0.067		0.414		
Diarrea	T0	0 (16.66)	0	0 (33.33)	0	0.981
	T1	0 (0)		0 (8.33)		
	p	0.234		0.655		
Dificultades financieras	T0	66.67 (66.67)	0	33.33 (66.67)	-33.33	0.148 ⁺
	T1	33.33 (33.34)		0 (41.66)		
	p	0.718		0.105		
LC-13 Escalas de síntomas /ítems individuales						
Disnea	T0	22.22 (44.44)	0	22.22 (33.33)	-11.11	0.432 ⁺
	T1	11.11 (22.22)		11.11 (22.22)		
	p	0.230		0.143		
Tos	T0	33.33 (66.67)	0	33.33 (33.34)	0	0.037
	T1	33.33 (33.33)		33.33 (41.67)		
	p	0.007		0.751		
Hemoptisis	T0	0 (16.66)	0	0 (33.33)	0	0.646
	T1	0 (0)		0 (0)		
	p	0.058		0.593		
Dolor de en la boca o en la lengua	T0	0 (0)	0	0 (0)	0	0.388
	T1	0 (0)		0 (0)		
	p	0.655		0.317		
Disfagia	T0	0 (16.66)	0	0 (0)	0	0.014
	T1	0 (0)		0 (33.33)		
	p	0.020		0.157		
Neuropatía periférica	T0	0 (33.33)	0	0 (0)	0	0.850
	T1	33.33 (41.68)		0 (41.66)		
	p	0.311		0.131		
Alopecia	T0	0 (33.33)	33.33	0 (66.67)	50	0.517 ⁺
	T1	100 (66.67)		55.57 (66.67)		
	p	0.002		0.027		
Dolor en el pecho	T0	33.33 (33.33)	0	0 (33.33)	0	0.111
	T1	0 (33.33)		0 (33.33)		
	p	0.018		0.655		
Dolor en el brazo u hombro	T0	33.33 (33.33)	0	0 (0)	0	0.092
	T1	0 (33.33)		0 (0)		
	p	0.049		1		
Dolor en otras partes	T0	33.33 (66.67)	0	0 (0)	0	0.108
	T1	0 (66.67)		0 (0)		
	p	0.125		1		

Prueba utilizada = Wilcoxon dentro de los grupos y U de Mann Whitney entre grupos. ⁺Clínicamente significativo

Cuadro {41}. Toxicidad Gastrointestinal CTCAE: ≥ UPD vs < UPD

Variable	≥ UPD n (%)		< UPD n (%)	
	T0	T1	T0	T1
Nausea	3 (10.3) ^b	11 (37.9)	3 (27.3)	5 (45.5)
Vómito	2 (6.9)	5 (17.2)	1 (9.1)	2 818.29
Mucositis	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Anorexia	6 (20.7)	4 (13.8)	5 (45.5)	3 (27.3)
Diarrea	3 (10.3)	4 (13.8)	1 (9.1)	1 (9.1)
Estreñimiento	5 (17.2)	5 (17.2)	2 (18.2)	3 (27.3)
Disgeusia	7 (24.1)	8 (27.6)	1 (9.1)	2 (18.2)
Fatiga	1 (3.4)	4 (13.8)	1 (9.1)	4 (36.4)
Neuropatía	0 (0) ^b	8 (27.6)	0 (0)	2 (18.2)

^a ≤ UPU vs > UPU, p<0.05; ^b To vs T1, p<0.05; ^c ≤ UPU vs > UPU, Límitrofe (p<0.09); ^d To vs T1, Límitrofe (p<0.09)
Prueba utilizada: Mc Nemar dentro de los grupos y Chi cuadrada con el Tiempo 1 entre los grupos.

Cuadro {42}. Alteraciones Gastrointestinales exploradas por cuestionario: ≥ UPD vs < UPD

Variable	≥ UPD n (%)		< UPD n (%)	
	T0	T1	T0	T1
Saciedad temprana	16 (55.2)	14 (48.3)	5 (45.5)	4 (36.4)
No se termina el plato	10 (34.5)	10 (34.5)	2 (18.2)	2 (18.2)
Sabor amargo	8 (27.6) ^b	14 (48.3)	4 (36.4)	3 (27.7)
Boca seca	20 (69)	15 (51.7)	7 (63.6)	8 (72.7)
Nausea	7 (24.1)	7 (24.1)	4 (36.4)	4 (36.4)
Dolor que impida comer	3 (10.3)	1 (3.4)	0 (0)	0 (0)
No tiene sabor	11 (37.9)	10 (34.5)	5 (45.5)	4 (36.4)
Sabor desagradable	7 (25)	3 (10.3)	2 (18.2)	2 (18.2)
Diferente sabor	10 (38.5)	8 (28.6)	4 (36.4)	5 (50)
Anorexia (FACT)	4 (14.3)	4 (13.8)	2 (18.2)	0 (0)
EGS	10 (34.5)	12 (41.4)	4 (36.4)	5 (45.5)

^a ≤ UPU vs > UPU, p<0.05; ^b To vs T1, p<0.05; ^c ≤ UPU vs > UPU, Límitrofe (p<0.09); ^d To vs T1, Límitrofe (p<0.09)
Prueba utilizada: Mc Nemar dentro de los grupos y Chi cuadrada con el Tiempo 1 entre los grupos.

16.3 Amargo

16.3.1 Umbral de percepción amargo (UPA): ≤ UPA vs > UPA: Cuadros

Cuadro {43}. Parámetros antropométricos: ≤ UPA vs > UPA

Variable	Tiempos "p" entre tiempos	≤ UPA (Media ± DE)	Δ (Media)	> UPA (Media ± DE)	Δ (Media)	p (Entre grupos)
Peso (kg)	T0	60.63 ± 14.2	-1.64	64.51 ± 15.1	-1.8	0.868
	T1	58.98 ± 13.5		62.71 ± 7		
	p	0.007		0.042		
IMC (kg/m ²)	T0	23.75 ± 4.5	-0.26	25.52 ± 2.7	-0.49	0.630
	T1	23.48 ± 4.6		25.03 ± 2.6		
	p	0.384		0.150		
Grasa (kg)	T0	20.58 ± 7.6	-1	19.34 ± 8	0.4	0.470
	T1	19.57 ± 6.9		19.82 ± 6		
	p	0.225		0.832		
MLG (kg)	T0	39.92 ± 10.6	-0.67	44.66 ± 16	-0.3	0.893
	T1	39.25 ± 12.6		44.36 ± 10.56		
	p	0.446		0.926		
Ángulo de fase (°)*	T0	6.7 (3.8)	-0.15**	7.35 (4.65)	-0.8**	0.194 [^]
	T1	6.65 (1.87)		6.5 (6.05)		
	p	0.935		0.124		

Prueba utilizada: T pareada dentro de los grupos y T independiente entre grupos. MLG= masa libre de grasa, Δ = Diferencia, *Mediana (R), **Mediana de la diferencia, [^] = U de Mann Whitney, **p** ≤ 0.05

Cuadro {44}. Parámetros bioquímicos: ≤ UPA vs > UPA

Variable	Tiempos "p" entre tiempos	≤ UPA (Media ± DE)	Δ (Media)	> UPA (Media ± DE)	Δ (Media)	p (Entre grupos)
Hemoglobina (g/dL)	T0	14.2 ± 1.7	-1.2	14 ± 2.2	-1.7	0.365
	T1	12.99 ± 1.7		12.29 ± 1.8		
	p	0.004		<0.001		
Hematocrito (%)*	T0	43.35 (6.62)	-4.4**	41 (5.7)	-3.6**	0.951 [^]
	T1	38.8 (1.7)		37.35 (6.9)		
	p	0.003		0.003		
Plaquetas (x 10 ⁹ /L)	T0	365.54 ± 153.75	-57.1	361.06 ± 157	-54.8	0.968
	T1	308.46 ± 163.6		306.19 ± 198.8		
	p	<u>0.068</u>		0.278		
Leucocitos (x 10 ⁹ /L)	T0	9.4 ± 3	-3.3	7.63 ± 3.2	-1.3	0.127
	T1	6.09 ± 3.3		6.26 ± 3.3		
	p	<0.001		0.321		
Linfocitos (x 10 ⁹ /L)*	T0	1.65 (1.35)	-0.1**	1.5 (0.9)	0.1**	0.284 [^]
	T1	1.5 (0.83)		1.3 (0.95)		
	p	0.296		0.683		
Neutrófilos (x 10 ⁹ /L)*	T0	5.9 (2.6)	-2.9**	4 (5.08)	-0.5**	0.323 [^]
	T1	3.15 (2.45)		3.3 (3.2)		
	p	<0.001		0.311		

Albúmina (g/dL)	T0	3.49 ± 0.5	0.1	3.6 ± 0.6	-0.08	0.232
	T1	3.6 ± 0.5		3.51 ± 0.5		
	p	0.281		0.521		

Prueba utilizada: T pareada dentro de los grupos y T independiente entre grupos. Δ = Diferencia, *Mediana (RI) y Wilcoxon, **Mediana de la diferencia, ^ = U de Mann Whitney, $p \leq 0.05$

Cuadro {45}. Parámetros dietéticos: ≤ UPA vs > UPA

Variable	Tiempos "p" entre tiempos	≤ UPA (Media ± DE)	Δ (Media)	> UPA (Media ± DE)	Δ (Media)	p (Entre grupos)
Calorías (kcal)	T0	1920.1 ± 812.4	-85.6	2052.278 ± 920.8	-65.2	0.963
	T1	1834.5 ± 662.5		1987.02 ± 967.9		
	p	0.686		0.872		
Proteínas (gr)	T0	63.89 ± 30	3.37	66.38 ± 23.14	3.2	0.992
	T1	67.26 ± 27.9		66.61 ± 43.09		
	p	0.699		0.803		
Proteínas origen animal (gr)	T0	35.29 ± 19	0.77	30.46 ± 15	2.02	0.890
	T1	36.06 ± 15.4		32.48 ± 20.69		
	p	0.899		0.767		
Hidratos de Carbono (gr)	T0	260.8 ± 120.2	-29.1	310.95 ± 124.4	-13.8	0.795
	T1	231.6 ± 94		297.09 ± 141.9		
	p	0.336		0.791		
Grasa (gr)	T0	71.92 ± 31.8	2.6	72.29 ± 29.5	-8.6	0.426
	T1	74.57 ± 27.2		63.67 ± 34.6		
	p	0.748		0.468		
Hierro (mg)	T0	10.59 ± 4.8	0.91	12.77 ± 4.2	0.47	0.882
	T1	11.5 ± 5.9		13.25 ± 9.01		
	p	0.545		0.857		
Sodio (mg)	T0	1386.04 ± 800.5	237.1	1724.79 ± 652.4	-65.2	0.474
	T1	1623.16 ± 1121.3		1659.52 ± 1257.07		
	p	0.315		0.857		
Zinc (mg)*	T0	11.02 (7.42)	-0.5**	11.87 (5.24)	6.5**	0.580^
	T1	12.34 (11.23)		16.7 (11.31)		
	p	0.569		0.233		
B6 (mg)	T0	1.49 ± 0.8	0.01	1.73 ± 0.7	-0.04	0.855
	T1	1.5 ± 0.7		1.69 ± 0.7		
	p	0.935		0.865		
Folatos (μg)*	T0	447.65 (699.61)	-47.68**	512.4 (778.04)	62.2**	0.752^
	T1	374.5 (734.76)		1129.4 (1020.56)		
	p	0.877		0.281		
B12 (μg)	T0	5 ± 3.2	0.08	4.79 ± 3.7	2.7	0.230
	T1	5.08 ± 3.3		7.56 ± 8.09		
	p	0.943		0.175		
Alcohol (gr)*	T0	0 (0.65)	-0.04**	0 (0.2)	0**	0.280^
	T1	0 (0)		0 (0)		
	p	0.012		<u>0.068</u>		
Cafeína (gr)*	T0	8.61 (100.09)	4.37**	32.2 (136.02)	-36.8**	<u>0.093</u> ^
	T1	20.29 (61.52)		11.78 (46.34)		
	p	0.570		0.035		

Nitratos (gr)*	T0	48.9 (39.54)	4.4**	50.6 (41.81)	13.1**	0.678^
	T1	42 (27.57)		67.6 (44.54)		
	p	0.569		0.300		

Prueba utilizada: T pareada dentro de los grupos y T independiente entre grupos. Δ = Diferencia, *Mediana (RI) y Wilcoxon, **Mediana de la diferencia, ^ = U de Mann Whitney, p ≤ 0.05

Cuadro {46}. Parámetros de anorexia: ≤ UPA vs > UPA

Variable	Tiempos "p" entre tiempos	≤ UPA (Media ± DE)	Δ	> UPA (Media ± DE)	Δ	p (Entre grupos)
EVA (cm)	T0	5.14 ± 1.9	-0.06	4.79 ± 2.26	0.4	0.471
	T1	5.08 ± 1.5		5.25 ± 2.07		
	p	0.887		0.456		
Anorexia (puntaje FACT)	T0	31.56 ± 7.7	0.78	31.06 ± 5.7	1	0.907
	T1	32.35 ± 5		32.06 ± 7.8		
	p	0.504		0.505		

Prueba utilizada: T pareada dentro de los grupos y T independiente entre grupos. Δ = Diferencia, EVA= escala visual análoga, p ≤ 0.05

Cuadro {47}. Calidad de vida: ≤ UPA vs > UPA

Variable	Tiempos "p" entre tiempos	≤ UPA Mediana (RI)	Δ (Mediana)	> UPA Mediana (RI)	Δ (Mediana)	P (Entre grupos)
Global	T0	58.33 (33.33)	0	58.3 (41.66)	0	0.489
	T1	66.67 (35.41)		75 (58.34)		
	p	0.528		0.634		
Escalas funcionales						
Funcionamiento físico	T0	66.67 (40)	0	86.67 (36.67)	0	0.679
	T1	76.66 (34.99)		86.67 (40)		
	p	0.913		0.575		
Rol funcional	T0	66.67 (50)	0	83.33 (58.34)	0	0.555
	T1	91.66 (33.33)		83.33 (33.33)		
	p	0.347		0.865		
Funcionamiento emocional	T0	66.67 (25)	8.33	75 (29.23)	12.5	0.778
	T1	91.67 (33.33)		91.67 (50)		
	p	0.006		0.532		
Funcionamiento cognoscitivo	T0	100 (33.33)	0	83.33 (25)	0	0.338
	T1	100 (20.84)		83.33 (16.66)		
	p	0.528		0.359		
Funcionamiento social	T0	75 (54.17)	0	83.33 (50)	0	0.924
	T1	83.33 (37.5)		66.67 (33.33)		
	p	0.532		1		
Escalas de síntomas /ítems individuales						
Fatiga	T0	44.44 (44.45)	-11.11	22.22 (27.78)	0	0.104*
	T1	16.66 (55.56)		22.22 (44.44)		
	p	0.062		0.483		
Nausea y Vómito	T0	0 (33.33)	0	0 (16.67)	0	0.920
	T1	0 (33.33)		0 (33.33)		
	p	0.888		0.524		
Dolor	T0	16.67 (37.5)	-8.33	16.67 (25)	0	0.102
	T1	0 (33.33)		16.67 (50)		

	p	0.103		0.257		
Disnea	T0	0 (33.33)	0	0 (33.33)	0	0.268
	T1	0 (33.33)		0 (0)		
	p	0.722		<u>0.084</u>		
Insomnio	T0	33.33 (66.67)	0	33.33 (50)	0	0.413
	T1	16.66 (41.66)		0 (33.33)		
	p	0.525		0.121		
Pérdida del apetito	T0	0 (33.33)	0	33.33 (50.01)	0	0.799
	T1	0 (33.33)		0 (66.67)		
	p	0.651		0.777		
Constipación	T0	33.33 (100)	0	0 (66.66)	0	0.753
	T1	0 (33.33)		0 (66.67)		
	p	<u>0.069</u>		0.317		
Diarrea	T0	0 (0)	0	0 (33.33)	0	0.858
	T1	0 (8.33)		0 (0)		
	p	0.271		0.564		
Dificultades financieras	T0	50 (66.67)	0	66.67 (66.67)	0	0.725
	T1	33.33 (66.67)		33.33 (66.67)		
	p	<u>0.079</u>		0.831		
LC-13 Escalas de síntomas /ítems individuales						
Disnea	T0	22.22 (44.44)	0	22.22 (33.33)	0	0.577
	T1	5.55 (22.22)		11.11 (22.22)		
	p	<u>0.060</u>		0.725		
Tos	T0	33.33 (33.34)	0	33.33 (83.34)	0	0.679
	T1	33.33 (33.33)		33.33 (0)		
	p	0.162		0.214		
Hemoptisis	T0	0 (33.33)	0	0 (0)	0	0.111
	T1	0 (0)		0 (0)		
	p	0.034		0.655		
Dolor de en la boca o en la lengua	T0	0 (0)	0	0 (0)	0	0.453
	T1	0 (0)		0 (0)		
	p	0.655		0.317		
Disfagia	T0	0 (0)	0	0 (16.66)	0	0.653
	T1	0 (0)		0 (0)		
	p	0.414		0.180		
Neuropatía periférica	T0	0 (33.33)	0	0 (33.33)	0	0.967
	T1	33.33 (41.66)		33.33 (75)		
	p	0.123		0.396		
Alopecia	T0	0 (33.33)	33.33	0 (66.67)	33.33	0.892
	T1	66.67 (75.01)		100 (33.33)		
	p	0.002		0.025		
Dolor en el pecho	T0	33.33 (33.33)	0	0 (83.33)	0	0.036
	T1	0 (033.33)		33.33 (33.33)		
	p	0.010		1		
Dolor en el brazo u hombro	T0	0 (33.33)	0	0 (58.33)	0	0.541
	T1	0 (33.33)		0 (0)		
	p	0.084		0.258		
Dolor en otras partes	T0	33.33 (33.33)	0	0 (83.33)	0	0.345
	T1	0 (33.33)		0 (33.33)		
	p	0.214		0.414		

Prueba utilizada = Wilcoxon dentro de los grupos y U de Mann Whitney entre grupos. †Clínicamente significativo

Cuadro {48}. Toxicidad gastrointestinal CTCAE: ≤ UPA vs > UPA

Variable CTCAE	≤ UPA n (%)		> UPA n (%)	
	T0	T1	T0	T1
Nausea	3 (12.5)	8 (33.3)	3 (18.8)	8 (50)
Vómito	1 (4.2)	5 (20.8)	2 (12.5)	2 (12.5)
Mucositis	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Anorexia	5 (20.8) ^c	2 (8.3) ^c	6 (37.5)	5 (31.3)
Diarrea	1 (4.2)	3 (12.5)	3 (18.8)	2 (12.5)
Estreñimiento	3 (12.5)	3 (12.5)	4 (25)	5 (31.3)
Disgeusia	4 (16.7)	4 (16.7)	4 (25)	6 (37.5)
Fatiga	2 (8.3)	5 (16.7)	0 (0)	4 (25)
Neuropatía	0 (0) ^b	7 (29.2)	0 (0)	3 (18.8)

^a ≤ UPU vs > UPU, p<0.05; ^b To vs T1, p<0.05; ^c ≤ UPU vs > UPU, Límitrofe (p<0.09); ^d To vs T1, Límitrofe (p<0.09)
Prueba utilizada: Mc Nemar dentro de los grupos y Chi cuadrada con el Tiempo 1 entre los grupos.

Cuadro {49}. Alteraciones Gastrointestinales exploradas por cuestionario: ≤ UPA vs > UPA

Variable	≤ UPA n (%)		> UPA n (%)	
	T0	T1	T0	T1
Saciedad temprana	13 (54.2)	11 (45.8)	8 (50)	7 (43.8)
No se termina el plato	7 (29.2)	6 (25)	5 (31.3)	6 (37.5)
Sabor amargo	8 (33.3)	11 (45.8)	4 (25)	6 (37.5)
Boca seca	19 (79.2)^a	17 (70.8)^a	8 (50)	6 (37.5)
Nausea	7 (29.2)	7 (29.2)	4 (25)	4 (25)
Dolor que impida comer	1 (4.2)	0 (0)	2 (12.5)	1 (6.3)
No tiene sabor	11 (45.8)	9 (37.5)	5 (31.3)	5 (31.3)
Sabor desagradable	5 (21.7)	2 (8.3)	4 (25)	3 (18.8)
Diferente sabor	10 (45.5)	8 (34.8)	4 (26.7)	5 (33.3)
Anorexia (FACT)	4 (17.4)	1 (4.3)	2 (12.5)	3 (18.8)
EGS	10 (41.7)	10 (41.7)	4 (25)	7 (43.8)

^a ≤ UPU vs > UPU, p<0.05; ^b To vs T1, p<0.05; ^c ≤ UPU vs > UPU, Límitrofe (p<0.09); ^d To vs T1, Límitrofe (p<0.09)
Prueba utilizada: Mc Nemar dentro de los grupos y Chi cuadrada con el Tiempo 1 entre los grupos.

16.3.2 Umbral de percepción amargo (UPA): \geq UPA vs $<$ UPA

Cuadro {50}. Parámetros antropométricos: \geq UPA vs $<$ UPA

Variable	Tiempos "p" entre tiempos	\geq UPA (Media \pm DE)	Δ (Media)	$<$ UPA (Media \pm DE)	Δ (Media)	p (Entre grupos)
Peso (kg)	T0	63.72 \pm 14.9	-1.97	54.9 \pm 9.7	-0.41	0.199
	T1	61.75 \pm 14.4		54.49 \pm 10.3		
	p	0.001		0.641		
IMC (kg/m ²)	T0	25.09 \pm 3.8	-0.5	21.42 \pm 3.4	0.32	0.157
	T1	24.59 \pm 3.75		21.74 \pm 4.4		
	p	0.048		0.536		
Grasa (kg)	T0	20.99 \pm 8.3	-0.58	16.76 \pm 3.6	0.2	0.748
	T1	20.4 \pm 7		16.96 \pm 3.1		
	p	0.635		0.848		
MLG (kg)	T0	42.77 \pm 13.8	-0.49	38.14 \pm 9.2	-0.65	0.960
	T1	42.28 \pm 12.2		37.49 \pm 10.6		
	p	0.771		0.520		
Ángulo de fase (°)*	T0	7.35 (3.87)	-0.65**	6.7 (6.5)	-0.1**	0.302 [^]
	T1	6.5 (1.53)		6.9 (3.8)		
	p	0.116		0.446		

Prueba utilizada: T pareada dentro de los grupos y T independiente entre grupos. MLG= masa libre de grasa, Δ = Diferencia T1-T0, *Mediana (RI), **Mediana de la diferencia, [^] = U de Mann Whitney, $p \leq 0.05$

Cuadro {51}. Parámetros bioquímicos: \geq UPA vs $<$ UPA

Variable	Tiempos "p" entre tiempos	\geq UPA (Media \pm DE)	Δ (Media)	$<$ UPA (Media \pm DE)	Δ (Media)	p (Entre grupos)
Hemoglobina (g/dL)	T0	14.11 \pm 2	-1.45	14.17 \pm 1.7	-1.2	0.713
	T1	12.65 \pm 1.8		12.97 \pm 1.59		
	p	<0.001		0.182		
Hematocrito (%)*	T0	42.4 (6.5)	-3.5**	44.05 (7.75)	-4.7**	0.434 [^]
	T1	37.9 (7.35)		38.2 (5.1)		
	p	<0.001		0.046		
Plaquetas (x 10 ⁹ /L)	T0	357.39 \pm 147.5	-68.7	393.7 \pm 186.8	3	0.302
	T1	288.64 \pm 155		396.71 \pm 249.1		
	p	0.020		0.967		
Leucocitos (x 10 ⁹ /L)	T0	8.38 \pm 2.9	-2.5	10.17 \pm 4.3	-2.4	0.948
	T1	5.83 \pm 2.77		7.73 \pm 5		
	p	0.001		0.054		
Linfocitos (x 10 ⁹ /L)*	T0	1.45 (1.17)	-0.1**	1.7 (1.3)	-0.35**	0.169 [^]
	T1	1.4 (0.85)		1.5 (0.9)		
	p	0.977		0.106		
Neutrófilos (x 10 ⁹ /L)*	T0	5.5 (4)	-2.9**	6.5 (4.47)	-2.5**	0.610 [^]
	T1	3.05 (2.65)		3.5 (6.5)		
	p	0.001		<u>0.093</u>		
Albúmina (g/dL)	T0	3.54 \pm 0.6	0	3.58 \pm 0.2	0.15	0.519
	T1	3.54 \pm 0.5		3.73 \pm 0.2		
	p	1		0.103		

Prueba utilizada: T pareada dentro de los grupos y T independiente entre grupos. Δ = Diferencia t1-t0, *Mediana (RI) y Wilcoxon, **Mediana de la diferencia, [^] = U de Mann Whitney, $p \leq 0.05$

Cuadro {52}. Parámetros dietéticos: ≥ UPA vs < UPA

Variable	Tiempos “p” entre tiempos	≥ UPA (Media ± DE)	Δ (Media)	< UPA (Media ± DE)	Δ (Media)	p (Entre grupos)
Calorías (kcal)	T0	1974.96 ± 818.9	-5.9	2021.95 ± 1077	-366.5	0.520
	T1	1968.99 ± 866.2		1655.4 ± 528.4		
	p	0.981		0.399		
Proteínas (gr)	T0	65.55 ± 24.5	4.8	63.21 ± 36.5	-3.3	0.670
	T1	70.44 ± 38.2		59.88 ± 20.6		
	p	0.566		0.853		
Proteínas origen animal (gr)	T0	32.54 ± 15.9	2.23	34.65 ± 23.2	-2.16	0.700
	T1	34.77 ± 18.6		32.49 ± 16.2		
	p	0.621		0.885		
Hidratos de Carbono (gr)	T0	282.02 ± 113.1	-4.2	297.75 ± 170	-94.8	0.217
	T1	277.8 ± 128.7		202.92 ± 67.4		
	p	0.899		0.127		
Grasa (gr)	T0	73.97 ± 30.6	-4.2	68.07 ± 30.6	3.3	0.672
	T1	68.79 ± 32.4		71.4 ± 27.2		
	p	0.592		0.840		
Hierro (mg)	T0	11.94 ± 4.4	0.88	10.41 ± 5.6	-0.06	0.801
	T1	12.82 ± 8		10.35 ± 4.1		
	p	0.614		0.979		
Sodio (mg)	T0	1655.03 ± 760.9	57.3	1112.1 ± 476.6	230.3	0.747 [^]
	T1	1712.34 ± 1270.1		1342.4 ± 568.6		
	p	0.821		0.411		
Zinc (mg)*	T0	11.87 (5.66)	4.46**	11.02 (8)	-0.06**	0.653
	T1	14.6 (12.88)		9.24 (15.1)		
	p	0.166		0.600		
B6 (mg)	T0	1.6 ± 0.7	0.06	1.61 ± 1.2	-0.34	0.324
	T1	1.68 ± 0.7		1.26 ± 0.5		
	p	0.682		0.511		
Folatos (μg)*	T0	512.4 (726.08)	35.64**	386.9 (751.9)	-58.2**	0.342 [^]
	T1	573.48 (945.41)		319.44 (578.36)		
	p	0.339		0.753		
B12 (μg)	T0	5.13 ± 3.5	1.4	3.9 ± 2.8	1.2	0.959
	T1	6.5 ± 6.6		5.17 ± 4		
	p	0.281		0.603		
Alcohol (gr)*	T0	0 (0.26)	0**	0 (0.65)	0**	0.732 [^]
	T1	0 (0)		0 (0-0)		
	p	0.005		0.180		
Cafeína (gr)*	T0	19.48 (107.17)	-14.3**	8.61 (160.76)	8.14**	0.881 [^]
	T1	9.09 (61.67)		20.3 – (125.25)		
	p	0.224		0.917		
Nitratos (gr)*	T0	50.64 (33.51)	9.9**	48.9 (36.89)	-18.94**	0.254 [^]
	T1	57.08 (38.56)		42.76 (30.31)		
	p	0.123		0.917		

Prueba utilizada: T pareada dentro de los grupos y T independiente entre grupos. Δ = Diferencia T1-T0, *Mediana (RI) y Wilcoxon, **Mediana de la diferencia, ^ = U de Mann Whitney, p ≤ 0.05

Cuadro {53}. Parámetros Anorexia: ≥ UPA vs < UPA

Variable	Tiempos "p" entre tiempos	≥ UPA (Media ± DE)	Δ (Media)	< UPA (Media ± DE)	Δ (Media)	p (Entre grupos)
EVA (cm)	T0	4.81 ± 2.2	0.33	5.83 ± 1.4	-0.7	0.257
	T1	5.2 ± 1.9		5.13 ± 0.9		
	p	0.408		0.227		
Anorexia (puntaje FACT)	T0	31.44 ± 7.3	0.62	31 ± 5.1	2	0.562
	T1	32.06 ± 6.5		33 ± 4.9		
	p	0.561		0.134		

Prueba utilizada: T pareada dentro de los grupos y T independiente entre grupos. Δ = Diferencia T1-T0, EVA= escala visual análoga, $p \leq 0.05$

Cuadro {54}. Calidad de vida: ≥ UPA vs < UPA

Variable	Tiempos "p" entre tiempos	≥ UPA Mediana (RI)	Δ (Mediana)	< UPA Mediana (RI)	Δ (Mediana)	p (Entre grupos)
Global	T0	54.16 (35.42)	0	62.5 (50.01)	0	0.661
	T1	66.67 (41.66)		50 (41.67)		
	p	0.983		0.593		
Escalas funcionales						
Funcionamiento físico	T0	86.67 (43.33)	0	86.67 (30.03)	-6.67	0.277
	T1	80 (40)		73.33 (35)		
	p	0.972		0.131		
Rol funcional	T0	66.67 (50)	0	66.67 (49.99)	16.67	0.235 ⁺
	T1	83.33 (33.33)		100 (50)		
	p	0.530		0.109		
Funcionamiento emocional	T0	66.67 (37.5)	12.5	75 (27.08)	0	0.277 ⁺
	T1	91.67 (41.67)		83.33 (41.67)		
	p	0.015		0.180		
Funcionamiento cognoscitivo	T0	91.66 (33.33)	0	91.66 (20.84)	0	0.780
	T1	83.33 (33.33)		91.66 (33.34)		
	p	0.850		1		
Funcionamiento social	T0	83.33 (41.67)	0	66.66 (66.67)	0	0.558
	T1	83.33 (33.33)		66.67 (66.67)		
	p	0.624		0.854		
Escalas de síntomas /items individuales						
Fatiga	T0	38.88 (44.45)	0	38.88 (47.23)	-11.11	0.275 ⁺
	T1	22.22 (55.56)		16.66 (47.22)		
	p	0.443		0.109		
Nausea y Vómito	T0	0 (20.83)	0	0 (8.33)	0	0.607
	T1	0 (33.33)		0 (12.5)		
	p	0.841		0.317		
Dolor	T0	16.67 (33.33)	0	8.33 (49.99)	0	0.618
	T1	16.67 (33.33)		8.33 (33.33)		
	p	0.524		1		

Disnea	T0	0 (33.33)	0	0 (41.66)	0	0.153
	T1	0 (0)		0 (33.33)		
	p	0.144		0.317		
Insomnio	T0	33.33 (66.67)	0	16.67 (75)	0	0.894
	T1	0 (33.33)		16.66 (41.66)		
	p	0.127		0.414		
Pérdida del apetito	T0	33.33 (66.67)	0	33.33 (41.66)	0	0.373
	T1	0 (33.33)		16.66 (41.66)		
	p	0.432		0.414		
Constipación	T0	33.33 (100)	0	33.33 (49.99)	0	0.113
	T1	0 (33.33)		33.33 (66.67)		
	p	0.027		0.414		
Diarrea	T0	0 (33.33)	0	0 (8.33)	0	0.230
	T1	0 (0)		0 (33.33)		
	p	0.107		0.564		
Dificultades financieras	T0	66.67 (66.67)	0	33.33 (75)	0	0.869
	T1	33.33 (33.34)		0 (66.67)		
	p	0.171		0.785		
LC-13 Escalas de síntomas /items individuales						
Disnea	T0	22.22 (44.44)	0	16.66 (33.33)	0	0.486
	T1	11.11 (22.22)		11.11 (24.99)		
	p	0.073		1		
Tos	T0	33.33 (66.67)	0	33.33 (16.67)	0	0.379
	T1	33.33 (33.33)		33.33 (41.66)		
	p	0.033		1		
Hemoptisis	T0	0 (33.33)	0	0 (25)	0	0.620
	T1	0 (0)		0 (8.33)		
	p	0.124		0.655		
Dolor de en la boca o en la lengua	T0	0 (0)	0	0 (0)	0	0.801
	T1	0 (0)		0 (0)		
	p	1		1		
Disfagia	T0	0 (0)	0	0 (33.33)	0	0.738
	T1	0 (0)		0 (33.33)		
	p	0.206		0.317		
Neuropatía periférica	T0	0 (33.33)	0	0 (16.67)	0	1
	T1	33.33 (66.67)		33.33 (66.67)		
	p	0.177		0.157		
Alopecia	T0	0 (33.33)	50	33.33 (75)	33.33	0.392 ⁺
	T1	66.67 (66.67)		66.66 (75)		
	p	<0.001		0.102		
Dolor en el pecho	T0	33.33 (33.33)	0	0 (33.33)	0	0.810
	T1	0 (33.33)		0 (33.33)		
	p	0.070		0.317		
Dolor en el brazo u hombro	T0	0 (33.33)	0	16.66 (41.66)	0	0.282
	T1	0 (0)		16.66 (41.66)		
	p	0.049		1		

Dolor en otras partes	T0	33.33 (41.66)	0	16.67 (75)	0	0.797
	T1	0 (33.33)		0 (50)		
	p	0.213		0.317		

Prueba utilizada = Wilcoxon dentro de los grupos y U de Mann Whitney entre grupos. Δ = Diferencia T1-T0, ⁺Clínicamente significativo.

Cuadro {55}. Toxicidad Gastrointestinal CTCAE: \geq UPA vs $<$ UPA

Variable	\geq UPA n (%)		$<$ UPA n (%)	
	T0	T1	T0	T1
Nausea	1 (15.2) ^b	13 (39.4)	1 (14.3)	3 (42.9)
Vómito	3 (9.1)	4 (12.1)	0 (0) ^c	3 (42.9)
Mucositis	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Anorexia	8 (24.2)	7 (21.2)	3 (42.9)	0 (0)
Diarrea	3 (9.1)	3 (9.1)	1 (14.3)	2 (28.6)
Estreñimiento	6 (18.2)	7 (21.2)	1 (14.3)	1 (14.3)
Disgeusia	6 (18.29)	10 (30.3)	2 (28.6)	0 (0)
Fatiga	1 (3) ^b	6 (18.2)	1 (14.6)	2 (28.6)
Neuropatía	0 (0) ^b	7 (21.2)	0 (0)	3 (42.9)

^a \leq UPU vs $>$ UPU, $p < 0.05$; ^b T0 vs T1, $p < 0.05$; ^c \leq UPU vs $>$ UPU, Límitrofe ($p < 0.09$); ^d T0 vs T1, Límitrofe ($p < 0.09$)
Prueba utilizada: Mc Nemar dentro de los grupos y Chi cuadrada con el Tiempo 1 entre los grupos.

Cuadro {56}. Alteraciones Gastrointestinales exploradas por cuestionario: \geq UPA vs $<$ UPA

Variable	\geq UPA n (%)		$<$ UPA n (%)	
	T0	T1	T0	T1
Saciedad temprana	17 (51.5)	15 (45.5)	4 (57.1)	3 (42.9)
No se termina el plato	9 (27.3)	11 (33.3)	3 (42.9)	1 (14.3)
Sabor amargo	11 (33.3)	14 (42.4)	1 (14.3)	3 (42.9)
Boca seca	21 (63.6)	17 (51.5)	6 (85.7)	6 (85.7)
Nausea	10 (30.3)	9 (27.3)	1 (14.3)	2 (28.6)
Dolor que impida comer	3 (9.1)	1 (3)	0 (0)	0 (0)
No tiene sabor	12 (36.4)	11 (33.3)	4 (57.1)	3 (42.9)
Sabor desagradable	8 (25)	4 (12.1)	1 (14.3)	1 (14.3)
Diferente sabor	11 (36.7)	10 (32.3)	3 (42.9)	3 (42.9)
Anorexia (FACT)	5 (15.6)	4 (12.5)	1 (14.3)	0 (0)
EGS	11 (33.3)	15 (45.5)	3 (42.9)	2 (28.6)

^a \leq UPU vs $>$ UPU, $p < 0.05$; ^b T0 vs T1, $p < 0.05$; ^c \leq UPU vs $>$ UPU, Límitrofe ($p < 0.09$); ^d T0 vs T1, Límitrofe ($p < 0.09$)
Prueba utilizada: Mc Nemar dentro de los grupos y Chi cuadrada con el Tiempo 1 entre los grupos.