

## DETERIORO COGNITIVO INDUCIDO POR LOS TRATAMIENTOS ONCOLÓGICOS SISTÉMICOS EN EL CÁNCER DE MAMA NO METASTÁTICO: REVISIÓN DE ESTUDIOS

### COGNITIVE IMPAIRMENT INDUCED BY SYSTEMIC ONCOLOGICAL TREATMENTS IN NONMETASTATIC BREAST CANCER: A REVIEW

Beatriz Rubio\*, Agustina Sirgo\*, Eva Forcadell\*\*, Mireia Mele\*\*\* y Josep Guma\*\*\*

\* Unidad de Psico-oncología. Hospital Universitari Sant Joan de Reus

\*\* Servicio de Neurología. Hospital Verge de la Cinta Tortosa

\*\*\* Área de Oncología. Hospital Universitari Sant Joan de Reus

#### Resumen

Las mujeres con cáncer de mama se quejan de problemas cognitivos tras los tratamientos oncológicos sistémicos. Ésto conduce a estudiar el efecto de estos tratamientos sobre la cognición. **Objetivo y Método:** Revisar los estudios disponibles sobre el deterioro cognitivo inducido por los tratamientos oncológicos sistémicos en cáncer de mama y extraer conclusiones. **Resultados:** Se han encontrado 24 estudios sobre el deterioro cognitivo asociado a la quimioterapia y 5 sobre el deterioro asociado a la hormonoterapia. Los estudios de quimioterapia encuentran deterioro cognitivo sutil y específico en un porcentaje variable de pacientes. Los estudios de hormonoterapia no coinciden en su efecto perjudicial o neuroprotector. **Conclusiones:** 1) Se necesitan nuevos estudios que superen las limitaciones metodológicas de los anteriores y evalúen más variables; 2) Importancia de introducir pruebas de neuroimagen; 3) Relevancia de las quejas cognitivas verbalizadas por las pacientes; 4) Desarrollo de programas de rehabilitación cognitiva para compensar estos déficits.

**Palabras clave:** Cognitive impairment, breast cancer, adjuvant chemotherapy, cognition, tamoxifen, hormone therapy, chemobrain y chemofog.

#### Abstract

Breast cancer women complain of cognitive problems after systemic oncological treatments. This has lead to study the effect of these treatments on the cognitive functioning of these patients. **Aims and Method:** To expose the conclusions obtained about cognitive impairment induced by systemic oncological treatments in breast cancer after reviewing available literature. **Results:** 24 studies on cognitive impairment associated to chemotherapy and 5 studies on the cognitive impairment associated to hormone therapy have been found. Chemotherapy studies find a subtle and specific cognitive impairment in a variable percentage of patients. Hormone therapy studies do not agree about its negative or neuroprotective effect. **Conclusions:** 1) New studies that overcome the methodological limitations of previous studies are needed, and also more variables need to be assessed; 2) Importance to introduce neuroimaging techniques; 3) Importance of the cognitive complaints verbalized by patients; 4) Development of cognitive rehabilitation programmes to alleviate the cognitive deficits.

**Key words:** Cognitive impairment, breast cancer, adjuvant chemotherapy, cognition, tamoxifen, hormone therapy, chemobrain and chemofog.

---

#### Correspondencia:

Beatriz Rubio

Unidad de Psico-oncología. Hospital Universitari Sant Joan de Reus

C/ Sant Joan s/n, 43201 Reus

E-mail: rubio\_beatriz@hotmail.com

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La quimioterapia se considera un tratamiento oncológico sistémico aplicado a la enfermedad oncológica y tiene un papel muy importante, junto con la cirugía, la radioterapia, la hormonoterapia, los tratamientos biológicos y los avances tecnológicos, en el aumento de la supervivencia alcanzado en las últimas décadas. Sabemos que la quimioterapia genera una serie de efectos secundarios, como son náuseas y vómitos, alopecia, anemia, inmunodepresión, alteración del gusto, diarrea, estreñimiento, mucositis, disminución del deseo sexual, pérdida de sensibilidad, etc. Estos efectos en la actualidad se contrarrestan a través de medicación complementaria, con el fin de preservar al máximo la calidad de vida de los pacientes.

A su vez, algunas personas que reciben tratamiento con quimioterapia se quejan, durante y tras su finalización, de déficit cognitivos, siendo este el objeto de nuestro interés. Hasta hace relativamente poco, no se tenían en cuenta las quejas cognitivas de las pacientes, ya que se descartaba que los agentes citotáticos utilizados en los tratamientos de quimioterapia tuvieran poder neurotóxico. Las quejas de dificultades de concentración y/o memoria de los pacientes se atribuían a su estado emocional. Con el incremento en el porcentaje de supervivencia para algunos tipos de cáncer y el mayor interés en la calidad de vida de los supervivientes de cáncer se comenzó a prestar una mayor atención a estas quejas cognitivas verbalizadas por los pacientes, así aparecen los primeros estudios sobre el tema.

Los estudios más tempranos surgen en 1974, en ellos se demuestra la capacidad neurotóxica de algunos de los agentes citostáticos utilizados<sup>(1)</sup>. En los siguientes 25 años se publicaron diver-

sos trabajos que evaluaban el funcionamiento cognitivo tras la quimioterapia en muestras de pacientes oncológicos de tamaño reducido y muy heterogéneas<sup>(2-3)</sup>. Estos estudios eran muy rudimentarios en su diseño y presentaban muchas limitaciones metodológicas, por lo que de ellos no se pueden extraer conclusiones definitivas, pero sirvieron para que se tomara conciencia de la existencia de un deterioro cognitivo asociado a la quimioterapia, despertando el interés de los investigadores y motivando la realización de nuevas investigaciones sobre el tema. A este deterioro inducido por los tratamientos oncológicos se ha denominado "*mild cognitive impairment (MCI)*" "*chemobrain*" y/o "*chemofog*" en la terminología inglesa. Estos términos comienzan a ser empleados en nuestro contexto castellano parlante. A partir del siglo XXI se empiezan a publicar numerosos estudios de revisión y de meta-análisis, junto con otros con un mayor tamaño muestral y un mejor diseño que los publicados hasta entonces con la finalidad de clarificar el efecto que estos tratamientos, la quimioterapia y hormonoterapia, tienen sobre la cognición, así como el papel que puedan jugar otras variables adicionales. A su vez, también en la actualidad se realizan trabajos que introducen pruebas de neuroimagen, tratando de descubrir los mecanismos funcionales y/o estructurales subyacentes a los cambios observados. Un buen número de los trabajos sobre el tema se realizan con mujeres con cáncer de mama no metastático. En la actualidad, no se dispone de estudios publicados en población española.

Los objetivos de este artículo son:

- 1.- Realizar una revisión crítica de los estudios referentes al deterioro cognitivo inducido por la quimioterapia y los tratamientos hormo-

nales en mujeres con cáncer de mama en estadios I, II o III, que no tienen metástasis a distancia en el momento del diagnóstico.

- 2.- Poner de manifiesto las limitaciones metodológicas de estos estudios y esclarecer el papel que pueden jugar otras muchas variables sobre el deterioro observado tras los tratamientos en algunas de las mujeres evaluadas.
- 3.- Sugerir unos criterios que sería importante tener en cuenta en futuros trabajos, considerando las limitaciones de estudios previos.
- 4.- Exponer nuevas líneas de investigación: a.- Estudios de neuroimagen para establecer los mecanismos subyacentes al deterioro cognitivo; b.- Desarrollo de programas de rehabilitación cognitiva.

## DESARROLLO DEL TEMA

La revisión de estudios sobre el efecto de los tratamientos oncológicos sistémicos (quimioterapia y/o tratamiento hormonal) sobre el funcionamiento cognitivo de mujeres con cáncer de mama se ha realizado a través de la base de datos PubMed. Se han considerado todos los trabajos publicados en inglés desde el año 1990 hasta finales de Febrero del 2009, a excepción de los estudios de caso, de revisión y de meta-análisis. La lectura de estos artículos y la revisión de sus referencias bibliográficas han permitido encontrar nuevos estudios adicionales a los obtenidos a través de la base de datos.

Las palabras claves utilizadas para realizar la búsqueda de artículos a través de la base de datos PubMed han sido: *cognitive impairment, breast cancer, adjuvant chemotherapy, cognition, tamoxifen, hormone therapy, chemobrain* y *chemofog*.

El número total de estudios considerados ha sido veintinueve. De estos estudios, veinticuatro evalúan el deterioro cognitivo asociado a la quimioterapia y cinco el deterioro asociado al tratamiento hormonal. A continuación se exponen en tablas los trabajos revisados y los resultados obtenidos.

### Estudios sobre el deterioro cognitivo asociado a la quimioterapia

La primera referencia precursora de los estudios sobre el deterioro cognitivo inducido por la quimioterapia en cáncer de mama fue publicado en 1991 por Berglund et al<sup>(4)</sup>. En este estudio se evaluaron los efectos tardíos de la quimioterapia versus la radioterapia sobre la calidad de vida y percepción subjetiva del funcionamiento cognitivo en mujeres con cáncer de mama, después de un intervalo largo de tiempo (2-10 años). Desde entonces la publicación de trabajos sobre el tema ha sufrido un crecimiento exponencial. Sin embargo, ha sido durante los últimos 5 años cuando ha despertado un mayor interés entre los investigadores. En la Tabla 1 se recogen los estudios publicados más relevantes, cuyo objetivo principal es estudiar el deterioro cognitivo inducido por la quimioterapia.

La primera columna ordena los trabajos por su fecha de publicación y tipo de diseño.

En la segunda columna se realiza una descripción de la muestra evaluada, el tipo de tratamiento oncológico recibido y el estado de menopausia en el momento del diagnóstico.

En la tercera columna se describen los distintos regímenes de quimioterapia recibidos por las pacientes, especificando, si se proporcionan datos en el estudio, la proporción de mujeres expuestas a cada uno de ellos. También en esta ter-

cera columna se recoge la proporción de mujeres expuestas a hormonoterapia del grupo de pacientes y del grupo control. Aquí se puede observar que la mayoría de estudios, aún teniendo como objetivo principal estudiar el efecto de la quimioterapia sobre la cognición, recoge muestras en las que un porcentaje variable de las pacientes reciben hormonoterapia de forma adicional a la quimioterapia, de modo que no son estudios puros de quimioterapia. Este es un problema de difícil solución, debido a que el tratamiento está determinado por cuestiones médicas, siendo frecuente la necesidad de un tratamiento combinado.

En la siguiente columna, se recogen los tiempos de evaluación para cada grupo y las variables evaluadas a través de tests o cuestionarios de autoinforme.

La quinta columna se refiere a los criterios utilizados en cada estudio para determinar la presencia de deterioro cognitivo. Estos datos son importantes porque existen una gran diversidad de definiciones y criterios para establecer la presencia de deterioro cognitivo. En esta columna aparece el concepto el *Reliable Change Index* (RCI). Se trata de un método, ideado por Jacobson y Truax (1991)<sup>(5)</sup>, aplicable en estudios longitudinales que permite identificar cambios cognitivos significativos a nivel individual en un dominio cognitivo específico o en el rendimiento cognitivo global entre un pre y un post, al tiempo que corrige el efecto de la práctica repetida. Este método permite identificar a un subgrupo de pacientes que presentan cambios cognitivos (mejoría, estabilidad o declive) a través del tiempo, no sesgados por el efecto de la práctica y que, en ocasiones, no se detectan cuando se comparan las medias grupales con los datos normativos o con un grupo control.

En la sexta columna aparecen los resultados más destacables de cada es-

tudio referentes a la presencia o no de deterioro cognitivo, evolución del deterioro, diferencias entre grupos y correlaciones entre las distintas variables evaluadas.

Por último en la séptima columna se recogen las principales limitaciones metodológicas de cada estudio.

#### *Diseño del estudio y número de variables consideradas*

Los primeros estudios siguen un diseño transversal y retrospectivo<sup>(6-8)</sup>. Cada estudio realiza la evaluación neuropsicológica y de restantes variables en un momento temporal distinto pero siempre durante<sup>(9-10)</sup> o tras la finalización de la quimioterapia. Por ejemplo, Wienike y Dienst<sup>(6)</sup> realizan la evaluación 6 meses postquimioterapia, Van Dam et al<sup>(7)</sup> a los 2 años y Ahles et al<sup>(11)</sup> transcurridos una media de 10 años desde la quimioterapia. En cambio los estudios publicados en los últimos años siguen un diseño longitudinal y prospectivo<sup>(12-15)</sup>, incluyendo en su mayoría una evaluación pretratamiento, lo que nos permite estudiar con mayor exactitud los cambios cognitivos que son atribuibles a la quimioterapia y la evolución de los mismos (transitorios o permanentes). Disponer de una evaluación del funcionamiento cognitivo premórbido, ayuda a evitar la infravaloración o sobrevaloración de los déficits cognitivos observados tras el tratamiento. A su vez, un estudio longitudinal permite prescindir del grupo control.

Del mismo modo, se observa que conforme avanzan el interés y los conocimientos sobre el tema se consideran un mayor número de variables en la evaluación. Entre estas variables tenemos el estado de menopausia, la fatiga, el estado emocional, tratamientos médicos adicionales, nivel de inteligencia, edad, etc. Se

Tabla 1. Estudios sobre el efecto de la quimioterapia sobre el funcionamiento cognitivo.

| Autores y año<br>Diseño estudio                       | Descripción muestra   | Tratamiento oncológico sistémico  | Tiempos de evaluación y variables evaluadas  | Definición deterioro cognitivo   | Resultados  | Limitaciones   |
|---|---|---|--|--|---|--|
| Wieneke y Dienst (1995) <sup>(6)</sup><br>Transversal | Grupo <u>pacientes</u><br>(N=28)<br>Edad media: 42  | Quimioterapia (QMT):<br>CMF → 60,7%<br>CAF → 14,3%<br>CMF + CAF → 25%<br><br>Hormonoterapia:<br>Un 39% → Tamoxifeno tras QMT.   | Tiempo medio: 6 meses post-QMT (0,5 - 12 meses)<br><br>• Funcionamiento cognitivo<br>• Depresión.  | Ausencia de deterioro: no más de un test con una puntuación ≤ 1 SD.<br><u>Leve</u> : ≥2 tests con una puntuación ≤ 1 SD.<br><u>Moderado</u> : criterios deterioro leve + ≥ 1 test con una puntuación ≤ 2 SD. | • 75% → deterioro cognitivo moderado.<br>• Dominios deteriorados: Atención, velocidad de procesamiento, memoria, capacidad visoespacial y habilidad motora. (Razonamiento abstracto y fluencia verbal permanecen intactos)<br>• Deterioro cognitivo no correlaciona con depresión, tipo QMT y/o tiempo post QMT.<br>• Correlación positiva entre deterioro cognitivo y duración QMT.  | • Diseño transversal.<br>• Ausencia grupo control.<br>• Reducido tamaño muestral.<br>• No se evalúa percepción cognitiva, ansiedad, fatiga.<br>• Deterioro no puede atribuirse exclusivamente a la QMT (hormonoterapia, menopausia...) |
| Van Dam et al. (1998) <sup>(7)</sup><br>Transversal   | G. Pacientes (N=70)<br>Edad media: 46<br>Grupo A (n=34): altas dosis.<br>Grupo B (n=36): dosis estándar.<br><br>G. Control (N=34) → mujeres con CM que sólo realizan tratamiento local (CIR y RDT).<br>Edad media: 46,1 | Quimioterapia:<br>Grupo A → QMT a altas dosis (FEC x4 + CTCx1) + auto/transplante<br>Grupo B → QMT a dosis estándar (FECx4/5)<br><br>Hormonoterapia:<br>Tamoxifeno 100% | G. Pacientes: Media de 2 años post-QMT.<br>G. Control: Media de 2,5 años post-tratamiento local<br><br>• Funcionamiento cognitivo<br>• Percepción subjetiva de funcionamiento cognitivo<br>• Calidad de vida<br>Ansiedad y depresión | Deterioro en 1 test: ≥2 SD bajo media grupo control.<br><br>Deterioro cognitivo global: ≥3 tests deteriorados.   | • Deterioro cognitivo global: 32% → QMT altas dosis. 17% → QMT estándar. 9% → G. Control.<br>• Grupo A → 8,2 veces más riesgo de deterioro cognitivo, respecto a G. Control.<br>• Grupo A → 3,5 veces más riesgo de deterioro cognitivo, respecto a Grupo B.<br>• No correlación entre funcionamiento cognitivo objetivo y subjetivo.<br>• No correlación entre deterioro y ansiedad, depresión, fatiga y/o tiempo post-QMT.<br>• Correlación positiva entre percepción subjetiva y malestar emocional. | • Diseño transversal.<br>• Deterioro no puede atribuirse exclusivamente a QMT, 100% mujeres realizan hormonoterapia y son menopáusicas.  |

| Autores y año<br>Diseño estudio                        | Descripción muestra   | Tratamiento oncológico<br>sistémico  | Tiempos de evaluación<br>y variables evaluadas  | Definición deterioro<br>cognitivo  | Resultados   | Limitaciones   |
|--|---|--|---|--|--|--|
| Schagen et al.<br>(1999) <sup>(8)</sup><br>Transversal | G. Pacientes<br>(N=39)<br>Edad media: 47,1<br><br>G. Control (N=34)<br>→ mujeres con CM<br>que sólo realizan<br>tratamiento local<br>(CIR y RDT).<br>Edad media: 46,1   | <u>Quimioterapia:</u><br>CMF6 → 100%<br><br><u>Hormonoterapia:</u><br>Tamoxifeno → 51,3%   | G. Pacientes: 19 años<br>post-QMT (tiempo<br>medio)<br><br>G. Control: 2,4 años<br>post-cirugía (tiempo<br>medio)<br><br>• Funcionamiento<br>cognitivo<br>• Percepción subjetiva<br>de deterioro<br>• Calidad de vida<br>Ansiedad y depresión | Deterioro en 1 test:<br>≥2 SD bajo media<br>grupo control.<br><br>Deterioro cognitivo<br>global: ≥3 tests<br>deteriorados. | • Deterioro cognitivo global:<br>28% → G. Pacientes.<br>12% → G. Control.<br>• Dominios deteriorados:<br>Atención, flexibilidad mental,<br>velocidad procesamiento,<br>memoria visual y función motora.<br>• No correlación entre<br>funcionamiento cognitivo<br>objetivo y subjetivo.<br>• No correlación entre<br>funcionamiento cognitivo<br>objetivo y ansiedad, depresión,<br>fatiga y tiempo desde el<br>tratamiento.<br>• G. Pacientes más quejas de<br>concentración (31%vs 6%) y<br>memoria (21% vs 3%) que G.<br>Control.<br>• Tamoxifeno no tiene un efecto<br>perjudicial sobre cognición. | • Diseño transversal.<br>• Reducido tamaño<br>muestral.<br>• Dificultad para<br>generalizar resultados<br>a grupos sometidos a<br>un régimen de QMT.<br>Papel del Metrotexate. |
| Brezden et al.<br>(2000) <sup>(9)</sup><br>Transversal | G. Pacientes (N=71)<br>A (n=31) →<br>están realizando<br>QMT en momento<br>evaluación.<br>Edad Media: 49<br>Postmenopausia:<br>32,2%<br>B (n=40) → post<br>QMT (2 años)<br>Edad Media : 46<br>Postmenopausia:<br>72,5%<br>G. Control (N=36)<br>→ mujeres sanas.<br>Edad Media: 41,5<br>Postmenopausia:<br>22,2% | <u>Quimioterapia:</u> a dosis<br>estándar.<br>Grupo A:<br>CMF → 38,7%<br>CEF → 61,3%<br>Otro → 0%<br>Grupo B:<br>CMF → 52,5%<br>CEF → 42,5%<br>Otro → 5%<br><br><u>Hormonoterapia:</u><br>Tamoxifeno → 40% del<br>grupo B. | Grupo A: Durante la<br>realización QMT.<br><br>Grupo B: 2 años post-<br>QMT.<br><br>• Funcionamiento<br>cognitivo (HSCS)<br>• Malestar emocional  | HSCS → establece<br>una clasificación de<br>deterioro cognitivo<br>en: normal, leve,<br>moderado, severo.                  | • Deterioro cognitivo moderado<br>o severo:<br>48% → Grupo A.<br>50% → Grupo B.<br>11% → G. Control<br>• Respecto a G. Control:<br>Grupo A → mayor deterioro en<br>memoria y lenguaje.<br>Grupo B → mayor deterioro en<br>lenguaje y habilidades motoras.<br>• No correlación entre deterioro<br>cognitivo y malestar emocional.<br>• No diferencias entre CMF y<br>FEC.   | • Diseño transversal.<br>• Reducido<br>tamaño muestral<br>para establecer<br>comparaciones entre<br>subgrupos.<br>• Falta de idoneidad<br>G. Control (mujeres<br>sanas).       |

| Autores y año<br>Diseño estudio   | Descripción muestra  | Tratamiento oncológico<br>sistémico  | Tiempos de evaluación<br>y variables evaluadas  | Definición deterioro<br>cognitivo  | Resultados   | Limitaciones  |
|---|--|--|---|--|--|---|
| <p><i>Ahles et al.</i><br/>(2002)<sup>(11)</sup></p> <p>Transversal</p>   | <p>G. Pacientes (N=71): pacientes con CM o linfoma con QMT.<br/>CM → n=35;<br/>49,3%<br/>Edad Media: 59,1</p> <p>G. Control (N=57): pacientes con CM o linfoma que sólo realizan tº local.<br/>CM → n=35;<br/>61,4%<br/>Edad Media: 60,6</p> | <p>(G. Pacientes con CM)<br/>Quimioterapia:<br/>QMT a dosis estándar:<br/>CMF → 40%<br/>CAF → 40%<br/>AC → 8,6%<br/>Otros → 8,6%<br/>Entre 1 y 17 ciclos (6 ciclos de media)</p> <p>Hormonoterapia:<br/>Tamoxifeno → 37,1%<br/>(n=13)</p> <p>(Grupo Control con CM)<br/>Hormonoterapia:<br/>Tamoxifeno → 14,3%<br/>(n=5)</p> | <p>Tiempo medio: 10 años post-QMT</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Funcionamiento cognitivo</li> <li>• Percepción subjetiva de deterioro</li> <li>• Ansiedad y depresión</li> <li>• Fatiga</li> </ul>   | <p>Deterioro cognitivo clínicamente significativo → ≥4/9 dominios por debajo del cuartil más bajo.</p>                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>• No diferencias significativas entre CM y linfoma.</li> <li>• Deterioro cognitivo en CM: 39% → G. Pacientes, 14% → G. Control.</li> <li>• Deterioro cognitivo: Memoria verbal y funcionamiento motor.</li> <li>• Deterioro sutil. Puntuaciones dentro normalidad.</li> <li>• No correlación entre medidas objetivas y subjetivas.</li> <li>• Tamoxifeno no tiene un efecto perjudicial sobre cognición.</li> <li>• Más ciclos de QMT → peor rendimiento cognitivo.</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diseño transversal.</li> <li>• Reducido tamaño muestral y heterogeneidad de regímenes de QMT en función del diagnóstico (CM vs linfoma)</li> </ul>   |
| <p><i>Schagen et al.</i><br/>(2002)<sup>(84)</sup></p> <p>Transversal [longitudinal por ser la continuación de <i>Van Dam et al.</i> (1998) y <i>Schagen et al.</i> (1999)]</p> | <p>G. Pacientes (N=76)<br/>Edad Media: 49,2</p> <p>G. Control (N=27): mujeres con CM que sólo realizan tratamiento local.<br/>Edad Media: 48,1</p>   | <p>Quimioterapia:<br/>Grupo A (n=22): QMT a altas dosis (FEC +CTC)<br/>Grupo B (n=23): QMT estándar (FEC).<br/>Grupo C (n=31): QMT estándar (CMF)</p> <p>Hormonoterapia:<br/>Tamoxifeno → 85,5%</p>  | <p>T1: 2 años post-QMT<br/>[<i>Van Dam et al.</i> (1998)<sup>(7)</sup> y <i>Schagen et al.</i> (1999)<sup>(80)</sup>]<br/>T2: 4 años post-QMT.<br/>y 2 años desde T1(estudios previos)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Funcionamiento cognitivo</li> <li>• Percepción subjetiva de deterioro</li> <li>• Calidad de Vida</li> <li>• Ansiedad y depresión</li> </ul> | <p>Deterioro en 1 test: ≥2SD bajo media grupo control en 1 test.</p> <p>Deterioro cognitivo global: ≥3 tests deteriorados.</p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• G. Pacientes → Porcentajes de deterioro cognitivo inferiores a T1 (estudios previos):<br/>Grupo A: 14% en T2 vs 23% en T1.<br/>Grupo B: 9% en T2 vs 13% en T1.<br/>Grupo C: 13% en T2 vs 26% en T1.</li> <li>• Deterioro postQMT es transitorio.</li> <li>• G. Control → Mayor deterioro cognitivo respecto a T1 (11% en T2 vs 4% en T1).</li> <li>• No correlación entre medidas objetivas y subjetivas.</li> <li>• Tamoxifeno no tiene un efecto perjudicial sobre cognición.</li> <li>• No hay diferencias significativas entre regímenes de QMT.</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Reducido tamaño de la muestra para establecer diferencias entre grupos.</li> <li>• Pérdida de pacientes respecto a T1 en los diversos subgrupos.</li> <li>• Posible efecto de la práctica en el T2.</li> </ul> |



| Autores y año<br>Diseño estudio                          | Descripción muestra   | Tratamiento oncológico<br>sistémico   | Tiempos de evaluación<br>y variables evaluadas  | Definición deterioro<br>cognitivo   | Resultados   | Limitaciones   |
|--|---|---|---|---|--|--|
| Tchen et al.<br>(2003) <sup>100</sup><br>Transversal     | G. Pacientes<br>(N=100):<br>Edad Media: 48<br>Premenopausia:<br>62%<br>Perimenopausia:<br>7%<br>Postmenopausia:<br>31%<br><br>G. Control (N=100):<br>mujeres sanas.<br>Edad Media: 47<br>Premenopausia:<br>64%<br>Perimenopausia:<br>5% 31%<br>Postmenopausia               | <u>Quimioterapia:</u><br>FEC → 64%<br>CMF → 11%<br>AC → 17%<br>Otros → 8%<br><br><u>Hormonoterapia:</u><br>Tamoxifeno → 5%  | Durante QMT. Tras<br>realizar un mínimo de<br>3 ciclos.<br><br>• Funcionamiento<br>cognitivo (HSCS).<br>• Calidad de vida.<br>• Fatiga.<br>• Síntomas endocrinos.                   | HSCS → establece<br>una clasificación de<br>deterioro cognitivo<br>en: normal, leve,<br>moderado, severo. | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mayor porcentaje de deterioro cognitivo moderado o severo en el G. Pacientes (16% vs 4%).</li> <li>• Dominios deteriorados: lenguaje, atención, autorregulación y planificación.</li> <li>• Correlación entre fatiga, calidad de vida y síntomas de menopausia.</li> <li>• No relación entre deterioro cognitivo y fatiga, síntomas endocrinos y calidad de vida.</li> <li>• No diferencias según tipo y duración de la QMT.</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diseño transversal.</li> <li>• Ausencia de evaluación específica de variables psicológicas (malestar emocional, percepción subjetiva de deterioro)</li> </ul> |
| Castellon et al.<br>(2004) <sup>123</sup><br>Transversal | G. Pacientes<br>(N=53):<br>Grupo A:<br>mujeres con CM<br>que realizan tº<br>sistémico (n=36)<br>Edad Media:<br>48,3<br>Grupo B: mujeres<br>con CM que<br>realizan tº local<br>(n=17)<br>Edad Media:<br>46,8<br><br>G. Control (N=19):<br>mujeres sanas.<br>Edad Media: 49,2 | <u>Quimioterapia:</u> Sólo<br>Grupo A.<br>CMF → 41%<br>ACT → 9%<br>AC sólo o con CMF<br>→ 38%<br>Otros → 12%<br><br><u>Hormonoterapia:</u> Sólo<br>Grupo A.<br>Tamoxifeno → 50% | Entre 2 y 5 años desde<br>diagnóstico.<br><br>• Funcionamiento<br>cognitivo<br>• Percepción subjetiva<br>de deterioro cognitivo<br>• Ansiedad y<br>depresión.<br>• Energía / Fatiga | Ausencia de definición.<br><br>Comparación entre<br>grupos.   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Grupo A rinde peor en aprendizaje verbal, funcionamiento visoespacial y memoria visual que grupo B.</li> <li>• Dentro del Grupo A, las mujeres que reciben QMT y Tamoxifeno → peor rendimiento.</li> <li>• Ausencia de diferencias significativas entre G. Pacientes y G. Control.</li> <li>• QMT → efecto negativo pero sutil sobre funcionamiento cognitivo.</li> <li>• No correlación entre funcionamiento cognitivo objetivo y subjetivo.</li> <li>• Correlación percepción subjetiva de deterioro, malestar emocional y fatiga.</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diseño transversal.</li> <li>• Reducido tamaño de los diferentes grupos.</li> </ul>   |



| Autores y año<br>Diseño estudio                                    | Descripción muestra  | Tratamiento oncológico<br>sistémico   | Tiempos de evaluación<br>y variables evaluadas  | Definición deterioro<br>cognitivo  | Resultados   | Limitaciones  |
|--|--|---|---|--|--|---|
| <p>Wefel <i>et al.</i> (2004)<sup>(12)</sup><br/>Longitudinal</p>  | <p>G. <u>Pacientes</u> (N=18):<br/>Edad media: 45,4<br/>Premenopausia: 50%<br/>Perimenopausia: 6%<br/>Postmenopausia: natural (33%) vs artificial (11%)</p>  | <p><u>Quimioterapia:</u><br/>FACX6 → 66,7% (n=12)<br/>FACX6 + Metrotexate o Vinblastina x4 ciclos → 33,3%<br/><u>Hormonoterapia:</u> No se proporcionan datos.</p>  | <p>Tiempos medios de evaluación:<br/>T1 - Antes de inicio QMT.<br/>T2 - 6 meses desde T1<br/>T3 - 18 meses desde T1</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Funcionamiento cognitivo.</li> <li>• Calidad de vida</li> <li>• Ansiedad y depresión</li> </ul>                                    | <p>Deterioro cognitivo:<br/>&gt; 1 test con <math>z \leq -1,5</math><br/>o 1 test con <math>z \leq -2</math>.<br/><i>Reliable Change Index</i></p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Deterioro cognitivo global:<br/>En T1 → el 33%.<br/>En T2 → el 61%.<br/>• En T3 → 45% mejora rendimiento cognitivo respecto a T2, 45% permanece estable y 10% tiene un patrón mixto de resultados.</li> <li>• Dominios deteriorados en T2: atención, aprendizaje y velocidad de procesamiento.</li> <li>• No correlación entre deterioro cognitivo y malestar emocional o calidad de vida.</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Reducido tamaño muestral.</li> <li>• Posible efecto de la práctica repetida.</li> </ul>  |
| <p>Bender <i>et al.</i> (2006)<sup>(14)</sup><br/>Longitudinal</p> | <p>N=46. Edad Media: 42,6<br/>G. <u>Pacientes</u> (n=34):<br/><u>Grupo A</u> (n=19): mujeres con CM que realizan QMT. Edad Media: 40,11<br/><u>Grupo B</u> (n=15): mujeres con CM que realizan QMT + Tamoxifeno. Edad Media: 44,13<br/>G. <u>Control</u> (n=12): mujeres con CM in situ que sólo realizan tratamiento local (CIR o RDT). Edad Media: 44,50<br/>En T2 se perdió un 22%.<br/>En T3 se perdió un 30%.</p> | <p><u>Quimioterapia a dosis estándar:</u><br/><u>Grupo A:</u><br/>CMF → 20%<br/>CA o CA+ un taxano → 80%<br/><u>Grupo B:</u><br/>CA o CA+ un taxano → 75%<br/>Adriamicina + docetaxel → 25%<br/><u>Hormonoterapia:</u><br/>Grupo B<br/>Tamoxifeno: 100%</p> | <p>Tiempos medios de evaluación:<br/>T1: Post-CIR y pre-QMT.<br/>T2: ≈ 6 meses tras T1.<br/>T3: 12 meses tras T2.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Funcionamiento cognitivo.</li> <li>• Percepción subjetiva de deterioro.</li> <li>• Ansiedad y depresión</li> <li>• Fatiga</li> </ul> | <p>Ausencia de definición. Informa de cambios respecto a la línea base (T1)</p>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Grupo B muestra deterioro en memoria visual y en memoria de trabajo verbal en T2 y en T3.</li> <li>• Grupo A muestra deterioro sólo en memoria verbal en T2 y T3.</li> <li>• QMT → deterioro específico (memoria verbal) y persistente 18 meses post-QMT.</li> <li>• QMT + Tamoxifeno → mayores déficits de memoria.</li> <li>• G. Control → rendimiento cognitivo significativamente mejor en T2 y T3 (efecto práctica).</li> <li>• No correlación entre funcionamiento cognitivo objetivo y subjetivo.</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Reducido tamaño muestral y diferentes tipos de QMT.</li> <li>• Grupos no randomizados.</li> <li>• Pérdida de un importante número de pacientes en T2 y T3.</li> <li>• Efecto de la práctica repetida.</li> </ul> |

| Autores y año<br>Diseño estudio   | Descripción muestra  | Tratamiento oncológico<br>sistémico  | Tiempos de evaluación<br>y variables evaluadas   | Definición deterioro<br>cognitivo   | Resultados   | Limitaciones                         |
|---|--|--|--|---|--|--------------------------------------|
| <p><i>Donovan et al. (2005)<sup>(68)</sup></i><br/>Transversal</p>  | <p>N=143 Edad Media: 55,4<br/>G. Pacientes (n=60): Mujeres con CM que realizan QMT + RDT.<br/>Edad Media: 52,33<br/>Pre/ perimenopausia: 44,8%<br/>Postmenopausia: 55,2%<br/>G. Control (n=83): mujeres con CM que realizan sólo RDT.<br/>Edad Media: 57,65<br/>Pre/ perimenopausia: 26,3%<br/>Postmenopausia: 73,8%</p> | <p>(Grupo Pacientes)<br/>Quimioterapia:<br/>- AC → 56,7%<br/>- TAC → 10%<br/>- FAC → 16,7%<br/>- CMF → 13,3%<br/>- AT → 3,3%<br/>Hormonoterapia: 51,7%<br/>(Grupo Control)<br/>Hormonoterapia: 78,3%</p> | <p>Tiempo medio: 6 meses post-tratamiento.<br/>• Funcionamiento cognitivo.<br/>• Percepción subjetiva del funcionamiento cognitivo.<br/>• Fatiga.<br/>• Depresión.</p>   | <p>Deterioro cognitivo: rendimiento 2SD o más por debajo de los datos normativos.<br/>Puntuación neuropsicológica total: puntuación media de todas las pruebas.</p> | <p>• Prevalencia de deterioro cognitivo baja y similar en ambos grupos.<br/>• No diferencias entre grupos en el funcionamiento cognitivo global y en los dominios cognitivos específicos.<br/>• No correlación entre funcionamiento cognitivo objetivo y subjetivo.</p>              | <p>• Diseño transversal.</p>         |
| <p><i>Mar Fan et al. (2005)<sup>(65)</sup></i><br/>Transversal (continuación estudio de <i>Tchen et al. 2003</i>)</p> | <p>G. Pacientes (n=104): mujeres con CM que realizan QMT adyuvante o Neoadyuvante.<br/>Edad Media: 48<br/>G. Control (n=102): mujeres sanas<br/>Edad Media: 47<br/>En T2, se perdieron 91 pacientes y 81 controles.<br/>En T3, se perdieron 83 pacientes y 81 controles.</p>   | <p>Quimioterapia:<br/>Regímenes más frecuentes:<br/>CEF → 63%<br/>AC → 19%<br/>Hormonoterapia:<br/>T2 (52,6%)<br/>T3 (66,7%)</p>   | <p>T1: Pre-QMT (<i>Tchen et al. 2003</i>)<sup>(60)</sup><br/>T2: 1 año desde T1<br/>T3: 2 años desde T2<br/>• Funcionamiento cognitivo (HSCS).<br/>• Calidad de vida.<br/>• Fatiga.<br/>• Síntomas endocrinos.</p> | <p>HSCS → establece una clasificación de deterioro cognitivo en: normal, leve, moderado, severo.</p>  | <p>• Deterioro cognitivo moderado-severo:<br/>G. Pacientes : T1 (16%) ; T2 (4,4%) y T3(3,8%),<br/>G. Control : T1 (5%), T2 (3,6%) y T3 (0%).<br/>• El rendimiento cognitivo de los pacientes mejora en T2 y T3.<br/>• Tamoxifeno no tiene un efecto perjudicial sobre cognición.</p> | <p>• Posible efecto de práctica.</p> |

| Autores y año<br>Diseño estudio                           | Descripción muestra  | Tratamiento oncológico<br>sistémico   | Tiempos de evaluación<br>y variables evaluadas  | Definición deterioro<br>cognitivo   | Resultados  | Limitaciones   |
|---|--|---|---|---|---|--|
| Shilling et al.<br>(2005) <sup>(13)</sup><br>Longitudinal | G. Pacientes (n=50):<br>Edad Media: 51,10<br>Premenopausia:<br>52%<br>Peri/<br>postmenopausia:<br>48%  | Quimioterapia:<br>- FECx6 → 78%<br>- FECx8 → 6%<br>- CMF → 2%<br>- AC → 2%<br>- FECx4 + docetaxel x4<br>→ 12%   | T1: Pre-QMT<br>T2: 1 mes después de<br>finalizar la QMT. Unos<br>6 meses después de T1<br>para G. Control.<br><br>• Funcionamiento<br>cognitivo.<br>• Percepción subjetiva<br>de deterioro.<br>• Morbilidad<br>psicológica.<br>• Calidad de vida.<br>• Fatiga y síntomas<br>endocrinos. | Reliable change index<br>(RCI)<br>Deterioro cognitivo<br>total respecto a T1:<br>disminución real en ≥2<br>de los 14 tests.   | • G. Pacientes → mayor deterioro<br>cognitivo en T2 que G. Control<br>tras controlar efecto práctica. Un<br>34% vs un 18,6% tenían un menor<br>rendimiento al menos en 2/14<br>tests.<br>• G. Pacientes tenía 2,25 más<br>probabilidades que G. Control<br>de deterioro cognitivo en T2.<br>• Memoria de trabajo y memoria<br>verbal son particularmente<br>sensibles a la QMT.<br>• Rendimiento cognitivo no<br>correlaciona con morbilidad<br>psicológica, calidad de vida,<br>percepción de problemas. | • Datos expuestos<br>son los resultados<br>preliminares de un<br>estudio con un mayor<br>número de pacientes y<br>que incluye un T3.<br>• Reducido tamaño<br>de la muestra para<br>comparar regímenes<br>de QMT. |
| Scherwath et al.<br>(2006) <sup>(20)</sup><br>Transversal | Supervivientes<br>de cáncer (5<br>años después de<br>finalizada la QMT)<br>Grupo A (n=24):<br>alta dosis (ECx4<br>+ CTCx3 +<br>autotransplante).<br>Edad Media: 53,3<br>Grupo B (n=23):<br>dosis estándar<br>(ECx4 + CMF3).<br>Edad Media: 51,8<br>Grupo control<br>(n=29): sólo ttº<br>radical.<br>Edad Media: 54,6 | Quimioterapia:<br>ECx4 + CMF a dosis<br>estándar.<br>ECx4 + CTC a altas dosis<br>+ autotransplante.<br><br>Hormonoterapia<br>(actual):<br>Grupo A: 50%<br>Grupo B 43,5%<br>Grupo C: 20,7% | Tiempo medio<br>evaluación: 63 meses<br>(≈5 años) desde fin del<br>tratamiento.<br><br>• Funcionamiento<br>cognitivo (atención,<br>memoria y función<br>ejecutiva).<br>• Fatiga.<br>• Ansiedad y<br>depresión.<br>• Calidad de Vida   | Deterioro cognitivo<br>en un test o dominio:<br>Una puntuación $z \leq$<br>-1,4 bajo la media en<br>un test o específico<br>dominio.<br><br>Deterioro global:<br>deterioro cognitivo<br>en $\geq 4$ . | • Deterioro cognitivo global:<br>Grupo A: 8%<br>Grupo B: 13%<br>Grupo C: 3%.<br>• Grupo B tiene un rendimiento<br>cognitivo inferior al grupo A,<br>aunque no significativo. Ausencia<br>de diferencias significativas entre<br>los 3 grupos.<br>• Dominio más vulnerable:<br>atención.<br>• Papel perjudicial del<br>Mettrotexate sobre la cognición.  | • Reducido tamaño<br>muestral.<br>• Estudio retrospectivo<br>y transversal.  |

| Autores y año<br>Diseño estudio   | Descripción muestra  | Tratamiento oncológico<br>sistémico   | Tiempos de evaluación<br>y variables evaluadas  | Definición deterioro<br>cognitivo  | Resultados  | Limitaciones  |
|---|--|---|---|--|---|---|
| <p>Jenkins et al. (2006)<sup>166</sup></p> <p>Longitudinal</p>  | <p>Grupo A (n=85): mujeres con CM que realizan QMT y el 71% hormonoterapia. Edad Media: 51,49 Postmenopausa: 54%</p> <p>Grupo B (n=43): mujeres con CM que realizan RDT y/ o hormonoterapia. Edad Media: 58,93 Postmenopausa: 84%</p> <p>Grupo Control (n=49): mujeres sanas. Edad Media: 51,90 Postmenopausa: 73%</p>   | <p><b>Quimioterapia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- FECx6 → 60%</li> <li>- FECx8 → 9,4%</li> <li>- CMF×6 → 2,3%</li> <li>- ACx4 → 4,7%</li> <li>- ECx6 → 10,6%</li> <li>- Otros → 13%</li> </ul> <p><b>Hormonoterapia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Grupo A (n=60):                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tamoxifeno → 76%</li> <li>- Anastrozol → 8%</li> <li>- Letrozol → 15%</li> </ul> </li> <li>Grupo B (n=40)                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tamoxifeno → 90%</li> <li>- Anastrozol → 10%</li> </ul> </li> </ul> | <p>T1: Antes de iniciar QMT (grupo A)<br/>T2: Post-QMT o 6 meses desde T1 en otros grupos.<br/>T3: A los 18 meses desde T1.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Evaluación neuropsicológica.</li> <li>• Morbilidad psicológica</li> <li>• Percepción de fallos cognitivos.</li> <li>• Calidad de vida.</li> <li>• Fatiga y síntomas endocrinos.</li> </ul> | <p>Reliable change index (RCI)</p> <p>Cambio respecto a las puntuaciones obtenidas en T1.</p>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Declive cognitivo sobre todo en memoria y concentración.</li> <li>• Declive (RCI) en T2: Grupo A : 20% Grupo B : 26% G. Control: 18%</li> <li>• Declive (RCI) en T3: Grupo A : 18% Grupo B : 14% G. Control: 11%</li> <li>• Edad, inteligencia y años de educación → predictores del rendimiento cognitivo.</li> <li>• Mujeres con menopausia inducida por la QMT → 2,6 veces más riesgo de declive en T2.</li> <li>• No relación entre las variables malestar emocional, calidad de vida, quejas cognitivas, uso de hormonoterapia y los tests cognitivos.</li> </ul> |   |
| <p>Schagen et al. (2006)<sup>177</sup></p> <p>Longitudinal</p> <p>Grupos proceden de Van Dam et al.(1998)</p> | <p>Grupo 1 (n=39): FEC Edad Media: 45,5 Postmenopausa: 28%</p> <p>Grupo 2 (n=28): CTC Edad Media: 45,2 Postmenopausa: 25%</p> <p>Grupo 3 (n=57): mujeres con CM que sólo precisan RDT. Edad Media: 50,5 Postmenopausa: 56%</p> <p>Grupo 4 (n=60): mujeres sanas. Edad Media: 48,8 Postmenopausa: 38%</p> <p>De los grupos 1,2 y 3 en T2 se perdieron 17 sujetos. Del grupo 4 → 6 sujetos</p> | <p>(Grupo 1 y 2)</p> <p><b>Quimioterapia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Grupo 1: QMT estándar (FEC x5).</li> <li>Grupo 2: QMT a dosis altas (FECx4 + CTC)</li> </ul> <p><b>Hormonoterapia:</b> 100%</p>  | <p>T1: PreQMT.<br/>T2: 12 meses desde T1 en grupos 1, 2 y 3. Grupo 4, 6 meses desde T1.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Funcionamiento cognitivo.</li> <li>• Malestar Emocional.</li> <li>• Fatiga</li> </ul>  | <p>Deterioro en 1 test: ≥2SD bajo media grupo control.</p> <p>Deterioro cognitivo global: ≥3 tests deteriorados.</p> <p>Reliable Change Index en T2.</p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• En T1 no hay diferencias entre 4 grupos en rendimiento cognitivo.</li> <li>• En T2, sólo el grupo 2 muestra deterioro significativo respecto al grupo 4 (control).</li> <li>• QMT a altas dosis → puede producir deterioro cognitivo postQMT.</li> <li>• No relación entre pruebas subjetivas y estado de menopausia con el funcionamiento cognitivo.</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• En rendimiento cognitivo Grupo 1y 2 puede haber influido el uso de tamoxifeno.</li> <li>• Posible infraestimación deterioro cognitivo. Corrección para efecto practica según puntuaciones obtenidas en T2 del grupo 4 (intervalo de 6 meses).</li> </ul> |

| Autores y año<br>Diseño estudio                                   | Descripción muestra   | Tratamiento oncológico<br>sistémico  | Tiempos de evaluación<br>y variables evaluadas   | Definición deterioro<br>cognitivo   | Resultados  | Limitaciones  |
|---|---|--|--|---|---|---|
| <p>Hurria et al. (2006) <sup>(26)</sup></p> <p>Longitudinal</p>   | <p>G. Pacientes (N=28):<br/>Edad ≥ 65 años<br/>Edad Media: 71años</p>   | <p>Quimioterapia:<br/>CMF x8 → 71%<br/>ACx4 → 7%<br/>ACTx4 → 18%<br/>ACTx4 + Trastuzumab → 4%<br/><br/>Hormonoterapia: 89%</p> | <p>T1: Antes QMT<br/>T2: 6 meses postQMT</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Funcionamiento cognitivo.</li> <li>• Depresión.</li> <li>• Calidad de Vida.</li> </ul>   | <p>Deterioro cognitivo: ≥2 SD bajo normas publicadas en ≥ 2 tests.</p>  | <p>• Presencia de deterioro cognitivo:<br/>- T1 → 11%<br/>- T2 → 29%<br/>• Dominios cognitivos más afectados: memoria visual, función espacial, función psicomotora y atención.<br/>• Cambios en el funcionamiento cognitivo en T2, respecto a T1: 50% → ausencia de cambios. 39% → declive. 11% → mejora.<br/>• De las mujeres que muestran un declive en T2, 91% recibieron CMF.</p>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ausencia de un grupo control para conocer que grado de deterioro es atribuible al envejecimiento normal.</li> <li>• Cambios pueden atribuirse a otros factores adicionales.</li> <li>• Tamaño reducido de la muestra.</li> <li>• Características sociodemográficas no generalizables.</li> </ul> |
| <p>Shilling et al. (2007) <sup>(20)</sup></p> <p>Longitudinal</p> | <p>G. Pacientes (n=93):<br/>Edad Media: 51,71</p> <p>G. Control (n=49):<br/>mujeres con CM que no precisan QMT.<br/>Edad Media: 59,43</p> <p>En T3 sólo se disponen datos de 85 pacientes y 41 controles.</p> | <p>Quimioterapia:<br/>- FEC<br/>- CMF<br/>- AC<br/>- FECx4 + docetaxel x4</p>  | <p>T1: Pre-tratamiento.<br/>T2: 4 semanas post-QMT (6 meses desde T1 en G. Control)<br/>T3: 12 meses desde T2 (18 meses desde T1)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Funcionamiento cognitivo.</li> <li>• Entrevista estructurada sobre problemas cognitivos.</li> <li>• Morbilidad psicológica</li> <li>• Calidad de vida</li> <li>• Fatiga</li> <li>• Síntomas endocrinos</li> </ul> | <p>Reliable change index<br/>Deterioro cognitivo total respecto a T1: disminución real en ≥2 de los 14 tests.</p> | <p>• Resultados entrevista:<br/>- Problemas de memoria: 71% en T2 y 60% en T3.<br/>- Problemas de concentración: 64% en T2 y 42% en T3.<br/>• Disparidad entre funcionamiento cognitivo objetivo y subjetivo (30% vs 71%) en T2. No relación entre funcionamiento cognitivo objetivo y subjetivo.<br/>• G. Pacientes más quejas de memoria y concentración que G. Control.<br/>• Relación entre pruebas objetivas y las variables psicológicas.<br/>• Cambios verbalizados por las mujeres son muy sutiles (lapsus de memoria).<br/>• Falta de sensibilidad de los tests neuropsicológicos para detectar cambios sutiles.</p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sobrestimación quejas cognitivas por el conocimiento del tema de estudio.</li> <li>• Entrevista no se realiza en T1.</li> </ul>  |

| Autores y año<br>Diseño estudio  | Descripción muestra  | Tratamiento oncológico<br>sistémico   | Tiempos de evaluación<br>y variables evaluadas  | Definición deterioro<br>cognitivo  | Resultados   | Limitaciones   |
|--|--|---|---|--|--|--|
| <p><i>Hermelink et al. (2007)</i><sup>(19)</sup></p> <p>Longitudinal</p> | <p>G. Pacientes (N=109): mujeres con CM que precisan QMT Neoadyuvante. Edad Media: 48,6</p> <p>Premenopausa: 52%</p> <p>Perimenopausa: 9%</p> <p>Postmenopausa: 48%</p> <p>En T2 sólo se dispone de datos de 101 pacientes</p>   | <p><u>Quimioterapia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- EC</li> <li>- Paclitaxel</li> <li>- CMF</li> </ul>  | <p>T1: Pre-QMT<br/>T2: Post-QMT (≈ 5 meses desde T1)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Funcionamiento cognitivo.</li> <li>• Percepción subjetiva del funcionamiento cognitivo.</li> <li>• Calidad de vida.</li> <li>• Ansiedad y depresión.</li> </ul>                   | <p>Deterioro cognitivo: Leve: ≥2 tests con una puntuación ≤ 1 SD. Moderado: criterios deterioro leve + ≥ 1 test con una puntuación ≤ 2 SD.</p> <p>Reliable change index</p>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1/3 de las pacientes muestran deterioro cognitivo en T1: Leve: 56% Moderado: 32%</li> <li>• En T2: Declive: 27% Mejoría: 28%.</li> <li>• No relación entre funcionamiento cognitivo objetivo y subjetivo.</li> <li>• Relación entre quejas cognitivas y malestar emocional.</li> <li>• Edad, inteligencia, menopausia inducida por QMT y administración de darbepoetin x (eritropoyetina) no influyen sobre cambio cognitivo.</li> <li>• Quienes tenían un mejor rendimiento en T1, más probabilidad de declive que de mejoría en T2.</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ausencia de un grupo control.</li> </ul>  |
| <p><i>Stewart et al. (2008)</i><sup>(20)</sup></p> <p>Prospectivo</p>    | <p>G. Pacientes (N=61): mujeres con CM que realizan QMT. (20% - hormonoterapia) Edad Media: 57,5</p> <p>Postmenopausa: 100%</p> <p>G. Control (N=51): mujeres con CM que realizan hormonoterapia. Edad Media: 57,9</p> <p>Postmenopausa: 100%</p> <p>En T2 se perdieron un 7,5% de sujetos por cada grupo.</p> | <p><u>Quimioterapia:</u></p> <p>FECX6 → 50,8%</p> <p>CEFX6 → 8,2%</p> <p>FACX6 → 6,5%</p> <p>ACX4 → 23%</p> <p>Otros → 11,5%</p> <p><u>Hormonoterapia:</u> G. Pacientes (20%) y G. Control (100%)</p> <p>G.P G.C</p> <p>Tamoxifeno → 83,3 29,4%<br/>60,8%</p> <p>Arimidex → 8,3 0%<br/>0%</p> <p>Letrozol → 8,3 0%<br/>0%</p> <p>Mixto → 0 9,8%</p> | <p>T1: Antes de la iniciación de los tt's.<br/>T2: 97% es evaluado 2 meses después finalización QMT y un tiempo equivalente para G. Control.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Funcionamiento cognitivo.</li> <li>• Morbilidad psicológica</li> <li>• Fatiga.</li> </ul> | <p><u>Declive cognitivo total</u> si puntuación T2 es ≥ 2 SD bajo su puntuación predicha en ≥ 2 de los tests cognitivos.</p> <p><u>Mejoría cognitiva total</u> si hay un cambio ≥ 2 SD sobre la media en ≥ 2 tests cognitivos.</p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Influencia negativa sutil de la QMT sobre la función cognitiva en un subgrupo de pacientes con CM.</li> <li>• Puntuaciones dentro de la normalidad en T1 y T2 respecto a las puntuaciones normativas.</li> <li>• En T2, 31% del G. Pacientes y 12% del G. Control cumplen criterios de declive cognitivo.</li> <li>• G. Pacientes tiene 3,3 veces más riesgo de declive cognitivo que G. Control.</li> <li>• No diferencias entre grupos en mejoría cognitiva (5% vs 6%).</li> <li>• Memoria de trabajo y memoria visual → más vulnerables a los efectos de la QMT.</li> <li>• En G. Pacientes; depresión en T1 y una menor educación se asocia a declive.</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Falta de idoneidad del grupo control, dado que hormonoterapia y RDT pueden tener un efecto negativo (infraestimación efectos QMT).</li> <li>• Tamaño reducido de la muestra.</li> </ul> |

| Autores y año<br>Diseño estudio                                      | Descripción muestra  | Tratamiento oncológico<br>sistémico  | Tiempos de evaluación<br>y variables evaluadas  | Definición deterioro<br>cognitivo | Resultados   | Limitaciones   |
|--|--|--|---|-----------------------------------|--|--|
| <p><i>Quesnel et al. (2008)</i> <sup>(26)</sup><br/>Longitudinal</p> | <p>Grupo A (n=41):<br/>mujeres con CM que<br/>precisan QMT. El<br/>92,7% recibía también<br/>RDT.<br/>Edad Media: 50,3<br/>Postmenopausa: 61%<br/>Grupo B (n=40):<br/>mujeres con CM<br/>que realizan RDT (no<br/>QMT).<br/>Edad Media: 57,7<br/>Postmenopausa: 87,5<br/>G. Control (n=45):<br/>mujeres sanas.<br/>Edad Media: 51,4<br/>Postmenopausa: 53,3%<br/>En T2: A (n=38) y B<br/>(n=38).<br/>En T3: A (n=33) y B<br/>(n=36).</p> | <p>Quimioterapia: (GrupoA)<br/>AC → 56,1%<br/>TAC → 29,3%<br/>FEC → 14,6%<br/><br/>Hormonoterapia:<br/>Grupo A:<br/>Tamoxifeno (87,1%)<br/>Anastrozole (12,9%)<br/>Grupo B:<br/>Tamoxifeno (80,7%)<br/>Anastrozole (19,3%)<br/>G. Control (n=45):<br/>mujeres sanas.</p> | <p>T1: preQMT/ preRDT<br/>T2: PostQMT/ PostRDT<br/>T3: 3 meses desde T2.<br/><br/>• Grupo Control sólo<br/>era evaluado en una<br/>ocasión.<br/>• Funcionamiento<br/>cognitivo.<br/>• Percepción del<br/>funcionamiento<br/>cognitivo.<br/>• Calidad de Vida.</p> | <p>Ausencia de definición.</p>    | <p>• Tratamientos oncológicos (QMT y RDT) → deterioro cognitivo sutil y específico (fluencia verbal). Resto de dominios están preservados.<br/>• En T2 y T3, Grupo A y B muestran una disminución del rendimiento en memoria verbal.<br/>• En T2 y T3 se observa un deterioro en fluencia verbal sólo en grupo A.<br/>• En T2, Grupo A realiza más quejas cognitivas que restantes grupos.<br/>• En T3, quejas cognitivas Grupo A, disminuyen, volviendo a ser similares a T1.<br/>• En grupos A y B, rendimiento medio se encuentra estable o mejora en la mayoría de tests neuropsicológicos.<br/>• Correlación débil entre funcionamiento cognitivo objetivo y percibido.</p> | <p>• Reducido tamaño muestral.<br/>• Ausencia de un grupo control.</p>   |
| <p><i>Quesnel et al. (2008)</i> <sup>(26)</sup><br/>Longitudinal</p> | <p>Grupo A (n=41):<br/>mujeres con CM que<br/>precisan QMT. El<br/>92,7% recibía también<br/>RDT.<br/>Edad Media: 50,3<br/>Postmenopausa: 61%<br/>Grupo B (n=40):<br/>mujeres con CM<br/>que realizan RDT (no<br/>QMT).<br/>Edad Media: 57,7<br/>Postmenopausa: 87,5<br/>G. Control (n=45):<br/>mujeres sanas.<br/>Edad Media: 51,4<br/>Postmenopausa: 53,3%<br/>En T2: A (n=38) y B<br/>(n=38).<br/>En T3: A (n=33) y B<br/>(n=36).</p> | <p>Quimioterapia: (GrupoA)<br/>AC → 56,1%<br/>TAC → 29,3%<br/>FEC → 14,6%<br/><br/>Hormonoterapia:<br/>Grupo A:<br/>Tamoxifeno (87,1%)<br/>Anastrozole (12,9%)<br/>Grupo B:<br/>Tamoxifeno (80,7%)<br/>Anastrozole (19,3%)<br/>G. Control (n=45):<br/>mujeres sanas.</p> | <p>T1: preQMT/ preRDT<br/>T2: PostQMT/ PostRDT<br/>T3: 3 meses desde T2.<br/><br/>• Grupo Control sólo<br/>era evaluado en una<br/>ocasión.<br/>• Funcionamiento<br/>cognitivo.<br/>• Percepción del<br/>funcionamiento<br/>cognitivo.<br/>• Calidad de Vida.</p> | <p>Ausencia de definición.</p>    | <p>• Tratamientos oncológicos (QMT y RDT) → deterioro cognitivo sutil y específico (fluencia verbal). Resto de dominios están preservados.<br/>• En T2 y T3, Grupo A y B muestran una disminución del rendimiento en memoria verbal.<br/>• En T2 y T3 se observa un deterioro en fluencia verbal sólo en grupo A.<br/>• En T2, Grupo A realiza más quejas cognitivas que restantes grupos.<br/>• En T3, quejas cognitivas Grupo A, disminuyen, volviendo a ser similares a T1.<br/>• En grupos A y B, rendimiento medio se encuentra estable o mejora en la mayoría de tests neuropsicológicos.<br/>• Correlación débil entre funcionamiento cognitivo objetivo y percibido.</p> | <p>• Reducido tamaño muestral. Insuficiente poder estadístico.<br/>• Efecto de la hormonoterapia.<br/>• Efecto práctica repetida no es controlado.<br/>• Falta de validez ecológica de las pruebas.<br/>• Heterogeneidad de regímenes de QMT.<br/>• G. Control sólo es evaluado en T1.</p> |



| Autores y año<br>Diseño estudio  | Descripción muestra  | Tratamiento oncológico<br>sistémico   | Tiempos de evaluación<br>y variables evaluadas   | Definición deterioro<br>cognitivo   | Resultados   | Limitaciones  |
|--|--|---|--|---|--|---|
| Mehlsen et al.<br>(2009) <sup>188</sup><br>Longitudinal  | Grupo A (n=36):<br>mujeres con CM<br>que precisan QMT.<br>Edad Media: 48,6<br>Grupo B (n=14):<br>pacientes<br>hospitalizados por<br>un reciente infarto.<br>Edad Media: 50,4<br>Varones: 93%<br>Grupo C (n=14):<br>personas sanas.<br>Edad Media: 39,3<br>Varones: 43%<br>En T2, se perdieron<br>2 sujetos por grupo.                  | Quimioterapia:<br>FEC → 100%<br>Hormonoterapia:<br>Tamoxifeno → 53%   | T1: 0-7 días preQMT<br>(Grupo A).<br>T2: 25 semanas desde<br>T1 (postQMT) (Grupo<br>A)<br><br>• Funcionamiento<br>cognitivo.<br>• Percepción subjetiva<br>de su cognición.<br>• Estrés y depresión.<br>• Apoyo Social.<br>• Satisfacción con la<br>vida<br>• Confusión.<br>• Fatiga y sueño. | Comparación entre<br>grupos y <i>reliable change<br/>index</i> (RCI)  | • No diferencias entre<br>grupos en cuanto a los cambios en el<br>rendimiento cognitivo entre T1 y T2.<br>• No diferencias entre grupos<br>en cuanto al número de sujetos<br>que muestra un declive o mejoría<br>sobre los tests.<br>• Grupo A perciben más<br>problemas cognitivos<br>(expectativas desfavorables).<br>• Resultados no apoyan hipótesis<br>de déficits cognitivos asociados<br>a la QMT estándar en cáncer<br>de mama. Variación normal en<br>rendimiento cognitivo a través<br>del tiempo. | • Reducido tamaño<br>muestral.<br>• Intervalos de<br>evaluación en grupos B<br>y C son más cortos.  |
| Collins et al.<br>(2009) <sup>260</sup><br>Longitudinal<br>(Continuación<br>estudio Stewart<br>et al., 2008) | Grupo A (n=53):<br>mujeres con CM<br>que precisan<br>QMT. Un<br>porcentaje recibe<br>hormonoterapia.<br>Edad: 50-65<br>Postmenopausia:<br>100%<br>Grupo B (n=40):<br>mujeres con<br>CM que realizan<br>hormonoterapia.<br>Postmenopausia:<br>100%<br>Edad: 50-65<br>Perdidas de sujetos<br>de T1-T3:<br>Grupo A → 22%<br>Grupo B → 31% | Quimioterapia:<br>FECx6 → 49%<br>CEFx6 → 9,4%<br>FACx6 → 5,6%<br>ACx4 → 30,2%<br>Otros → 5,6%<br><br>Hormonoterapia en T3:<br>G. Pacientes (72%) y G.<br>Control (100%)<br>G.P G.C<br>Tamoxifeno → 34%<br>60%<br>Arimidex → 26% 28%<br>Letrozol → 4% 0%<br>Mixto → 8% 12% | T1: Pre-QMT.<br>T2: 1 mes postQMT.<br>T3: 1 año desde T2.<br>Grupo B es evaluado a<br>intervalos similares.<br><br>• Función cognitiva.<br>• Ansiedad y<br>depresión.<br>• Fatiga  | <u>Declive cognitivo total</u><br>si puntuación T2<br>es ≥ 2 SD bajo su<br>puntuación predicha<br>en ≥ 2 de los tests<br>cognitivos.<br><br><u>Mejoría cognitiva total</u><br>si hay un cambio<br>≥ 2 SD sobre la media<br>en ≥ 2 tests cognitivos. | • Perjuicio QMT es transitorio,<br>mejorando conforme transcurre<br>el tiempo.<br>• En T3 no diferencias entre<br>grupos en frecuencia de declive<br>cognitivo o mejoría.<br>• El Tamoxifeno tiene un<br>perjuicio adicional sobre la QMT.<br>En grupo A, quienes toman<br>también hormonoterapia rinden<br>más bajo en memoria verbal y<br>velocidad de procesamiento.  | • Número de sujetos<br>que se pierden en los<br>T2 y T3.<br>• Efecto Tamoxifeno<br>puede hacer que se<br>infravaloren cambios<br>en Grupo A a través del<br>tiempo. |

CM: Cáncer de mama; CIR: Cirugía; RDT: Radioterapia; QMT: Quimioterapia; G: Grupo; T: Tiempo de evaluación; HSCS: *High Sensitivity Cognitive Screen*;  
RCI: *Reliable Change Index*; AC: Doxorubicina, Ciclofosfamida, Taxano/Paclitaxel; ACT-H: Doxorubicina, Ciclofosfamida, Ciclofosfamida,  
Taxano/Paclitaxel, Trastuzumab; CMF: Ciclofosfamida, Metotrexate, Fluorouracilo; CTC: Ciclofosfamida, Thiotepa, Carboplatino; EC: Ciclofosfamida,  
Epirubicina; FAC: Fluorouracilo, Doxorubicina, Ciclofosfamida; FEC: Fluorouracilo, Epirubicina, Ciclofosfamida

piensa que estas variables, junto con la quimioterapia, pueden estar involucradas en los cambios cognitivos observados.

### *Cambios cognitivos tras la quimioterapia*

Los estudios transversales muestran niveles elevados de deterioro cognitivo en las pacientes que reciben quimioterapia adyuvante, al comparar su rendimiento en los tests con los datos normativos y/o con pacientes que no precisan quimioterapia o personas sanas. Esto apoya la hipótesis de que el tratamiento sistémico adyuvante con quimioterapia produce déficits cognitivos en una proporción importante de mujeres<sup>(6,8,10)</sup>. Los porcentajes de deterioro oscilan en un rango entre un 16% y un 75%.

En cambio, los resultados obtenidos en los estudios longitudinales conducen a cuestionar dicha hipótesis, debido a que en ellos se observa que los cambios cognitivos mostrados por el grupo de mujeres que recibe quimioterapia no difiere de los cambios obtenidos por otras mujeres con cáncer que no realizan quimioterapia o mujeres sanas<sup>(16-18,69)</sup>.

Un estudio longitudinal recientemente publicado<sup>(18)</sup> compara el funcionamiento cognitivo de un grupo de mujeres con cáncer de mama que reciben quimioterapia a dosis estándar, con un grupo de pacientes cardíacos y un grupo de pacientes sanos transcurridos unos 6 meses desde la primera evaluación. Los resultados no muestran diferencias a nivel cognitivo entre los tres grupos de pacientes en los dos tiempos de evaluación. A su vez, al realizar una aproximación individual, mediante la aplicación del *reliable change index* (RCI), se observan porcentajes similares de pacientes que sufren un declive o una mejoría de su rendimiento respecto a la línea base en los tres gru-

pos. De este modo, estos resultados no permiten apoyar la hipótesis de que la quimioterapia a dosis estándar tiene un efecto negativo sobre el funcionamiento cognitivo. Los autores sugieren que los cambios cognitivos observados tras la quimioterapia pueden ser una variación normal del rendimiento cognitivo a través del tiempo.

Otros trabajos previos<sup>(16,17,19)</sup> también estudian los cambios cognitivos a nivel individual a través del RCI, obteniendo resultados similares a los de Mehlsen et al<sup>(18)</sup>. Se observa la presencia de declive en algunas mujeres, mientras que otras muestran una estabilidad o mejoría. Sin embargo, estos cambios cognitivos también se pueden observar en mujeres con cáncer de mama que no han precisado quimioterapia o en mujeres sanas y en algunos casos no se observan diferencias significativas entre grupos<sup>(17)</sup>. Por lo tanto, los estudios longitudinales no muestran un patrón consistente de declive, estabilidad o mejoría a través del tiempo y no siempre observan diferencias significativas entre grupos.

### *Características del deterioro cognitivo*

Los estudios sugieren que el deterioro cognitivo asociado a la quimioterapia no es un fenómeno global, sino específico de ciertos dominios cognitivos. Aunque no hay un total acuerdo entre estudios, parece que los dominios más frecuentemente deteriorados son: la capacidad de atención<sup>(6,8,10,20)</sup>, la memoria verbal<sup>(11,13,14)</sup>, la memoria de trabajo<sup>(13,14,21)</sup>, la velocidad de procesamiento<sup>(6,8,12)</sup> y la función motora<sup>(6,8,9,11,22)</sup>. En cambio, la función ejecutiva parece estar preservada<sup>(6,71)</sup>. Además, el deterioro observado en estos dominios es de carácter sutil, es decir, no podemos hablar de un deterioro severo e incapacitante<sup>(21)</sup>. En diversos estudios se observa que a pesar de que

las mujeres que realizan quimioterapia obtienen puntuaciones inferiores que las mujeres del grupo control, éstas se encuentran dentro de los límites normales<sup>(11,21)</sup>. A pesar de ello, un grupo reducido de mujeres obtienen puntuaciones que cumplen criterios de deterioro lo que sugiere que el impacto negativo de la quimioterapia es sutil.

Si además de quimioterapia, la persona precisa un tratamiento adicional de hormonoterapia, entonces el perjuicio sobre el rendimiento cognitivo parece ser mayor, aunque tampoco hay un total acuerdo entre estudios. Por ejemplo, Castellon et al<sup>(23)</sup> y Bender et al<sup>(14)</sup> observan un mayor perjuicio cognitivo en las mujeres que precisan tratamiento combinado que en las mujeres que precisan tratamiento exclusivo con quimioterapia, sobre todo a nivel de la memoria. Sin embargo, en otros estudios<sup>(24,25)</sup> no se observan diferencias significativas entre las mujeres que reciben tratamiento combinado o sólo quimioterapia.

A su vez, parece que la hormonoterapia tiene un efecto específico sobre ciertos dominios. En el estudio de Collins et al<sup>(26)</sup> se observa que el subgrupo de mujeres que recibe hormonoterapia tras la quimioterapia tiene un rendimiento inferior en velocidad de procesamiento y memoria verbal que las pacientes sometidas sólo a quimioterapia. Como se expondrá más adelante los estudios concluyen que la hormonoterapia tiene un efecto perjudicial sobre el funcionamiento cognitivo, afectando concretamente a la velocidad de procesamiento y la memoria verbal mientras que el resto de dominios permanecen intactos<sup>(27,28)</sup>.

#### *Evolución/ curso del deterioro cognitivo*

No hay acuerdo respecto a la estabilidad o transitoriedad del deterioro

cognitivo. Los estudios transversales establecen que el deterioro cognitivo es permanente, persistiendo cinco<sup>(23)</sup> e incluso diez años después<sup>(11)</sup>. En cambio, los longitudinales establecen que el deterioro es transitorio y reversible a través del tiempo, aún cuando ciertos déficits perduran a largo plazo<sup>(12,24-26)</sup>. Por ejemplo, Schagen et al<sup>(24)</sup> observan que transcurridos 4 años desde la quimioterapia persiste deterioro cognitivo en un porcentaje de mujeres pero que este porcentaje es inferior al obtenido transcurridos 2 años desde la quimioterapia. Del mismo modo, Collins et al<sup>(26)</sup> quisieron estudiar como evolucionaban los déficit cognitivos observados inmediatamente tras la quimioterapia. Compararon dos grupos (quimioterapia versus hormonoterapia) en 3 momentos temporales distintos (T1: línea base; T2: 5-6 meses; T2: 12 meses desde T2). Los resultados mostraron que en el T2, el grupo de quimioterapia presentó más declive que el grupo control (34% versus 13%) mientras que en T3 no se observan diferencias entre grupos. Estos investigadores concluyen que inmediatamente tras el tratamiento hay un impacto negativo de la quimioterapia de carácter sutil, pero que transcurrido un año desde el tratamiento se resuelve.

#### *Diferencias en deterioro cognitivo según régimen de quimioterapia, dosis o duración*

Las mujeres evaluadas reciben diferentes regímenes de quimioterapia incluso dentro de un mismo estudio. Muchas muestras no tienen el suficiente poder estadístico para establecer diferencias en función de los citostáticos empleados o su dosis.

Algunas investigaciones han comparado el efecto de diferentes regímenes de quimioterapia sobre el funcio-

namiento cognitivo. Brezden et al<sup>(9)</sup> no encontraron diferencias entre el tratamiento con Ciclofosfamida, Metrotexate y Fluorouracilo (CMF) y el tratamiento con Fluorouracilo, Epirrubicina y Ciclofosfamida (FEC). Tchen et al<sup>(10)</sup> tampoco encontraron relación entre el régimen de quimioterapia con Fluorouracilo, Adriamicina y Ciclofosfamida (FAC), FEC y CMF u otros y el número de ciclos de quimioterapia y el funcionamiento cognitivo.

También se ha estudiado si el efecto de la quimioterapia sobre el funcionamiento cognitivo depende de la dosis de administración de la quimioterapia. Hasta hace unos años se consideraba que la quimioterapia administrada a dosis altas o durante períodos prolongados de tiempo producía un deterioro cognitivo más acusado que a dosis bajas o durante cortos períodos de tiempo. Sin embargo, en la actualidad, los resultados de los diferentes trabajos son contradictorios. En el estudio de van Dam et al.<sup>(8)</sup> se concluye que altas dosis de quimioterapia conllevan un mayor riesgo de deterioro cognitivo transcurridos 2 años desde el tratamiento. En un estudio más reciente<sup>(17)</sup> se llega a la misma conclusión tras un año desde el tratamiento. Sin embargo, los resultados de un tercer estudio muestran un deterioro cognitivo superior en el grupo de mujeres sometidas a quimioterapia a dosis estándar que en el grupo de quimioterapia a altas dosis transcurridos cinco años desde la finalización del tratamiento<sup>(20)</sup>. De este modo parece que el deterioro cognitivo puede estar más asociado a un citostático específico que no a la quimioterapia en sí misma o a su dosis.

Wieneke y Dienst<sup>(6)</sup> consideran que la única variable del tratamiento con quimioterapia que se relaciona de forma significativa con el deterioro cog-

nitivo es la duración del tratamiento y no encuentran relación en función del régimen de quimioterapia recibido (CMF vs FAC) ni en función del tiempo transcurrido desde la finalización del tratamiento.

#### *Relación entre funcionamiento cognitivo objetivo y variables psicológicas*

En los trabajos revisados se observa una falta de concordancia entre los resultados de las medidas objetivas de las funciones cognitivas (batería de tests neuropsicológicos) y las medidas subjetivas (cuestionarios de autoinforme) referentes a la percepción subjetiva de deterioro cognitivo, la presencia de malestar emocional (síntomatología ansiosa y depresiva), la fatiga y la calidad de vida. Las quejas cognitivas de las pacientes no se evidencian en el rendimiento cognitivo de los tests<sup>(7,8,23,69-71)</sup>. En cambio, se observa que las medidas psicológicas (percepción subjetiva, malestar emocional, calidad de vida y fatiga) mantienen correlación entre ellas. De forma, que aquellas mujeres que presentan niveles elevados de malestar emocional, verbalizan más quejas cognitivas, tienen una calidad de vida más pobre e informan de mayores niveles de fatiga<sup>(7,8,11,19,23,24,70)</sup>.

#### *Diversidad de criterios y heterogeneidad de pruebas neuropsicológicas*

Los criterios y definiciones utilizados para establecer la presencia de deterioro cognitivo son muy diversos entre estudios, esto puede repercutir en los porcentajes de deterioro cognitivo observados. En algunos estudios ni siquiera se establece una definición de deterioro cognitivo o criterios para determinar su presencia, y solo se realiza una comparación entre grupos o con su línea base<sup>(23,29)</sup>. En aquellos trabajos que

si que parten de una definición y criterios de deterioro, vemos que no hay una uniformidad. Por ejemplo, mientras que unos autores consideran que hay deterioro cognitivo global cuando el paciente obtiene una puntuación igual o inferior a dos desviaciones estándar respecto de la media en tres o más tests neuropsicológicos<sup>(7,8,17)</sup>, otros autores consideran que una puntuación inferior a 1,5 desviaciones estándar respecto de la media en más de un test es suficiente para establecer su presencia<sup>(12)</sup>. Sin embargo, otros autores establecen otra definición diferente. No se observa un acuerdo ni en cuanto al punto de corte ni en cuanto al número de tests requeridos con deterioro.

Algunos autores matizan más y tratan de establecer diferencias entre deterioro leve, moderado o severo<sup>(6,9,10)</sup>.

Del mismo modo, las pruebas neuropsicológicas utilizadas para evaluar el funcionamiento cognitivo en general y sus diversos dominios específicos, tal y como puede verse en la Tabla 2, son muy heterogéneas. Cada test puede variar en sensibilidad a la hora de detectar la presencia de deterioro cognitivo sutil. Algunos tests pueden carecer de dicha sensibilidad por haber sido desarrollados para investigar déficits cognitivos de mayor envergadura.

### **Estudios sobre el deterioro cognitivo asociado a la hormonoterapia**

El número de estudios publicados respecto al efecto de la hormonoterapia sobre el funcionamiento cognitivo en cáncer de mama es muy reducido, si lo comparamos con el número de estudios publicados sobre el efecto de la quimioterapia. Estos estudios son relativamente recientes y la mayoría de ellos se ciñen al tratamiento con antiestrógenos (Tamoxifeno). En los últimos

años han surgido nuevos tratamientos hormonales que presentan mecanismos de actuación diferentes, sin embargo se dispone de muy pocos estudios que permitan comparar los efectos de dichos tratamientos (antiestrógenos versus inhibidores de la aromatasas) sobre el rendimiento cognitivo. Estos trabajos se muestran en la Tabla 3. Esta tabla sigue el mismo formato que la Tabla 1.

Al igual que sucedía con los estudios recogidos en la Tabla 1, en algunos trabajos un subgrupo reducido de las mujeres evaluadas<sup>(30)</sup> o todas ellas<sup>(31)</sup> han precisado quimioterapia antes de comenzar el tratamiento hormonal. Esto dificulta la extracción de conclusiones, al no poder atribuir los resultados obtenidos exclusivamente al tratamiento hormonal.

En esta tabla se recogen únicamente cinco estudios<sup>(27,28,30-32)</sup>, puesto que las restantes investigaciones relacionadas con el tema<sup>(33,34)</sup> se centran en el uso de pruebas de neuroimagen para determinar sus mecanismos de actuación sobre el cerebro, partiendo de la hipótesis de que estos tratamientos tienen un efecto similar sobre el cerebro al de los estrógenos.

### *Diseño del estudio*

Estos cinco estudios, incluidos en la tabla, tienen un diseño trasversal, hasta la fecha no existe ningún estudio longitudinal publicado. Otra característica importante relativa al diseño es que las pacientes dentro de cada estudio pueden llevar tomando el tratamiento hormonal durante un tiempo muy variable. Por ejemplo, en el estudio de Paganini-Hill y Clark<sup>(30)</sup> la evaluación se realiza entre un año y nueve años tras el diagnóstico, de modo que la muestra se compone de mujeres que están recibiendo hormonoterapia en el momento de la evaluación y de mujeres que ya han finalizado el tratamiento con hor-

Tabla 2. Heterogeneidad Tests Neurocognitivos.

| <u>Tests neurocognitivos</u>                 |   |
|--|---|
| <u>Dominio Cognitivo</u>                     |   |
| Funcionamiento cognitivo general             | MMSE  |
| Inteligencia Premórbida                      | WAIS-R; NART-R; Dutch Adult Reading Test Checklist.   |
| Atención / concentración                     | Digit Span (WAIS-R/WAIS-III); Digit Symbol (WAIS-R); Arithmetic (WAIS-R); Letter-Number Sequencing (WAIS-III); Mental Control of Weschler Memory Scale (WMS-III); HRNB TMT- Part A; D2 Test; CPT; distractibility subtests; HSCS attention/ concentration subtest; PASAT; Stroop Test (Interference Trial). |
| Función ejecutiva                            | HRNB TMT- Part A and B; HRNB Categories subtest; Similarities Subtest (WAIS-R); HSCS self-regulation and planning subtest; Stroop test; Category Booklet Test; MAE COWA subtest.  |
| Memoria verbal                               | CVLT; RAVLT; WMS logical memory subtest; HSCS memory subtest; HVLT-Trials 1-3; HVLT- Recognition Discriminability subtest; 4WSTM; Buschke verbal selective reminding test (VSRT); long-term storage and delayed recall.   |
| Memoria visual                               | WMS visual reproduction subtest; RCFT recall; Buschke nonverbal selective reminding test (NVSRT); long-term storage and delayed recall.   |
| Lenguaje/ Fluencia verbal                    | Dutch Aphasia Society Test word fluency subtest; Boston Naming Test; MAE COWA subtest; WAIS vocabulary subtest; WRAT-3 Reading subtest; HSCS language subtest;  |
| Velocidad de procesamiento de la información | HRNB TMT- Part A and B; PASAT; Fepsy Visual reaction; Fepsy binary choice and visual searching subtests; WAIS digit symbol subtest; HRNB TMT- Part A; WMS-II letter cancellation task.  |
| Capacidad visoespacial                       | WAIS block design subtest; HSCS spatial subtest; RBANS visual-construction subtest; ROCFT copy; Judgment of Line Orientation.   |
| Función motora                               | HRNB finger tapping subtest and thumb-finger sequencing; HSCS visual-motor subtest; Grooved pegboard; Fepsy finger tapping test; HRNB TMT- Part A y B; Finger Oscillation Test  |

MMSE: Mini-Mental Status Exam; WAIS-R/ III: Wechsler Adult Intelligence Scale – Revisado o 3ª edición; NART-R: Nacional Adult Reading Test- Revised; WMS-III: Wechsler Memory Scale- 3ª edición; HRNB: Halstead-Reitan Neuropsychological Test Battery; TMT: Trail Making Test; CPT:Conner's Continous Performance Test; PASAT: Paced Auditory Serial Addition Test; HSCS: High Sensitivity Cognitive Screen; MAE: Multilingual Aphasia Examination; COWAT: Controlled Oral Word Association Test; CVLT: California Verbal Learning Test; RAVLT: Rey Audioty-verbal learning test; HVLT: Hopkins Verbal Learning Test; 4WSTM: Four Word Short Term Memory Test; VSRT: Verbal Selective Reminding Test; NVSRT: Nonverbal Selective Reminding Test; WRAT-3: Wide Range Achievement Test, Revised; RBANS: Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status; ROCFT: Rey-Osterreith Complex Figure Test.



Tabla 3. Estudios sobre el efecto de la hormonoterapia sobre el funcionamiento cognitivo.

| Autores y año<br>Diseño estudio                             | Descripción muestra   | Tratamiento oncológico<br>sistémico  | Tiempos de evaluación y<br>variables evaluadas   | Definición deterioro<br>cognitivo              | Resultados  | Limitaciones  |
|---|---|--|--|--|---|---|
| Paganini-Hill & Clark (2000) <sup>(30)</sup><br>Transversal | N= 1.163 mujeres con CM postmenopáusicas.<br><br>G. Pacientes (n = 710):<br>hormonoterapia.<br>Edad Media: 69.<br>n = 231 → < 4 años<br>n = 203 → ≥ 4 años<br>y < 6 años.<br>n = 130 → ≥ 6 años.<br>n = 146 → duración desconocida<br><br>n = 428 → uso pasado.<br>n = 241 → uso actual.<br>n = 41 → se desconoce.<br><br>G. Control (n=453):<br>no han precisado Tamoxifeno.<br>Edad Media: 69 | Hormonoterapia:<br>G. Pacientes → Tamoxifeno (100%)<br><br>Quimioterapia:<br>G. Pacientes → 20%<br>G. Control → 17%  | Transcurridos entre 1 y 9 años desde el diagnóstico.<br><br>• Funcionamiento cognitivo.<br>• Depresión.  | Ausencia de definición de deterioro cognitivo. | • Efecto perjudicial del Tamoxifeno sobre la cognición es temporal (mientras dura el tratamiento).<br>• No diferencias significativas en el rendimiento cognitivo entre grupos.<br>• G. Pacientes, sobre todo en actual tratamiento con Tamoxifeno, más quejas de memoria que G. Control.<br>• En escritura narrativa, las mujeres en tratamiento actual con Tamoxifeno obtienen una puntuación media significativamente más baja que G. Control.<br>• No diferencias en depresión entre pacientes con actual uso de Tamoxifeno y no. | • Tratamiento es determinado por factores médicos.<br>• Incapacidad para clasificar a un 20% de mujeres que toman Tamoxifeno en cuanto a su duración.<br>• Reducida batería de pruebas neurocognitivas.<br>Ausencia de un test específico de memoria verbal. Este dominio es relacionado con nivel de estrógenos.<br>• Autoadministración de los cuestionarios en casa.<br>• Un porcentaje reducido de mujeres ha recibido previamente QMT. |
| Shilling et al. (2003) <sup>(27)</sup><br>Transversal       | Grupo pacientes (n=94): mujeres con CM que reciben hormonoterapia.<br>Edad Media: 63,1<br><br>Grupo control (n=35): mujeres sanas.<br>Edad Media: 60,9  | Todas las mujeres han sido operadas y el 67% han hecho RDT.<br><br>Ninguna ha precisado QMT.<br><br>Hormonoterapia:<br>- Anastrozol.<br>- Tamoxifeno.<br>- Combinado.<br>(no se especifican porcentajes) | Tiempos variables realizando hormonoterapia.<br><br>• Funcionamiento cognitivo (persona responde tests en casa)<br>• Percepción de funcionamiento cognitivo.<br>• Morbilidad psicológica | Se establecen comparaciones con grupo control. | • Efecto negativo de la hormonoterapia sobre memoria verbal y velocidad de procesamiento. G. Pacientes rinde peor en estos dominios.<br>• No diferencias entre grupos en memoria de trabajo, atención y memoria visual.<br>• Rendimiento cognitivo no correlaciona con malestar emocional ni tiempo de tratamiento.   | • No permite estudiar diferencias entre tipos de hormonoterapia.<br>• Vaciamiento ganglionar puede influir en velocidad de procesamiento y destreza manual.<br>• Autoadministración de los cuestionarios en casa.   |



| Autores y año<br>Diseño estudio                             | Descripción muestra   | Tratamiento oncológico sistémico  | Tiempos de evaluación y variables evaluadas   | Definición deterioro cognitivo                             | Resultados   | Limitaciones  |
|---|---|---|---|--|--|---|
| Jenkins <i>et al.</i> (2004) <sup>(28)</sup><br>Transversal | G. Pacientes (n=94): mujeres con CM tratadas con hormonoterapia. Edad Media: 63,1.<br><br>G. Control (n=35): mujeres sanas postmenopáusicas. Edad Media: 60,9   | Hormonoterapia: 100%<br>- Anastrozol<br>- Tamoxifeno.<br>- Combinado.<br><br>Quimioterapia: 0%<br><br>Radioterapia: 67% | Tiempo medio: 36 meses después de iniciar hormonoterapia (12-69 meses).<br><br>• Funcionamiento cognitivo.<br>• Percepción subjetiva de deterioro cognitivo.<br>• Malestar emocional.<br>• Depresión. | Se establecen comparaciones con grupo control.             | • Afectación negativa y específica de la hormonoterapia. G. Pacientes muestra deterioro en memoria verbal (recuerdo inmediato verbal) y velocidad de procesamiento.<br>• Medidas psicológicas correlacionan con funcionamiento cognitivo subjetivo.<br>• Deterioro cognitivo objetivo no correlaciona con depresión, malestar y quejas cognitivas. | • Tamaño reducido de la muestra. Una falta de poder estadístico puede hacer que no se observen diferencias a nivel de otros dominios cognitivos, así como en función tipo hormonoterapia.<br>• Déficit pueden deberse a tratamiento y factores médicos, puesto que G. Control son mujeres sanas.<br>• Deterioro en velocidad de procesamiento puede estar sesgado por el vaciamiento ganglionar de algunas mujeres. |
| Bender <i>et al.</i> (2007) <sup>(33)</sup><br>Transversal  | G. Pacientes (N=31): mujeres postmenopáusicas con CM en un estadio temprano que toman:<br>Grupo A:<br>Tamoxifeno.<br>Edad media: 48,2<br>Tiempo Medio: 23,8 meses.<br>Grupo B:<br>Anastrozol.<br>Edad Media: 57,4<br>Tiempo Medio: 14,3 meses<br><br>No hay diferencias entre grupos en la proporción de mujeres que han recibido QMT con anterioridad. | Hormonoterapia:<br>Tamoxifeno → 52%<br>Anastrozol → 48%   | • Funcionamiento cognitivo.<br>• Ansiedad y depresión.<br>• Fatiga  | Tiempo de evaluación: al menos 3 meses con hormonoterapia. | • Grupo Anastrozol → memoria y aprendizaje (verbal y visual) más pobre.<br>• No diferencias entre grupos en las variables psicológicas.  | • Diseño transversal.<br>• Reducido tamaño muestral.<br>• Efecto de la edad → Grupo B tiene mayor edad.<br>• El corto tiempo de exposición al Anastrozol (14,3 meses) puede impedir detectar deterioro en otros dominios.   |

| Autores y año<br>Diseño estudio                       | Descripción muestra  | Tratamiento oncológico sistémico   | Tiempos de evaluación y variables evaluadas  | Definición deterioro cognitivo   | Resultados  | Limitaciones   |
|---|--|--|--|--|---|--|
| Schilder et al. (2009) <sup>(31)</sup><br>Transversal | G. Pacientes (n=80): mujeres con CM postmenopáusicas que tras QMT reciben hormonoterapia.<br><br>G. Tamoxifeno (n=30)<br>Edad Media: 57,9<br>Tiempo medio postQMT: 1,9 años<br><br>G. Exemestano (n=50).<br>Edad Media: 58,5<br><br>G. Control (n=48): mujeres sanas.<br>Edad Media: 60,2<br>Tiempo medio postQMT: 2,4 años. | Quimioterapia: (100%)<br>Esquema AC.<br><br>Hormonoterapia:<br>- Tamoxifeno.<br>- Exemestano.<br><br>Al menos 6 meses de tratamiento con hormonoterapia. | Tiempo medio de evaluación: 2 años postQMT.<br><br>• Funcionamiento cognitivo.<br>• Percepción subjetiva de deterioro cognitivo<br>• Calidad de vida.<br>• Ansiedad, y depresión.<br>• Fatiga<br>• Síntomas endocrinos | Deterioro en 1 test: $\geq 2$ SD bajo media grupo control en 1 test.<br><br>Deterioro cognitivo global: $\geq 3$ tests | • Quejas de memoria:<br>G. Tamoxifeno $\rightarrow$ 28%<br>G. Exemestano $\rightarrow$ 24%.<br>G. Control $\rightarrow$ 6%.<br><br>• Dominios deteriorados respecto G. Control: fluencia verbal y velocidad procesamiento de la información.<br>• No diferencias significativas entre G. Pacientes.<br>• Tamoxifeno $\rightarrow$ tendencia a un peor funcionamiento verbal.<br>• Exemestano $\rightarrow$ tendencia a una velocidad motora manual más lenta.<br>• Variables psicológicas están relacionadas pero no con funcionamiento cognitivo objetivo. | • Diseño transversal.<br>• Tamaño muestral reducido y no balanceado.<br>• Tiempo desde la finalización de la QMT es distinto entre ambos grupos.<br>• Ausencia de un grupo sometido a QMT y que no realice hormonoterapia.<br>• Distinción entre efectos QMT y efectos hormonoterapia. |

monoterapia. En el estudio de Jenkins et al<sup>(28)</sup>, las pacientes llevan tomando hormonoterapia una media de 36 meses, pero oscilan entre 12 y 69.

### *Efecto perjudicial o protector de la hormonoterapia*

Si se consideran los resultados de todos los estudios, incluidos los de neuroimagen, no se pueden extraer conclusiones definitivas ya que los resultados resultan contradictorios. Por un lado, parece que mayoritariamente se apoya la presencia de cierto grado de deterioro cognitivo como consecuencia de cambios en el metabolismo y funcionamiento cerebral<sup>(28,30,34)</sup>, pero sin embargo en otros trabajos<sup>(33)</sup> se defiende la acción neuroprotectora del tamoxifeno sobre el cerebro, sugiriendo que el tratamiento hormonal ejerce un efecto similar al de los estrógenos.

### *Características del deterioro cognitivo y evolución del mismo*

La hormonoterapia parece no afectar al funcionamiento cognitivo en general sino sólo a dominios específicos, como son la memoria verbal inmediata y la velocidad de procesamiento<sup>(27,28)</sup> o la memoria semántica<sup>(34)</sup>.

Respecto al carácter permanente o transitorio de este deterioro cognitivo disponemos de poca información. Se necesita de futuros estudios longitudinales para poder aclarar su evolución. En el estudio de Paganini-Hill et al<sup>(30)</sup> se observa que las mujeres que están tomando Tamoxifeno en el momento de la evaluación son mucho más proclives a padecer deterioro cognitivo que las mujeres que ya han dejado de tomarlo o las mujeres que nunca lo han tomado. De este modo, estos autores concluyen que durante la exposición al Tamoxife-

no puede haber una afectación de la función cognitiva que es reversible tras finalizar el tratamiento. Sin embargo, estos resultados deben interpretarse con precaución, dado que la decisión de un tratamiento con Tamoxifeno está basada en diversos factores médicos, como es el caso de los receptores hormonales positivos, que podrían también estar afectando, en cierta medida, sobre el funcionamiento cognitivo. En el caso particular de este trabajo, el 24% de las mujeres que recibía Tamoxifeno, a diferencia de un 17% en el otro grupo, había recibido quimioterapia, por tanto, los resultados pueden ser atribuidos a la interacción de ambos tratamientos. Como se decía en el anterior apartado, la quimioterapia puede inducir un deterioro cognitivo leve que permanece un tiempo después de finalizado este tratamiento; y es en las mujeres que están recibiendo Tamoxifeno tras la quimioterapia, en las que puede haber una mayor interacción entre los tratamientos recibidos, por haber transcurrido un menor tiempo desde la quimioterapia.

### *Efecto de diferentes modalidades de hormonoterapia*

Los estudios de Shilling et al<sup>(27)</sup> y Jenkins et al<sup>(28)</sup> incluyen pacientes que realizan diversas modalidades de hormonoterapia pero por razones metodológicas sus resultados no permiten establecer diferencias entre las distintas modalidades en relación a su efecto sobre la cognición. Sin embargo, recientemente se han publicado dos estudios<sup>(31,32)</sup> en los que se intenta comparar el efecto de dos modalidades de tratamiento hormonal distintos (antiestrógenos vs inhibidores de la aromataza) sobre el funcionamiento cognitivo, y se observa un patrón de afectación diferente.

Bender et al<sup>(32)</sup> evaluaron a un grupo de mujeres con cáncer de mama que tomaban un antiestrógeno (Tamoxifeno) o un inhibidor de la aromatasas (Anastrozol) durante un tiempo mínimo de 3 meses. Sus resultados mostraban que las mujeres que recibían Anastrozol tenían un rendimiento más pobre en memoria y aprendizaje (verbal y visual) que el grupo que recibía Tamoxifeno. Una proporción de estas mujeres había recibido previamente quimioterapia, pero no había diferencias significativas entre las dos modalidades de hormonoterapia.

Del mismo modo, Schilder et al<sup>(31)</sup> evaluaron a un grupo de mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama tras una media de dos años desde la finalización de la quimioterapia (régimen AC) y que estaban tomando un antiestrógeno (Tamoxifeno) o un inhibidor de la aromatasas (Exemestano). Este grupo era comparado con un grupo de mujeres sanas. Los resultados indicaban que el grupo de pacientes tenía un rendimiento significativamente peor en fluencia verbal y velocidad de procesamiento de la información que el grupo control. A su vez, las diferencias entre grupo Tamoxifeno y grupo Exemestano no eran significativas, pero se observaba que el grupo de Tamoxifeno mostraba un peor funcionamiento verbal mientras que grupo Exemestano tenía un mayor enlentecimiento en velocidad motora manual.

## DISCUSIÓN

Tras revisar los estudios disponibles sobre el deterioro cognitivo inducido por los tratamientos oncológicos sistémicos, podemos concluir que sólo un porcentaje de mujeres con cáncer de mama sometidas a tratamiento con quimioterapia va a presentar deterioro cognitivo, siendo este deterioro específico

de determinados dominios (atención, memoria visual, velocidad de procesamiento y función motora) y de carácter sutil. A su vez, las mujeres que reciben un tratamiento adicional con hormonoterapia parecen tener un mayor riesgo de deterioro, sobre todo a nivel de la memoria verbal y velocidad de procesamiento, aún cuando no hay un total acuerdo entre los estudios respecto al papel perjudicial o neuroprotector de la hormonoterapia.

Según los estudios longitudinales, este deterioro cognitivo observado tras la quimioterapia es más intenso durante e inmediatamente tras su finalización. Conforme transcurre el tiempo se observa una mejoría en el rendimiento cognitivo<sup>(26)</sup> pero aún con ello, persiste cierto deterioro incluso transcurridos 5 años<sup>(20)</sup>. Respecto a la evolución de los efectos de la hormonoterapia no disponemos de datos, aún cuando el estudio de Paganini-Hill y Clark<sup>(30)</sup> sugiere que su efecto perjudicial se resuelve tras finalizar el tratamiento.

En la actualidad, también se baraja la hipótesis de que los cambios cognitivos detectados está provocados por un citostático específico (ej. Metrotexate) o por su dosis de administración, pero todavía no se disponen de datos concluyentes al respecto, ya que los resultados de los estudios son contradictorios.

Por otro lado, los mecanismos subyacentes al deterioro cognitivo observado durante y tras la finalización del tratamiento todavía no están claros. Parece que algunas mujeres, no todas, experimentan dificultades en ciertas tareas mentales, pero desconocemos que es lo que hace que unas mujeres sean más vulnerables al deterioro cognitivo que otras. En los estudios de Cimprich et al<sup>(35)</sup> y Jenkins et al<sup>(16)</sup> se considera que la edad, el nivel educativo y el estadio de menopausia en el momento del diag-

nóstico pueden actuar como factores de riesgo para presentar déficits cognitivos tras los tratamientos.

Sin embargo, llama la atención que en los estudios longitudinales se observa que un porcentaje reducido de mujeres presenta déficits cognitivos antes de iniciar la quimioterapia<sup>(12,22)</sup>. En relación a esto, hay dos estudios que evalúan el funcionamiento cognitivo tras la cirugía y antes de iniciar el tratamiento oncológico. En el estudio de Wefel et al<sup>(36)</sup> se encontró que un 35% de la muestra presentaba deterioro cognitivo pre-tratamiento y en un trabajo más reciente, realizado por Ahles et al<sup>(37)</sup>, el grupo de mujeres con cáncer de mama se dividió en 2 subgrupos (estadio 0 vs estadio I-III) y además se incluyó un grupo control compuesto por mujeres sanas. Tras evaluar el funcionamiento cognitivo pretratamiento oncológico (quimioterapia, radioterapia y/o hormonoterapia) obtuvieron que ambos grupos de pacientes y los controles presentaban un funcionamiento cognitivo dentro de la normalidad. Sin embargo, atendiendo a los criterios de deterioro cognitivo que los autores establecieron, se observó que el subgrupo de mujeres en estadios I-III presentaba deterioro y que este era superior al resto (Estadios I, II y III: 22%; Estadio 0: 0% y Grupo Control: 4%). Estos investigadores concluyeron que los estadio I-III en cáncer de mama suponen un mayor riesgo de deterioro cognitivo pre-tratamiento y que este deterioro es de carácter leve. Los resultados de ambos trabajos muestran que un porcentaje importante de mujeres presentan deterioro cognitivo antes de iniciar el tratamiento. Esto les lleva a concluir que es necesario realizar estudios longitudinales y que incluyan una evaluación pre-tratamiento, si se quiere evaluar de forma adecuada el efecto que los tratamientos oncológicos

ejercen sobre la cognición<sup>(36,37)</sup>, ya que estos datos indican que el deterioro cognitivo observado tras el tratamiento no puede atribuirse exclusivamente a la quimioterapia.

También en algunos de los trabajos revisados se observa, que los cambios cognitivos detectados en el grupo de mujeres sometidas a quimioterapia son similares a los descritos en los restantes pacientes o mujeres sanas, y a veces no se encuentran diferencias significativas<sup>(18)</sup>.

La presencia de deterioro cognitivo antes de la realización de la quimioterapia, así como la ausencia de diferencias significativas entre grupos en relación a los cambios cognitivos observados entre un pre y un post, impide atribuir los déficits cognitivos exclusivamente a la quimioterapia, y se deben considerar otras variables adicionales como la edad, la anestesia, el impacto emocional del diagnóstico y sus implicaciones, el estado de menopausia, la inteligencia y nivel educativo y determinadas variables médicas, entre otras muchas.

De este modo, aún cuando en los últimos años se ha despertado un importante interés por el tema, todavía hoy no podemos establecer conclusiones definitivas sobre el fenómeno "*chemobrain*" o "*chemofog*", puesto que los estudios tienen muchas limitaciones metodológicas, como se ha podido ver en las tablas 1 y 3, y sus resultados a veces son contradictorios. Para un adecuado conocimiento del tema, se requiere de nuevas investigaciones, que traten de superar los problemas metodológicos y limitaciones de los estudios previos y que consideren un mayor número de variables en su evaluación.

Limitaciones metodológicas

1) *Diseño y método de estudio*. La principal limitación de muchos de los trabajos publicados es su diseño transversal<sup>(6-8)</sup>. Mediante una única evalua-

ción del funcionamiento cognitivo es difícil establecer la verdadera magnitud del cambio experimentado en el funcionamiento cognitivo por cada paciente, así como la estabilidad de dicho cambio o su mejoría a través del tiempo. De este modo, los estudios de corte longitudinal y prospectivos son los más adecuados para la evaluación del tema, debiendo incluir una evaluación pre-tratamiento, puesto que su ausencia puede conllevar a una infravaloración o sobrevaloración del deterioro cognitivo. Otra importante limitación relacionada con el diseño es la diversidad entre estudios, tanto transversales como longitudinales, en los tiempos de evaluación, lo que impide realizar comparaciones entre ellos. No es lo mismo evaluar el funcionamiento cognitivo durante el tratamiento, que hacerlo un año ó cinco años después. Del mismo modo, muchas de las muestras tienen un reducido tamaño, lo que conlleva un pobre poder estadístico. Muchos estudios tienen muestras inferiores a 60 pacientes<sup>(6,12,23)</sup>. También la edad media de las mujeres incluidas en los estudios disponibles hasta la fecha es una limitación. La media de edad de las pacientes es de 50 años aproximadamente<sup>(10,12,24)</sup>. Esto hace que la muestra sometida a estudio sea poco representativa de la población oncológica afectada de cáncer de mama, ya que aproximadamente la mitad de las mujeres diagnosticadas de cáncer de mama tienen más de 65 años, así que se necesitan estudios que recojan muestras con un rango más amplio de edad o que analicen el deterioro cognitivo en las mujeres mayores de 65 años. En esta línea se sitúa el trabajo de Hurria et al<sup>(22)</sup> recogido en la Tabla 1 y que analiza como influye la quimioterapia sobre el funcionamiento cognitivo en mujeres con cáncer de mama de una edad superior a los 65 años. Rodin et al<sup>(38)</sup> también están lle-

vando a cabo un estudio similar al de Hurria et al<sup>(22)</sup> pero sus resultados todavía no han sido publicados. Una última limitación relacionada con el diseño es la ausencia de un grupo control adecuado, especialmente en aquellos estudios en los que no se realiza una evaluación pretratamiento. Los distintos trabajos publicados consideran que los grupos control más idóneos son mujeres sanas sin historia oncológica o mujeres con cáncer de mama que sólo precisan tratamiento oncológico local (radioterapia y/o cirugía). A pesar de ello, un grupo control tiene ciertos inconvenientes, ya que las diferencias observadas pueden ser atribuidas no sólo al tratamiento recibido sino a otras cuestiones médicas, psicológicas, etc.

2) *Tratamiento.* La diversidad de regímenes de quimioterapia utilizados tanto dentro de una misma investigación como entre estudios, también su dosis, el número de ciclos o la duración del tratamiento. En algunos estudios no se especifican los regímenes de quimioterapia administrados ni la proporción de pacientes sometidos a cada uno de ellos. Todo ello, dificulta la extracción de resultados y las comparaciones. A diferencia de lo que inicialmente se pensaba, ciertos agentes citostáticos han demostrado capacidad neurotóxica, sobre todo administrados a altas dosis y durante períodos prolongados de tiempo, por lo que es una variable importante a tener en cuenta. De los citostáticos utilizados para el tratamiento del cáncer de mama, el más neurotóxico es el Metroxate (sobre todo administrado por vía intravenosa y a altas dosis), seguido del Fluorouracilo y del Paclitaxel. Partiendo de esto sería esperable que aquellas mujeres sometidas a un régimen de quimioterapia compuesto por algún agente neurotóxico sufran un mayor deterioro cognitivo que el resto. Otra limitación



relacionada con el tratamiento es la dificultad para establecer grupos claramente diferenciados en cuanto a la modalidad de tratamiento oncológico recibido (quimioterapia sólo, tratamiento hormonal sólo o tratamiento combinado). Esto hace que sea difícil atribuir los déficits cognitivos observados exclusivamente a la quimioterapia u hormonoterapia, pudiendo haber un efecto interactivo entre ambos.

#### *Heterogeneidad de los criterios de deterioro cognitivo y de los tests neuropsicológicos*

La falta de acuerdo respecto a la definición de deterioro cognitivo y los criterios utilizados para establecer la presencia o ausencia del mismo es una importante limitación. Cada trabajo revisado establece sus propios criterios para determinar la presencia o ausencia de deterioro cognitivo, basándose en modelos teóricos diferentes. Hay estudios que no establecen criterio alguno. Esta limitación se pone claramente de manifiesto en los estudios de Shilling et al<sup>(39)</sup> y Desai et al<sup>(40)</sup>. Desai et al<sup>(40)</sup> realizaron un estudio con mujeres con cáncer de mama en el que evaluaban su funcionamiento cognitivo antes de comenzar el tratamiento con quimioterapia. Para analizar los resultados obtenidos consideraron tres definiciones diferentes de deterioro cognitivo, y obtuvieron porcentajes diferentes (15,2% y un 26,1%) en función de la definición. Shilling et al<sup>(39)</sup> evaluaron a una muestra de mujeres con cáncer transcurridas 4 semanas desde la finalización del tratamiento, junto con un grupo de mujeres sanas (grupo control) y analizaron los resultados usando 7 métodos distintos. La proporción de deterioro variaba de entre un 12% a un 68,5% en el grupo de quimioterapia.

También la heterogeneidad de las pruebas neurocognitivas utilizadas puede ayudar a explicar la falta de consistencia observada en los resultados. Mientras que algunos muestran cambios significativos en unas funciones cognitivas, otros no. Esto puede ser debido a una falta de sensibilidad de las pruebas utilizadas para evaluar una función concreta. La misma heterogeneidad puede observarse en los cuestionarios de autoinforme utilizados para evaluar las variables psicológicas.

Por último se debería considerar el efecto de la práctica repetida de algunos tests y la falta de sensibilidad de muchos tests para detectar cambios sutiles en la función cognitiva. En algunos estudios el efecto de la práctica repetida no es controlado ni mediante el uso de pruebas paralelas ni mediante técnicas estadísticas como el *Reliable Change Index*.

4) *Variables moderadoras*. Muchos investigadores han evaluado algunas variables moderadoras como son el estado de menopausia, el nivel educativo, la fatiga, la presencia de malestar emocional, etc, pero no todos. Por ejemplo, en el estudio de Tchen et al. <sup>(10)</sup> las variables ansiedad y depresión no fueron consideradas. Del mismo modo, el nivel de fatiga es considerado en un número muy reducido de estudios hasta el año 2004<sup>(10,11,23)</sup>. Concretamente, el estado de menopausia es una variable importante a tener en cuenta. Se sabe que los estrógenos y la terapia hormonal sustitutiva tienen un efecto protector sobre la función cognitiva, concretamente sobre la memoria verbal, mientras que su deficiencia se asocia a mayor riesgo de demencia vascular y enfermedad de Alzheimer <sup>(41)</sup>. Debido a que las mujeres tratadas con quimioterapia sufren mayoritariamente la menopausia, bien sea por causas naturales previas al diagnóstico de cáncer o debido al mismo tratamiento de quimioterapia, el de-



terio observado en la memoria verbal no puede ser atribuido exclusivamente a la quimioterapia, y es necesario tener en cuenta la probable interacción de este tratamiento con el nivel de estrógenos o estado de menopausia sobre el funcionamiento cognitivo. A excepción de la memoria verbal, los restantes dominios cognitivos no parecen encontrarse afectados por el nivel de estrógenos. De este modo, tampoco podemos atribuir el deterioro cognitivo observado exclusivamente a la deficiencia de estrógenos producto de la quimioterapia. Tager y McKinley<sup>(42)</sup> evaluaron el funcionamiento cognitivo de mujeres con cáncer de mama postmenopáusicas antes de comenzar la quimioterapia y encontraron que un 40% presentaban déficits similares a los observados postratamiento. Atendiendo a estos resultados, estos autores sugirieron que las mujeres postmenopáusicas que mostraban déficits cognitivos previos al tratamiento, podían ser más vulnerables a sufrir deterioro tras el mismo. Sin embargo, un estudio más reciente, concluye que las mujeres premenopáusicas en el momento del diagnóstico tienen hasta 2,6 veces más riesgo de deterioro cognitivo tras el tratamiento con quimioterapia respecto a la línea base<sup>(16)</sup>. De modo que, a diferencia de Tager y McKinley<sup>(42)</sup>, concluyeron que las mujeres premenopáusicas en el diagnóstico y que de forma prematura sufren una menopausia artificial inducida por los tratamientos son más vulnerables al deterioro postratamiento que las mujeres postmenopáusicas. De este modo, futuros estudiosos del tema deberían realizar una evaluación del funcionamiento cognitivo antes de iniciar la quimioterapia y considerar la variable estado de menopausia en el momento del diagnóstico.

Del mismo modo, también es importante considerar el nivel educativo de

las mujeres evaluadas. Diversos trabajos<sup>(16,35)</sup> sugieren que el nivel de estudios puede desempeñar un papel protector, es decir, a mayor nivel de estudios menos efecto perjudicial de la quimioterapia sobre el rendimiento cognitivo.

Otra variable a tener en cuenta es el nivel de fatiga. La fatiga es un problema común en los pacientes oncológicos durante el tratamiento, afectando aproximadamente al 70% de los pacientes<sup>(43)</sup>. La fatiga no sólo está presente durante los tratamientos sino que en una proporción importante de pacientes persiste tiempo después de la finalización de los mismos. Como se muestra en diversos estudios transversales<sup>(44-46)</sup>, los pacientes se quejan de fatiga incluso transcurridos 10 años desde la finalización del tratamiento de forma exitosa. Muy pocos examinan como evoluciona la fatiga a través de largos períodos de tiempo<sup>(25,47)</sup>, así como su relación con el funcionamiento neuropsicológico<sup>(7,48)</sup>.

Van Dam et al<sup>(7)</sup> encontraron que los pacientes que muestran un mayor deterioro en los tests neuropsicológicos informan también de mayor fatiga. Sin embargo, Servaes et al<sup>(48)</sup> únicamente encontraron que la fatiga correlacionaba significativamente con el funcionamiento neuropsicológico diario evaluado a través de pruebas de autoinforme.

A su vez, en pacientes oncológicos en tratamiento activo contra el cáncer es muy común el padecimiento de anemia como consecuencia de los cambios en la producción de eritropoyetina debidos al cáncer o a sus tratamientos. En ocasiones, los pacientes que sufren anemia secundaria a un déficit de hierro exhiben déficits cognitivos en atención, velocidad perceptivo-motora, memoria y fluencia verbal<sup>(49)</sup> por lo que sería otra variable a considerar. Estos déficits cognitivos van acompañados de un enlentecimiento de los potenciales auditivos

evocados<sup>(50)</sup>. Tanto los déficit cognitivos como los potenciales auditivos evocados mejoran tras resolver la anemia con eritropoyetina, atribuyéndole cierto efecto protector. Sin embargo, un reciente estudio<sup>(51)</sup> no permite defender el efecto protector de la administración de eritropoyetina contra el desarrollo de un deterioro cognitivo tras el tratamiento con quimioterapia.

Otra variable a tener en cuenta en los estudios es la presencia de malestar emocional. En un principio, se pensaba que la quimioterapia no tenía potencial neurotóxico, por lo que las dificultades cognitivas referidas por los pacientes se atribuían al estrés emocional asociado al diagnóstico y tratamiento del cáncer, dado que estos aspectos generan un fuerte impacto emocional, apareciendo altos niveles de ansiedad y/o depresión en las pacientes. Se sabe que el estado anímico influye en la valoración que el sujeto hace de sus capacidades cognitivas. Los estados de ansiedad y depresión suelen ir acompañados de quejas de falta de concentración, despistes, fallos de memoria, etc. Sin embargo, estos problemas no son observados cuando se realiza una valoración objetiva mediante tests neuropsicológicos. Los estudios referentes al tema muestran que las variables de ansiedad y depresión no mantienen relación significativa con las pruebas neurocognitivas, mientras que sí mantienen una fuerte relación con las medidas subjetivas de deterioro cognitivo. Esto indica que hay pacientes que muestran cierto grado de malestar emocional pero que éste no permite explicar la presencia de deterioro cognitivo. Sólo en un estudio en el que la evaluación se realiza tras la cirugía pero antes de iniciar la quimioterapia<sup>(36)</sup> se observa una correlación significativa entre la presencia de malestar emocional y el funcionamiento cognitivo, de modo que las mu-

jerer con mayores niveles de ansiedad y depresión tienen un peor rendimiento en las pruebas neuropsicológicas. Sin embargo, los resultados no permiten establecer una relación de causalidad. Depresión, ansiedad y disfunción cognitiva parecen mostrar comorbilidad en este estudio.

La percepción subjetiva del funcionamiento cognitivo es otra variable moderadora que conviene evaluar. Los estudios disponibles revelan que el deterioro cognitivo observado a través de pruebas neurocognitivas no mantiene relación con las quejas cognitivas referidas por los pacientes durante la entrevista o a través de instrumentos de autoinforme, tampoco con el estado emocional ni con la fatiga<sup>(11,23,28,48,52)</sup>. En cambio, se observa una relación significativa entre las quejas cognitivas de los pacientes y estas últimas variables. Este patrón, que se repite en los diversos estudios, ya se ha observado en otros pacientes no oncológicos<sup>(53-55)</sup>.

En un estudio relativamente reciente realizado con mujeres que se encuentran en tratamiento con quimioterapia en el momento de la evaluación<sup>(56)</sup> se compara el funcionamiento cognitivo objetivo con los problemas cognitivos revelados por las pacientes a través de una entrevista semiestructurada. En los resultados se observa que estas mujeres presentaban menos problemas en la evaluación objetiva que los informados durante la entrevista, existiendo correlación entre ambas medidas sólo en el dominio de memoria. De este estudio se concluye que los tests neuropsicológicos pueden fracasar a la hora de detectar déficits cognitivos sutiles.

Entre las posibles explicaciones a esta falta de concordancia entre los resultados obtenidos a través de pruebas objetivas y los obtenidos mediante pruebas de autoinforme está la falta de

validez ecológica de los tests neuropsicológicos<sup>(57)</sup>. A su vez, la mayoría de los instrumentos neurocognitivos utilizados son diseñados mayoritariamente para evaluar deterioro cognitivo acusado, y no son adecuados para detectar déficits cognitivos sutiles. Es decir, otra posible explicación sería la falta de sensibilidad de las pruebas para detectar pequeños cambios cognitivos. Una última explicación de esta falta de concordancia podría deberse a que las medidas subjetivas y las baterías de evaluación neuropsicológica pueden no estar midiendo un mismo constructo.

Por último, tendríamos el papel que puedan jugar otros tratamientos médicos adicionales a los propiamente oncológicos, utilizados para el tratamiento del dolor, las infecciones, los efectos secundarios de los tratamientos oncológicos, así como el papel de algunos factores de riesgo genético. Ciertos polimorfismos de los genes que intervienen en la plasticidad y reparación neuronal, así como otros polimorfismos asociados a una mayor exposición del cerebro a los citostáticos, pueden inducir cambios a nivel cognitivo. Por ejemplo, la Apolipoproteína E (ApoE) o genotipo APOE parece ejercer una importante función en la reparación neuronal y plasticidad después de un daño cerebral<sup>(58)</sup>. Ahles et al<sup>(59)</sup> realizaron un estudio en el que pretendían explorar la relación entre el genotipo APOE y el rendimiento cognitivo en supervivientes de cáncer de mama y de linfoma tratados con quimioterapia a dosis estándar. Sus resultados sugerían que los sujetos con al menos un alelo  $\epsilon 4$  obtenían puntuaciones significativamente más bajas en memoria visual, capacidad visoespacial y funcionamiento psicomotor que los sujetos portadores de un alelo distinto al  $\epsilon 4$  del APOE. De este modo, estos resultados apoyan la hipótesis de que el APOE  $\epsilon 4$  puede ser

un potencial marcador genético para incrementar la vulnerabilidad a padecer un deterioro cognitivo inducido por la quimioterapia.

### **Nuevas líneas de investigación**

En los últimos años se puede observar el surgimiento de nuevas líneas de investigación en las que se incluyen técnicas avanzadas de neuroimagen. Mediante técnicas como la resonancia magnética (RM) y la tomografía por emisión de positrones (PET) se trata de estudiar los mecanismos subyacentes al deterioro cognitivo observado tras los tratamientos, es decir, se pretende definir cambios estructurales, funcionales y/o metabólicos en el cerebro asociados a los tratamientos oncológicos sistémicos. Entender estos cambios sobre el cerebro nos puede aportar importantes conocimientos para la modificación y mejora de los tratamientos, tratando de disminuir el riesgo de deterioro cognitivo. Los estudios publicados en relación a la quimioterapia y la hormonoterapia parecen indicar que las quejas cognitivas referidas por los pacientes se traducen en diversas anomalías en el funcionamiento o estructura cerebral pero los resultados disponibles son todavía confusos y a veces contradictorios<sup>(33,34,60-63)</sup>. A su vez, también se están desarrollando modelos animales<sup>(64,65)</sup> cuyo objetivo es identificar los mecanismos de actuación de los cambios cognitivos inducidos por estos tratamientos.

También es reciente el desarrollo de programas de rehabilitación cognitiva orientados a compensar los déficits cognitivos observados. Hay diversos estudios en los que se evalúa la eficacia de estos programas. Por ejemplo, Ferguson et al<sup>(66)</sup> diseñaron un tratamiento individual cognitivo-conductual, de duración breve, orientado a ayudar a las super-

vivientes con cáncer de mama a compensar los déficits cognitivos inducidos por la quimioterapia adyuvante en su vida diaria. Tras el tratamiento cognitivo-conductual de 29 mujeres con cáncer de mama que habían finalizado tratamiento con quimioterapia hacia una media de 8 años y que se quejaban de problemas de atención y memoria, se observó una mejoría tanto en su percepción subjetiva, como en su funcionamiento neuropsicológico objetivo y en su calidad de vida. Esta mejoría se mantiene inmediatamente tras el tratamiento, a los 2 meses y 6 meses después.

Sin embargo, en un estudio más reciente sobre el tema los resultados no son tan positivos. Poppelreuter et al<sup>(67)</sup> investigan el efecto diferencial de un tratamiento de rehabilitación cognitiva individual computarizado versus un tratamiento grupal en pacientes oncológicos sometidos a un trasplante de médula que presentan déficits cognitivos tras el mismo y un grupo control que no recibe ningún tipo de tratamiento. Los resultados muestran una mejoría significativa del rendimiento cognitivo en los tres grupos durante el tratamiento, no encontrando diferencias relevantes entre ellos. Sin embargo, seis meses después del tratamiento un subgrupo de pacientes todavía mostraba déficits cognitivos.

Recientemente se está investigando también la utilidad de la meditación para aliviar los déficits cognitivos subjetivos y objetivos del paciente oncológico<sup>(68)</sup>.

## CONCLUSIONES

De esta revisión de estudios sobre el deterioro cognitivo inducido por los tratamientos sistémicos oncológicos podemos extraer las siguientes conclusiones:

1. La importancia de prestar atención y recoger las quejas cognitivas expre-

sadas por los pacientes tras los tratamientos, ya que como hemos visto un porcentaje variable de mujeres presenta un deterioro cognitivo sutil, que puede perdurar a largo plazo.

2. La necesidad de proseguir realizando estudios que superen las limitaciones metodológicas de los estudios precedentes, a la vez que incluyen la utilización de técnicas avanzadas de neuroimagen que nos permitan estudiar los mecanismos funcionales y/o estructurales subyacentes al deterioro.

3. La importancia de desarrollar programas de rehabilitación cognitiva destinados a los pacientes supervivientes de cáncer que muestran dificultades cognitivas para entrenarles en estrategias que les ayuden a compensar sus déficits.

De este modo, los nuevos estudios que se realicen sobre el tema deben tener un diseño longitudinal, que incluya una evaluación pretratamiento, así como de sucesivas evaluaciones inmediatamente tras la finalización del mismo y a largo plazo. También es importante que las muestras sean de mayor tamaño, más homogéneas en cuanto al régimen de quimioterapia administrado y de un rango más amplio de edad. Estos trabajos deben evaluar no sólo el funcionamiento cognitivo sino toda una serie de variables adicionales como son la fatiga, el malestar emocional, la calidad de vida y la percepción subjetiva de deterioro cognitivo. También deben recoger de forma sistemática una serie de variables sociodemográficas (edad, nivel de estudios, estado de menopausia en el momento del diagnóstico, destreza manual) y médicas (estadio del cáncer, tratamiento recibido...).

Por último sería importante llegar a un consenso respecto a los criterios para determinar la presencia de deterioro cognitivo en la línea base y en los restantes tiempos de evaluación, distin-

guiendo entre deterioro cognitivo leve, moderado o severo y también en cuanto a las pruebas neuropsicológicas más sensibles a la hora de detectar cambios cognitivos sutiles.

Quizá convendría diseñar una batería breve de pruebas neuropsicológicas específica para la población oncológica que cumpla con las propiedades psicométricas pertinentes y que tenga especificidad y sensibilidad suficiente para detectar la presencia de un deterioro cognitivo sutil. Esta batería debería contar con formas paralelas para poder controlar el efecto de la práctica repetida.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Weiss HD, Walker MD, Wiernik PH. Neurotoxicity of commonly used antineoplastic agents. *N Engl J Med* 1974; 291(2): 75-81.
- Silberfarb, PM., Philibert, D., Levine, PM. Psychosocial aspects of neoplastic disease II. Affective and cognitive effects of chemotherapy in cancer patients. *Am J Psychiatry* 1980; 137: 597-601.
- Meyers CA, Abbruzzese JL. Cognitive functioning in cancer patients: Effect of previous treatment. *Neurology* 1992; 42: 434-36.
- Berglund G, Bolund C, Fornander T, Rutqvist LE, Per-Olow Sjöden. Late effects of adjuvant chemotherapy and postoperative radiotherapy on quality of life among breast cancer patients. *Eur J Cancer* 1991; 27: 1075 -1081.
- Jacobson NS, Truax P. Clinical significance: A statistical approach to defining meaningful change in psychotherapy research. *J Consult Clin Psychol* 1991; 59: 12-9.
- Wieneke MH, Dienst ER. Neuropsychological assessment of cognitive functioning following chemotherapy for breast cancer. *Psychooncology*, 1995; 4 (1): 61-6.
- van Dam FSAM, Schagen SB, Muller MJ, Boogerd W, Wall E, Droogleever ME et al. Impairment of cognitive function in women receiving adjuvant treatment for high-risk breast cancer: high-dose versus standard dose chemotherapy. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 210-8.
- Schagen SB, van Dam FSAM, Muller MJ, Boogerd W, Lindeboom J, Bruning PF. Cognitive deficits after postoperative adjuvant chemotherapy for breast carcinoma. *Cancer* 1999; 85: 640-50.
- Brezden CA, Phillips KA, Abdoell M, Bunston T, Tannock IF. Cognitive function in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2695-701.
- Tchen N, Juffs HG, Downie FP, Yi QL, Hu H, Chemerynsky I et al. Cognitive function, fatigue and menopausal symptoms in women receiving adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21 (22): 4175- 83.
- Ahles TA, Saykin AJ, Furstenberg CT, Cole B, Mott LA, Skalla K et al. Neuropsychologic impact of standard-dose systematic chemotherapy in long-term survivors of breast cancer and lymphoma. *J Clin Oncol* 2002; 20 (2): 485-93.
- Wefel JS, Lenzi R, Theriault RL, Davis RN, Meyers CA. The cognitive sequelae of standard-dose adjuvant chemotherapy in women with breast carcinoma: results of a prospective, randomized, longitudinal trial. *Cancer* 2004; 100 (11): 2292-9.
- Shilling V., Jenkins V., Morris R., Deutsch D., Bloomfield D. The effects of adjuvant chemotherapy on cognition in women with breast cancer – preliminary results of an observational longitudinal study. *Breast* 2005; 14(2): 142-50.
- Bender CM, Sereika SM., Berga SL, Vogel VG, Brufsky AM, Paraska KK et al. Cognitive impairment associated with adjuvant therapy in breast cancer. *Psychooncology*, 2006; 15 (5): 422-30.
- Wagner LI, Sweet JJ, Butt Z, Beaumont J, KA Havlin T, Sabatino D, et al. Trajectory of cognitive impairment during breast



- cancer treatment: A prospective analysis. *J Clin Oncol*, 2006. ASCO Annual Meeting Proceedings. Suppl. Vol. 24 (18S). Part I of II: page 468s.
16. Jenkins V, Shilling V, Deutsch G, Bloomfield D, Morris R, Allan S et al. A 3-year prospective study of the effects of adjuvant treatments on cognition in women with early stage breast cancer. *Br J Cancer* 2006; 94 (6):828-34.
  17. Schagen SB, Muller MJ, Boogerd W, Mellenbergh GJ, van Dam FSAM. Change in cognitive function after chemotherapy: a prospective longitudinal study in breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98(23): 1742-5.
  18. Mehlsen M, Pedersen AD, Jensen AB, Zachariae R. No Indications of cognitive side-effects in a prospective study of breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy. *Psychooncology* 2009; 18: 248-57.
  19. Hermelink K, Untch M, Lux M, Kreienberg R, Beck T, Bauerfeind, I et al. Cognitive function during neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. Results of a prospective, multicenter, longitudinal study. *Cancer* 2007; 109(9): 1905-13.
  20. Scherwath A, Mehnert A, Schleimer B, Schirmer L, Fehlauer F, Kreienberg R, et al. Neuropsychological function in high-risk breast cancer survivors after stem-cell supported high-dose therapy vs standard-dose chemotherapy: evaluation of long-term treatment effects. *Ann Oncol* 2006; 17(3): 415-23.
  21. Stewart A, Collins B, Mackenzie J, Tomiak E, Verma S, Bielajew C. The cognitive effects of adjuvant chemotherapy in early stage breast cancer: a prospective study. *Psychooncology* 2008; 17: 122-30.
  22. Hurria A, Rosen C, Hudis C, Zuckerman E, Panageas KS, Lachs MS et al. Cognitive Function of Older Patients Receiving Adjuvant Chemotherapy for Breast Cancer: A Pilot Prospective Longitudinal Study. *J Am Geriatr Soc* 2006; 54: 925-31.
  23. Castellon SA, Ganz PA, Bower JE, Petersen L, Abraham L, Greendale GA. Neurocognitive performance in breast cancer survivors exposed to adjuvant chemotherapy and tamoxifen. *J Clin Exp Neuropsychol* 2004; 26 (7): 955-69.
  24. Schagen SB, Muller MJ, Boogerd W, Rosenbrand RM, van Rhijn D, Rodenhuis S et al. Late effects of adjuvant chemotherapy on cognitive function: a follow-up in breast cancer patients. *Ann Oncol* 2002; 13: 1387-97.
  25. Fan HG, Tchen N, Yi QL, Chemerynsky I, Downie FP, Sabate K et al. Fatigue, menopausal symptoms, and cognitive function in women after adjuvant chemotherapy for breast cancer: 1 and 2 -year follow-up of a prospective controlled study. *J Clin Oncol* 2005; 23 (31): 8025-32.
  26. Collins B, Mackenzie J, Stewart A, Bielajew C, Verma S. Cognitive effects of hormonal therapy in early stage breast cancer patients: a prospective study. *Psychooncology* 2008 (in press).
  27. Shilling V, Jenkins V, Fallowfield L, Howell T. The effects of hormone therapy on cognition in breast cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2003; 86: 405-12.
  28. Jenkins V, Shilling V, Fallowfield L, Howell A, Hutton S. Does hormone therapy for the treatment of breast cancer have a detrimental effect on memory and cognition? A pilot study. *Psychooncology* 2004; 13: 61-6.
  29. Quesnel C, Savard J, Ivers H. Cognitive impairments associated with breast cancer treatments: results from a longitudinal study. *Breast Cancer Res Treat* 2008 (in press).
  30. Paganini-Hill A, Clark LJ. Preliminary assessment of cognitive function in breast cancer patients treated with tamoxifen. *Breast Cancer Res Treat* 2000; 64: 165-76.
  31. Schilder CM, Eggen PC, Seynaeve C, Linn SC, Boogerd W, Gundy CM et al. Neuropsychological functioning in postmenopausal breast cancer patients treated

- with tamoxifen or exemestane after AC-chemotherapy: cross-sectional findings from the neuropsychological TEAM- side study. *Acta Oncol* 2009; 48(1): 76-85.
32. Bender CM, Sereika SM, Brufsky AM, Ryan CM, Vogel VG, Rastogi, P et al. Memory impairments with adjuvant anastrozole versus tamoxifen in women with early-stage breast cancer. *Menopause* 2007; 14(6): 995-8.
  33. Ernst T, Chang L, Cooray D, Salvador C, Jovicich J, Walot I et al. The effects of tamoxifen and estrogen on brain metabolism in elderly women. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94 (8): 592-597.
  34. Eberling JL, Wu C, Tong-Turnbeaugh R, Jagust WJ. Estrogen and tamoxifen associated effects on brain structure and function. *Neuroimage* 2004; 21: 364-371.
  35. Cimprich B, So H, Ronis DL, Trask C. Pre-treatment factors related to cognitive functioning in women newly diagnosed with breast cancer. *Psychooncology* 2005; 14: 70-78.
  36. Wefel JS, Lenzi R, Theriault RL, Buzder AU, Cruickshank S, Meyers CA. "Chemobrain" in breast cancer?. A prologue. *Cancer* 2004; 101 (3): 468-75.
  37. Ahles TA, Saykin AJ, McDonald BC, Furstenberg CT, Cole BF, Hanscom BS et al. Cognitive function in breast cancer patients prior to adjuvant treatment. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 110: 143-52.
  38. Rodin MB, Wallace JA, Lacy M, Kuball K, et al. Does adjuvant chemotherapy (CT) exacerbate cognitive impairment in elderly breast cancer (BC) patients? Results of a prospective, longitudinal study. *J Clin Oncol*, 2006. ASCO Annual Meeting Proceedings. Vol 24 (8S) (June 20 Suppl): 10530.
  39. Shilling V., Jenkins V., Trapala IS. The (mis)classification of chemo-fog- methodological inconsistencies in the investigation of cognitive impairment after chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat* 2005; 95 (2): 125-129.
  40. Desai J, Wagner LI, Beaumont JL, Sweet J, et al. Cognitive functioning among breast cancer patients prior chemotherapy. Abstract. *Psychooncology*, 2005: 14: S1-S104 (P2-6).
  41. Sherwin, BB. Estrogen and cognitive functioning in women. *Proc Soc Exp Biol Med*, 1998; 217; 17-22.
  42. Tager FA, McKinley PC. Cognitive functioning before chemotherapy treatment in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2004: 548.
  43. Smets EM, Garssen B, Schuster-Uitterhoeve AL, de Haes JC. Fatigue in cancer patients. *Br J Cancer* 1993; 68:220-4.
  44. Bennet B, Goldstein D, Lloyd A, Davenport T, Hickie I. Fatigue and psychological distress – exploring the relationship in women treated for breast cancer. *Eur J Cancer* 2004; 40: 1689-95.
  45. Sugawara Y, Akechi T, Okuyama T, Matsuoka Y, Nakano T, Inagaki M et al. Occurrence of fatigue and associated factors in disease-free breast cancer patients without depression. *Support Care Cancer* 2005; 13: 628-36.
  46. Prue G, Rankin J, Allen J, Gracey J, Cramp F. Cancer related fatigue: a critical appraisal. *Eur J Cancer* 2006; 42 : 846-63.
  47. Bower JE, Ganz PA, Desmond KA, Bernaards C, Rowland JH, Meyerowitz BE et al. Fatigue in long-term breast carcinoma survivors. A longitudinal investigation. *Cancer* 2006; 106 (4):751-8.
  48. Servaes P, Verhagen C, Bleijenberg G. Determinants of chronic fatigue in disease-free breast cancer patients: a cross-sectional study. *Ann of Oncol*, 2002; 13: 589-598.
  49. Pollitt E: Iron deficiency and cognitive function. *Annu Rev Nutr* 1993; 13: 521-37.
  50. Brown WS, Marsh JT, Wolcott D, Takushi R, Carr CR, Nissenson AR. Cognitive function, mood, and P3 latency: Effects of the amelioration of anemia in dialysis patients. *Neuropsychologia*, 1991; 29: 35-45.



51. Mar Fan HG, Park A, Xu W, Yi QL, Braganza S, Chang J et al. The influence of erythropoietin on cognitive function in women following chemotherapy for breast cancer. *Psychooncology* 2009; 10(2): 156-61.
52. Poppelreuter M, Weis J, Külz AK, Tucha O, Lange KW, Bartsch HH. Cognitive dysfunction and subjective complaints of cancer patients: a cross-sectional study in a cancer rehabilitation centre. *Eur J Cancer*, 2004; 40: 43-9.
53. Saykin AJ, Janssen R, Sprehn G, Kaplan JE, Spira TJ, O'Connor B. Longitudinal evaluation of neuropsychological function in homosexual men with HIV-1 infection: 18 month follow-up. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 1991; 3: 286-98.
54. Radziwillowicz W, Radziwillowicz P. Subjective and objective assessment of memory functions in endogenous depression. *Arch Psychiatr Psychother*, 2000; 2: 33-41.
55. Millikin CP, Rourke SB, Halman MH, Power C. Fatigue in HIV/AIDS is associated with depression and subjective neurocognitive complaints but not neuropsychological functioning. *J Clin Exp Neuropsychol* 2003; 25 (2): 201-15.
56. Downie FP, Fan HG, Tchen N, Yi Q, Tannock IF. Cognitive function , fatigue, and menopausal symptoms in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy: evaluation with patient interview after formal assessment. *Psychooncology*, 2006; 15: 921-930.
57. Sbordone RJ. Limitations of neuropsychological testing to predict the cognitive and behavioral functioning of persons with brain injury in real-world settings. *NeuroRehabilitation* 2001; 16: 199-201.
58. McAllister TW, Ahles TA, Saykin AJ et al. Cognitive effects of cytotoxic cancer chemotherapy: predisposing risk factors and potential treatments. *Curr Psychiatry Rep*. 2009 2004; 6: 364-71.
59. Ahles TA, Saykin AJ, Noll WW, Furstenberg CT, Guerin S, Cole B et al. The relationship of APOE genotype to neuropsychological performance in long-term cancer survivors treated with standard dose chemotherapy. *Psychooncology* 2003, 12: 612-9.
60. Brown MS, Simon JH, Stemmer SM, Stears JC, Scherzinger A, Cagnoni PJ et al. MR and Proton Spectroscopy of white matter disease induced by high-dose chemotherapy with bone marrow transplant in advanced breast carcinoma. *Am J Neuroradiol*, 1995; 16: 2013-20.
61. Brown MS, Stemmer SM, Simon JH, Stears JC, Jones RB, Cagnoni PJ et al. White matter disease induced by high-dose chemotherapy: Longitudinal study with MR imaging and Proton Spectroscopy. *Am J Neuroradiol*, 1998; 19: 217-21.
62. Kreukels BP, Schagen SB, Ridderinkhof KR, Boogerd W, Hamburger HL, Muller MJ et al. Effects of high-dose and conventional-dose adjuvant chemotherapy on long-term cognitive sequelae in patients with breast cancer: an electrophysiologic study. *Clin Breast Cancer* 2006; 7(1):67-78.
63. Booth CM, Vardy J, Crawley A, Rourke S, Pond G, Wagner L, Tannock IF. Cognitive impairment associated with chemotherapy for breast cancer: An exploratory case-control study. *J Clin Oncol*: 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings. Supplement. Vol 24 (18S). Part I of II: page 468s.
64. Winocur G, Vardy j, Binns MA, Kerr L, Tannock I. The effects of the anti-cancer drugs, methotrexate and 5-fluorouracil, on cognitive function in mice. *Pharmacol Biochem Behav*, 2006; 85(1): 66-75.
65. Gandal MJ, Ehrlichman RS, Rudnick ND, Siegel SJ. A novel electrophysiological model of chemotherapy-induced cognitive impairments in mice. *Neuroscience* 2008; 157 (1): 95-104.
66. Ferguson RJ, Ahles TA, Saykin AJ, McDonald BC, Furstenberg CT, Cole BF et al. Cognitive-behavioral management of

- chemotherapy-related cognitive change. *Psychooncology* 2007; 16(8): 772-7.
67. Poppelreuter M, Weis J, Mumm A, Trucha O, Bartsch HH. Rehabilitation of therapy-related cognitive deficits in patients after hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2008; 41: 79-90.
  68. Biegler KA, Chaoul MA, Cohen L. Cancer, cognitive impairment, and meditation. *Acta Oncol*, 2009 48(1): 18-26.
  69. Donovan KA, Small BJ, Andrykowski MA, Schmitt FA, Munster P, Jacobsen PB. Cognitive functioning after adjuvant chemotherapy and/or radiotherapy for early-stage breast carcinoma. *Cancer* 2005; 104(11): 2499-507.
  70. Shilling V, Jenkins V. Self-reported cognitive problems in women receiving adjuvant therapy for breast cancer. *Eur J Oncol Nurs*, 2007; 11: 6-15.
  71. Jansen CE, Dodd MJ, Miaskowski CA, Dowling GA, Kramer J. Preliminary results of a longitudinal study of changes in cognitive function in breast cancer patients undergoing chemotherapy with doxorubicin and cyclophosphamide. *Psychooncology*, 2008; 17: 1189-95.