

eman ta zabal zazu

**Aproximación neuropsicológica al deterioro cognitivo relacionado a la quimioterapia:  
una revisión sistemática**

Laura Cadavid Congote

Facultad de Psicología. Universidad del País Vasco (UPV/EHU)

Trabajo de Fin de Máster

Máster en Psicología General Sanitaria

Tutores: Andone Sistiaga Berrondo, Garazi Labayru Isusquiza

2022

## Índice

<b><i>Resumen</i></b>	<b>3</b>
<b><i>Palabras Claves</i></b>	<b>3</b>
<b><i>Abstract</i></b>	<b>4</b>
<b><i>Key Words</i></b>	<b>4</b>
<b><i>Introducción</i></b>	<b>5</b>
<b><i>Metodología</i></b>	<b>9</b>
<b>Criterios de Elegibilidad</b>	<b>9</b>
<b>Fuentes de Información y Estrategias de Búsqueda.</b>	<b>9</b>
<b>Proceso de Selección</b>	<b>10</b>
<b><i>Resultados</i></b>	<b>19</b>
<b>Cambios Cognitivos Asociados a la Quimioterapia</b>	<b>19</b>
Atención	20
Memoria	21
Velocidad de Procesamiento	22
Funciones Ejecutivas	23
Otras Funciones	24
<b>Variables Asociadas al Impacto de la Quimioterapia Sobre el Rendimiento Cognitivo</b>	<b>24</b>
Variables Psicológicas y Sociodemográficas	25
Tipo de Quimioterapia	25
Variables Neurobiológicas	26
<b><i>Discusión</i></b>	<b>28</b>
<b><i>Referencias</i></b>	<b>31</b>

## **Resumen**

La supervivencia al cáncer ha aumentado un 50% en 40 años gracias a las campañas de prevención y los avances en los tratamientos. Sin embargo, no se conoce con total certeza cómo afectan dichos tratamientos a los supervivientes de la enfermedad. Las quejas cognitivas en pacientes que han pasado por tratamientos oncológicos se han descrito en la literatura científica desde los años 90, pero aún hace falta sistematizar las investigaciones para delimitar claramente el deterioro cognitivo que sufren los pacientes por ser sometidos, específicamente, a quimioterapia. Este trabajo tiene por objetivos entender qué funciones se ven afectadas por la quimioterapia y qué variables se relacionan con dicho deterioro. Con estos objetivos en mente se realiza una revisión sistemática de artículos publicados en los últimos 5 años con medidas realizadas previo al tratamiento y posterior a él. Se encontró evidencia de deterioro en atención, memoria, velocidad de procesamiento, funciones ejecutivas y lenguaje. Se halló que la edad, el vivir solo, la desnutrición, la ansiedad, la depresión y la fatiga, son factores que inciden en el deterioro. También, algunos estudios describieron que distintos protocolos de quimioterapia pueden tener efectos en el deterioro de diferentes funciones y se encontró relación entre el deterioro y cambios en la red neuronal por defecto, cambios en la red bilateral de la corteza prefrontal dorsolateral, la presencia y organización de ciertos genes y el volumen de algunos neuroesteroides. Tener conocimientos sobre los efectos secundarios permite explicar a los pacientes y a sus familiares qué les puede suceder, ofrecer el tratamiento más adecuado para la persona y crear estrategias para mitigar o tratar dichos efectos secundarios.

## **Palabras Claves**

Deterioro cognitivo relacionado a la quimioterapia, Cáncer, Quimioterapia, Deterioro cognitivo, Chemobrain

### **Abstract**

Cancer survival has increased by 50% in the last 40 years because of prevention campaigns and advancements in treatments. Nevertheless, there is still no complete knowledge of how these treatments affect survivors. Cognitive complaints due to oncologic treatments have been described in scientific literature since the 90s. However, studies still need to be systematized to clearly define the cognitive impairment cancer patients suffer from going through, specifically, chemotherapy. The objectives of this work are to understand which functions are affected by chemotherapy and which variables are related to said deterioration. With these objectives in mind, a systematic review of articles published in the last 5 years with measures before and after treatment was carried out. Evidence of impairment in attention, memory, processing speed, and executive functions was found. It was found that age, living alone, malnutrition, anxiety, depression and fatigue are factors that affect said impairment. Also, some studies described that different chemotherapy protocols can have different effects on cognition and a relationship was found between the deterioration and changes in default mode network connectivity, changes in the bilateral dorsolateral prefrontal cortex network, the presence and organization of certain genes, and the volume of some neurosteroids. Having knowledge about side effects makes it possible to explain to patients and their families what can happen to them, offer the most appropriate treatment for the person, and create strategies to mitigate or treat these side effects.

### **Key Words**

Chemotherapy-related cognitive impairment, Cancer, Chemotherapy, Cognitive impairment, Chemobrain

## Introducción

Cáncer hace referencia a un grupo de más de 200 enfermedades en las que algunas células del cuerpo crecen y se reproducen de manera descontrolada y se pueden propagar a distintas regiones del cuerpo (Cancer Research UK, 2014; Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos [NCI], 2021; National Health Service [NHS], 2017).

Por lo general, cuando las células se dañan o envejecen reciben una señal que les indica que deben parar de reproducirse o morir, esto es llamado apoptosis o muerte celular programada. Las células cancerígenas no hacen caso a esta señal y se siguen reproduciendo. Esto se da por mutaciones en el ADN que suceden por distintas razones: errores en el proceso de división celular, daños al ADN por sustancias nocivas, o pueden ser heredadas.

Además de crecer de manera insidiosa, las células cancerígenas tienen otras propiedades que las células normales no tienen: pueden invadir tejidos cercanos o incluso diseminarse a sitios lejanos.

Cuando el tumor invade tejidos u órganos contiguos al él, se conoce como invasión local. Por otro lado, la metástasis se da cuando una célula cancerígena se desprende del tumor original y viaja, a través del sistema circulatorio o linfático a otro lugar, formando tumores adicionales (Cancer Research UK, 2014; NCI, 2021; NHS, 2017; Sociedad Española de Oncología Médica [SEOM], 2019; Weinberg, 1996).

Dependiendo del tipo de cáncer y su estadio los médicos cuentan con distintos tratamientos que se pueden ofrecer a los pacientes, estos incluyen la cirugía, la quimioterapia y la radioterapia, entre otros. Generalmente, lo que se busca con dichos tratamientos es la cura o incrementar la supervivencia de los pacientes (Organización Mundial de la Salud [OMS], 2021).

La mejora de los tratamientos, los mejores métodos diagnósticos y los diagnósticos precoces, han hecho que la cantidad de supervivientes haya incrementado exponencialmente en las últimas décadas (Ministerio de Sanidad, 2021).

Se estima que la incidencia de cáncer en el 2020 fue de 19,3 millones de casos nuevos y que para el 2040 se incrementarán a 30,2 millones de casos nuevos al año (SEOM, 2021).

La OMS (2021) indica que en 2020 murieron casi 10 millones de personas por este grupo de enfermedades, convirtiéndolo en la segunda causa de muerte en el mundo.

En España, la realidad del cáncer es muy similar a la mundial. Según la Red Española de Registros de Cáncer [REDECAN] (2022), para el 2022 se estiman un total de casos incidentes de “280.100 de los que 160.066 son en hombres y 120.035 son mujeres” (p. 6).

Además, tanto en España, como a nivel mundial, dicho grupo de enfermedades es la segunda causa de muerte (REDECAN, 2022). En el 2020, la mortalidad fue de 113.054 casos, siendo los que más muertes causaron el cáncer de pulmón, el de colon, el de páncreas, el de mama y el de próstata (SEOM, 2022).

A pesar de ello, se ha visto que la supervivencia de estos pacientes ha aumentado un 50% en 40 años y es muy probable que siga aumentando. Se considera que ello se debe a los avances en tratamientos, las campañas de diagnóstico temprano, la prevención y la disminución del tabaquismo (SEOM, 2022).

Este aumento en supervivencia y el incremento de casos por el envejecimiento poblacional ha generado un aumento en el número de largos supervivientes, es decir aquellos que llevan cinco años de haber sobrevivido y estar libre de enfermedad, aunque de los mismos no se tienen cifras exactas (Ministerio de Sanidad, 2021).

A pesar de que durante años el tratamiento del cáncer se ha llevado a cabo de manera casi exclusiva por oncólogos, actualmente se ha visto la necesidad de que la atención a los pacientes con cáncer se lleve a cabo de manera multidisciplinar, donde no sólo haya conocimiento sobre el cáncer sino sobre sus distintas secuelas, físicas y psicológicas (Ministerio de Sanidad, 2021). La complejidad del diagnóstico y tratamiento de él hacen necesaria la integración de distintos profesionales en el equipo de trabajo.

En lo que se refiere a la afectación psicológica, Hernández y Cruzado (2013) describen que el sufrimiento psicológico que acompaña esta enfermedad genera niveles de malestar emocional clínico en el 50% de las personas que lo padecen y esto se acompaña de un trastorno psicológico en el 30% de los casos, lo cual es una prevalencia superior a la población general.

Por lo tanto, el Ministerio de Sanidad (2021) en su *Estrategia en Cáncer del Sistema Nacional de Salud* identifica a la atención psicológica como uno de los principales desafíos en el tratamiento de la enfermedad. Se plantea la importancia del distrés emocional y la calidad de vida en el tratamiento del cáncer y no sólo el acompañamiento del paciente en el alta, por parte de profesionales de la salud mental, sino también de los familiares o cuidadores primarios y a lo largo de las distintas etapas.

Para ello se plantean diferentes objetivos en cuanto a la atención psicológica (Ministerio de Sanidad, 2021). Se propone optimizar la adaptación y la adherencia al tratamiento para mejorar la calidad de vida, prevenir trastornos psicológicos e investigar, entre otras cosas, sobre aspectos tanto del comportamiento como psicológicos.

Como se mencionó previamente, los avances en los tratamientos han aumentado de manera notable la supervivencia del cáncer. Sin embargo, no se sabe el estado de salud de los

llamados largos supervivientes, y aunque hay avances en los tratamientos aún existen efectos secundarios que pueden permanecer durante un largo tiempo y cronificarse (Ministerio de Sanidad, 2021).

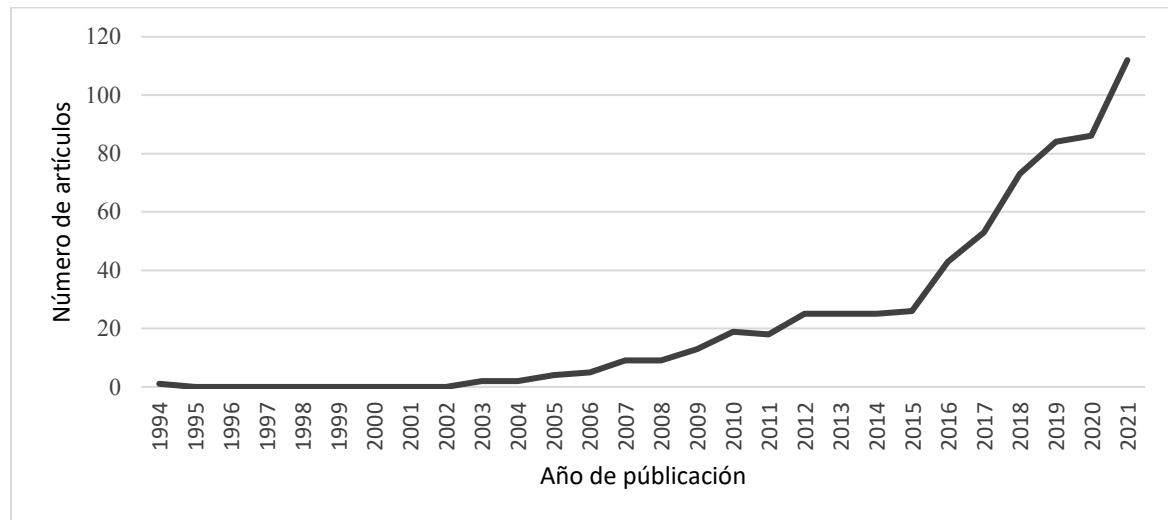
Esto a su vez ha puesto de relieve efectos secundarios que hasta el momento, debido a la mayor tasa de fallecimientos, no se conocían. Entre estos efectos secundarios se ha comenzado a evidenciar cierto deterioro cognitivo, especialmente en las funciones mnésicas, atencionales, la velocidad de procesamiento y funciones ejecutivas tras pasar por tratamientos oncológicos, las cuales a su vez afectan la calidad de vida, bienestar emocional de los pacientes y su capacidad para funcionar adecuadamente en su día a día (Cerulla Torrente et al., 2020; Raffa et al., 2006; Van Dyk & Ganz, 2021; Wefel et al., 2011).

Por lo tanto, comprenderlos es de suma importancia a la hora de elegir el tratamiento, explicar las implicaciones a los pacientes y su entorno y crear programas de intervención dirigidos a mitigar y tratar dichas dificultades.

Las dificultades cognitivas en pacientes con cáncer se pueden rastrear en la literatura desde los 90, cuando se comenzaron a describir dificultades en pacientes con cáncer de mama en tratamiento con quimioterapia y ha ido aumentando de manera exponencial, especialmente a partir del 2016 (Van Dyk & Ganz, 2021). La figura 1 ilustra la cantidad de publicaciones encontradas por año en una búsqueda exploratoria en la base de datos PubMed.

Debido a que al comienzo las investigaciones se hicieron principalmente con pacientes tratados con quimioterapia, dicho fenómeno se empezó a conocer como chemobrain, chemofog o deterioro cognitivo relacionado a la quimioterapia (CRCI por sus siglas en inglés). Más tarde, se encontró que no solo se dan con dicho tratamiento, sino que se presenta incluso previo a él y cuando se aplican diferentes tratamientos oncológicos como la radioterapia, terapias endocrinas y terapias moleculares dirigidas, por lo que ahora se conoce como deterioro cognitivo relacionado al cáncer (Wefel et al., 2011). Esto hace que el término sea muy amplio y que sea difícil comprender cuándo se hace referencia a cambios debidos a la quimioterapia o a otros factores.

Teniendo en cuenta que los cambios relacionados a la quimioterapia son los primeros descritos y por ende es sobre este tratamiento del que se encuentra mayor cantidad de literatura científica, este trabajo se enfocará exclusivamente en el deterioro cognitivo que presentan las personas tras recibir dicho tratamiento.

**Figura 1.***Artículos publicados sobre CRCI por año en PubMed*

*Nota.* Datos extraídos de PubMed utilizando como estrategia de búsqueda chemobrain OR chemofog OR "cancer-related cognitive impairment" OR "chemotherapy-related cognitive impairment"

Como resultado de estas grandes diferencias en el entendimiento del problema, los datos con respecto a la prevalencia de CRCI oscilan entre un 17% y 75% (Kuśmierek et al., 2020). A este respecto, en 2011 el grupo de trabajo internacional sobre cognición y cáncer (ICCTF por sus siglas en inglés) presentó unas recomendaciones para intentar integrar y guiar futuras investigaciones en el ámbito (Wefel et al., 2011).

Entre estas recomendaciones se encuentran las siguientes:

- llevar a cabo estudios longitudinales frente a los transversales
- Evaluar la función cognitiva previo al tratamiento
- El uso de grupos controles
- Utilizar medidas objetivas para medir funciones cognitivas

También invitan a utilizar una batería de pruebas neuropsicológicas específica. Recomienda que se utilice el Test de Aprendizaje Verbal de Hopkins en su versión revisada (HVLT-R, por sus siglas en inglés) para medir memoria y aprendizaje, el Trail Making Test (TMT) para medir funciones ejecutivas y velocidad psicomotora, el Test de Fluidez Verbal (COWAT) para funciones ejecutivas y fluencia verbal, en vez del FAS. Asimismo, recomiendan que se evalúe la memoria de trabajo con el PASAT, el Auditory Consonant Trigrams, el Brief Test of Attention y la secuenciación de números y letras del WAIS III.

Teniendo en cuenta lo planteado, seguir investigando sobre dicho fenómeno, siguiendo las recomendaciones de la ICCTF es importante. De esta manera se puede lograr tener consenso



sobre lo qué es, cómo se pueden diagnosticar (cómo se pueden medir) y cuál es su incidencia, para poder abordarlo de manera más exitosa y global.

Por lo tanto, los objetivos de este trabajo son:

1. Comprender cuáles son y cómo se ven afectadas las funciones cognitivas por el tratamiento oncológico quimioterapéutico antes y después del tratamiento; y
2. Analizar qué variables se relacionan con dicho deterioro.

### **Metodología**

La presente revisión se llevó a cabo siguiendo el método PRISMA (Page et al., 2021). Para ello se realizó una búsqueda en bases de datos indexadas de investigaciones publicadas en los últimos cinco años, desde el 2017 hasta el 2022.

### **Criterios de Elegibilidad**

Teniendo en cuenta las recomendaciones de la ICCTF, como criterios de inclusión se tuvieron en cuenta los siguientes:

1. Tener por lo menos dos medidas en el tiempo donde una sea pretratamiento.
2. Que hagan uso de pruebas neuropsicológicas para medir el deterioro.
3. Que sean investigaciones realizadas en seres humanos.
4. Que sean artículos escritos en inglés y castellano.

Los criterios de exclusión fueron:

1. Estudios con modelos animales
2. Protocolos de investigación
3. Artículos de revisión
4. Capítulos de libros
5. Artículos donde se evaluara el daño cognitivo en pacientes con cáncer en el sistema nervioso central
6. Estudios de casos
7. Que los pacientes hayan recibido otros tratamientos oncológicos distintos a la quimioterapia.

### **Fuentes de Información y Estrategias de Búsqueda.**

Para encontrar los artículos se revisaron dos bases de datos distintas, Scopus y PubMed, utilizando los siguientes descriptores en tres bloques:

1. chemotherapy,

2. "chemotherapy-related cognitive impairment" OR Chemobrain OR Chemofog OR "cancer-related cognitive impairment"
3. cognition OR "cognitive dysfunction" OR Neuropsychology.

En la tabla 1 se pueden observar los distintos métodos de búsqueda que se utilizaron en cada una de las bases de datos.

**Tabla 1.**

*Estrategia de búsqueda*

Base de datos	Estrategia de búsqueda	Fórmula de búsqueda	Limitantes
Scopus	( TITLE-ABS-KEY ( chemotherapy ) AND TITLE-ABS-KEY ( "chemotherapy-related cognitive impairment" OR chemobrain OR chemofog OR "cancer-related cognitive impairment" ) AND ALL ( cognition OR "Cognitive dysfunction" OR neuropsychology ) ) AND PUBYEAR > 2016 AND ( LIMIT-TO ( LANGUAGE , "English" ) )	<b>Article, Title, Keywords:</b> chemotherapy AND <b>Article, Title, Keywords:</b> "chemotherapy-related cognitive impairment" OR chemobrain OR chemofog OR "cancer-related cognitive impairment" AND <b>All fields:</b> cognition OR "Cognitive dysfunction" OR neuropsychology	<b>Fecha de publicación:</b> 2017- Presente <b>Idiomas:</b> Inglés
PubMed	((Chemotherapy[Title/Abstract]) AND ("chemotherapy-related cognitive impairment"[Title/Abstract] OR Chemobrain[Title/Abstract] OR Chemofog[Title/Abstract] OR "cancer-related cognitive impairment"[Title/Abstract])) AND (cognition OR "Cognitive dysfunction" OR neuropsychology)	<b>Title/Abstract:</b> chemotherapy AND <b>Title/Abstract:</b> "chemotherapy-related cognitive impairment" OR chemobrain OR chemofog OR "cancer-related cognitive impairment" AND <b>All fields:</b> cognition OR "Cognitive dysfunction" OR neuropsychology	<b>Fecha de publicación:</b> últimos 5 años <b>Idiomas:</b> Inglés y Castellano

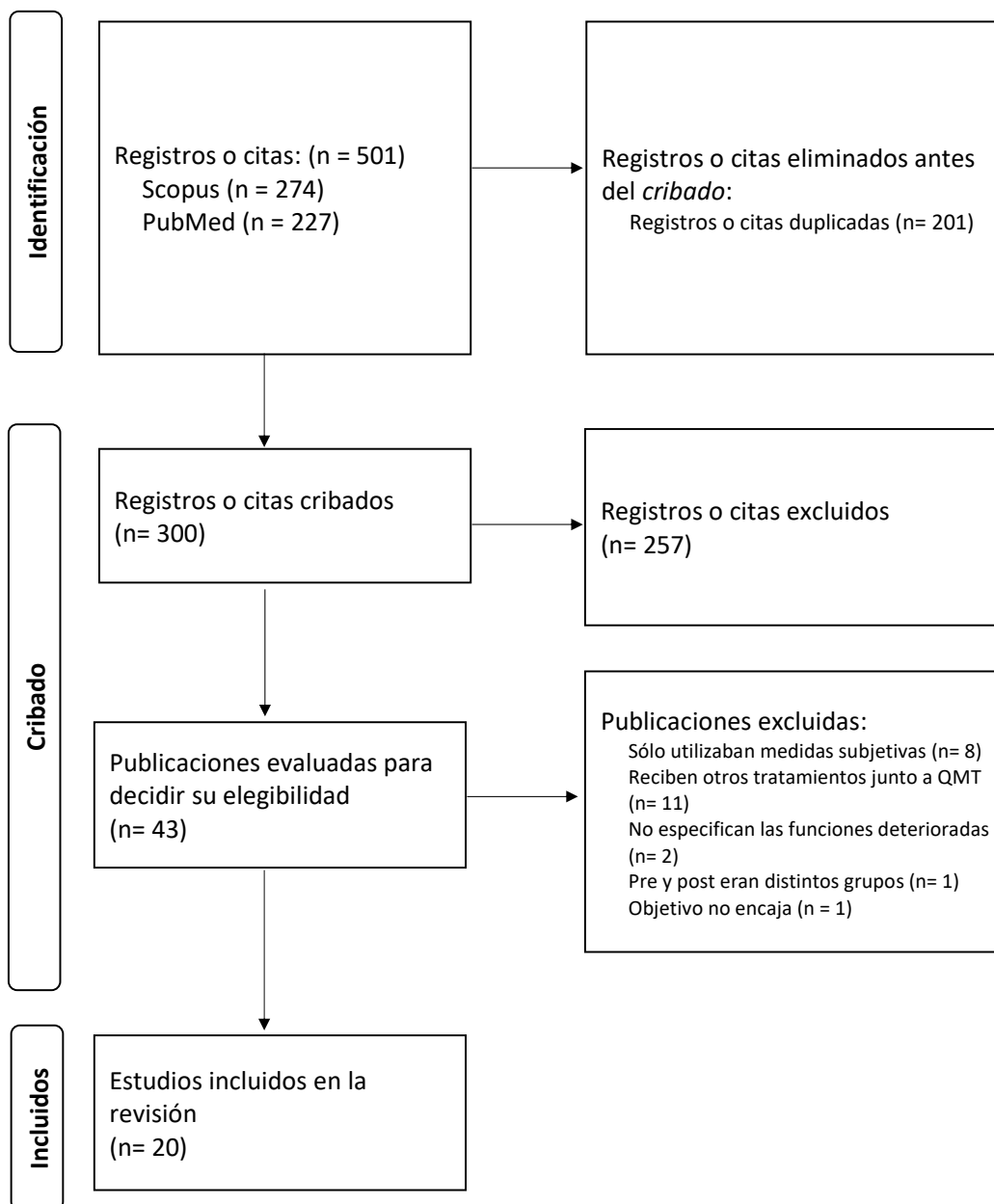
**Proceso de Selección**

En total se encontraron 501 referencias, 274 en Scopus y 227 en PubMed. Para elegir los estudios relevantes primero se eliminaron los artículos duplicados (n= 201). Seguidamente, se eliminaron algunos artículos que por resultar ser revisiones, por utilizar modelos animales,

ser protocolos o estudios de caso no cumplían los criterios de inclusión (n= 257). De las 43 publicaciones leídas se incluyeron 20 en esta revisión. La figura 2 muestra el proceso que se siguió para la selección de los artículos. De estos estudios se recogieron los siguientes datos que están resumidos en la tabla 2: los autores y fechas de publicación, el tipo de cáncer y la muestra, si había o no evidencia de deterioro , el número de medidas, los instrumentos utilizados y los resultados encontrados

**Figura 2.**

*Diagrama de flujo PRISMA para la selección de artículos*



**Tabla 2.***Resumen de los artículos seleccionados*

Investigación	Muestra	Deterioro	Número de evaluaciones	Instrumentos	Resultados
Cerulla et al. (2017)	CM 2 grupos QMT+: • FAC • FAC+taxano	Sí	3 • Pre-QMT • Durante • Post-QMT	WAIS III (Clave de números, Span de dígitos, Letras y números), ROCFT, CVLT, WMS III memoria lógica, FAS, Fluencia semántica, JLO, Grooved Pegboard test, TMT-A y B, WCST, Stroop BDI, STAI, FSI	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Empeoramiento en las pruebas de atención y funciones ejecutivas en ambos grupos a corto y largo plazo.</li> <li>• El grupo de taxano muestra peor en aprendizaje verbal y velocidad de procesamiento.</li> </ul>
Chae et al. (2018)	CM	Sí	2 • Pre-QMT • Durante QMT	MFSI-SF FACT-Cog CANTAB	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reducción significativa de ADNmt Empeora</li> <li>• Deterioro objetivo: 12%</li> <li>• No se encontró relación entre ADNmt y deterioro.</li> </ul>
B. T. Chen, Sethi, et al. (2018)	CM Mujeres $\leq 60$ 2 grupos: • QMT+ • GCS	Sí	2 • Pre-QMT • Un mes tras terminar	NIH Toolbox for Cognition RM	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No hubo diferencias significativas en volumen cerebral entre grupos.</li> <li>• No hubo efecto de práctica en QMT+ s.</li> <li>• No encuentran correlación</li> </ul>
Ng et al. (2018)	CM	Sí	3	FACT-Cog	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Deterioro objetivo: atención y memoria</li> </ul>

Investigación	Muestra	Deterioro	Número de evaluaciones	Instrumentos	Resultados
			<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pre-QMT</li> <li>• Durante</li> <li>• Post-QMT</li> </ul>	Headminder BAI, BFI, EORTC QLQ-C30	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Niveles de FCEV incrementan.</li> <li>• No encuentran asociaciones</li> </ul>
B. T. Chen, Ghassaban, et al. (2018)	CM 2 grupos: <ul style="list-style-type: none"> <li>• QMT+</li> <li>• GCS</li> </ul>	No	2 <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pre-QMT</li> <li>• Post-QMT</li> </ul>	NIH Toolbox for Cognition RM	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No hay cambios significativos en cantidad de hierro</li> <li>• No hay cambios en las medidas cognitivas</li> </ul>
Kardan et al. (2019)	CM 3 grupos <ul style="list-style-type: none"> <li>• QMT+</li> <li>• QMT-</li> <li>• GCS</li> </ul>	Sí	3 <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pre-QMT</li> <li>• Post-QMT (1 mes)</li> <li>• Post-QMT (7 meses)</li> </ul>	RMf BOLD Subjetiva: Attentional Funcional Index, BCPT, TIWI, STAI, PHQ-8, FACT-F, PSQI Objetivo: VWMT, Span de dígitos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Deterioro cognitivo inmediatamente tras la QMTa que luego se recupera</li> <li>• Daño de la conectividad funcional en reposo tras QMT que se recupera</li> </ul>
Cerulla et al. (2019)	CM Misma muestra de Cerulla et al. (2017) pero en este caso se agrupan en 1	Sí	Mismos que en Cerulla et al. (2017)	Mismos que en Cerulla et al. (2017)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Corto plazo: empeoramiento en memoria, funciones ejecutivas y atención</li> <li>• Largo plazo: empeoramiento en atención y funciones ejecutivas</li> </ul>
Hormozi et al. (2019)	CM	Sí	4 <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pre-QMT</li> <li>• Post-QMT (1, 3 y 6</li> </ul>	MMSE BDI y BAI	<ul style="list-style-type: none"> <li>• El rendimiento cognitivo disminuyó significativamente durante 6 meses.</li> <li>• Relación significativa: rendimiento cognitivo y depresión y ansiedad</li> </ul>

Investigación	Muestra	Deterioro	Número de evaluaciones	Instrumentos	Resultados
			meses)		
Sales et al. (2019)	CCR 2 grupos: • QMT+ • QMT-	Sí	2 • Pre-QMT • Post-QMT	Batería neuropsicológica: HVLТ, BVMT, Span de dígitos, TMT-A y B, Clave de números, Fluencia verbal semántica y fonológica, Stroop ITD-RM	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diferencia en funciones ejecutivas.</li> <li>• La presencia del genotipo APOE e4 no influyó el rendimiento cognitivo</li> </ul>
Toh et al. (2019)	CM	Sí	3 • Pre-QMT • Durante QMT • Post-QMT	FACT-Cog Headminder BAI BFI EORTC QLQ-C30	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Deterioro cognitivo subjetivo: incrementó, asociado a niveles de DHEAS</li> <li>• Deterioro objetivo: memoria, atención, velocidad de procesamiento y velocidad de respuesta</li> <li>• Predictores de deterioro cognitivo: edad y niveles altos de fatiga y ansiedad</li> </ul>
B. T. Chen et al. (2019)	CM Mismo que B. T. Chen, Sethi, et al., (2018)	Sí/No	Mismo que B. T. Chen, Sethi, et al., (2018)	NIH Toolbox Cognition Battery RMf en estado de reposo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Incremento ALFF en el grupo QMT</li> <li>• Disminución fALFF en el grupo QMT</li> </ul>
H. Chen et al. (2019)	CM 2 grupos: • HR+	Sí	2 • Pre-QMT • Post-QMT	MMSE, Test de fluencia verbal, Span de dígitos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diferencias significativas entre grupos: cognición general, memoria a corto plazo y concentración, memoria prospectiva y memoria</li> </ul>

Investigación	Muestra	Deterioro	Número de evaluaciones	Instrumentos	Resultados
	<ul style="list-style-type: none"> <li>HR-</li> </ul>			Cuestionario de Memoria Prospectiva y Retrospectiva RMf en estado de reposo	<ul style="list-style-type: none"> <li>retrospectiva.</li> <li>Correlación positiva: conexión funcional de CPFDL y puntuación memoria prospectiva HR-</li> </ul>
Kuśmierek et al. (2020)	CP 2 grupos <ul style="list-style-type: none"> <li>QMT+</li> <li>GCS</li> </ul>	Si / No	3 <ul style="list-style-type: none"> <li>Pre-QMT</li> <li>Después del 1º ciclo</li> <li>Después del 2º ciclo</li> </ul>	TMT A y B, Stroop, Test de Fluencia Verbal	<ul style="list-style-type: none"> <li>Grupo QMT+: resultados significativamente más bajos que el GCS en todas las tareas.</li> </ul>
Anderson et al. (2020)	CH 3 grupos <ul style="list-style-type: none"> <li>QMT+</li> <li>QMT-</li> <li>GCS</li> </ul>	Si	3 <ul style="list-style-type: none"> <li>Pre- QMT</li> <li>Tras 1 ciclo QMT</li> <li>Tras 3 ciclos QMT</li> </ul>	TMT A y B, Stroop y PASAT UFOV EEG con tarea de búsqueda visual modificada TCO	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ambos grupo QMT + y QMT-: cambios en el control sobre atención espacial.</li> <li>El grupo QMT+: menor sensibilidad al contraste que se puede predecir por el grosor de la capa de fibras nerviosas de la retina.</li> <li>Asociación en cambios de medida neurofisiológicas con el grosor capa de fibras nerviosas de la retina</li> </ul>
Rodríguez Martín et al. (2020)	CM 3 grupos <ul style="list-style-type: none"> <li>QMT+</li> <li>QMT-</li> <li>GCS</li> </ul>	Si	3 <ul style="list-style-type: none"> <li>Pre-QMT</li> <li>Durante QMT</li> <li>Post-QMT</li> </ul>	Entrevista semiestructurada HAD, EORTC QLQ-BR23 Subtest WAIS (Búsqueda de	<ul style="list-style-type: none"> <li>Disminución: La memoria, velocidad de procesamiento y atención</li> <li>A mayor nivel de ansiedad y depresión, mayor deterioro cognitivo.</li> <li>No se encontró relación entre calidad y vida y deterioro cognitivo</li> </ul>

Investigación	Muestra	Deterioro	Número de evaluaciones	Instrumentos	Resultados
				símbolos, Clave de números, Vocabulario), TMT, Stroop	
Hu et al. (2021)	CP 2 grupos • QMT+ • GCS	Sí	2 • Pre-QMT • 2-Post- QMT	MMSE y MoCA RMf en estado de reposo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Puntuaciones significativamente más bajas en MoCA comparando con GCS.</li> <li>• Correlación negativa: disminución en conectividad dinámica de la RND y MoCA.</li> </ul>
Bai et al. (2021)	CM 2 grupos • QMT+ • QMT-	Sí	2 • Pre-QMT • Post-QMT	AVLT, Test de atención (DSp2) FACT-Cog RMf estado de reposo ITD	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Deterioro en memoria,</li> <li>• Cambios en HoRE y FA.</li> <li>• No correlaciones significativas</li> </ul>
Dos Santos et al. (2021)	≥70 con distintos tipos de cáncer	Sí	4. • Pre-QMT • 2 Durante QMT • Después del 6° ciclo o post-QMT	MMSE IADL GDS15 MNA EORTC QLQ-C30	<ul style="list-style-type: none"> <li>• deterioro cognitivo: 18,7%</li> <li>• Factores predictivos: puntuaciones anormales en T1 en MNA y MMSE, las escalas funcionales de función física, función emocional y función social, y dolor.</li> </ul>
B. T. Chen et al. (2022)	CM Mismo que B. T. Chen, Sethi, et al., (2018)	No	Mismo que B. T. Chen, Sethi, et al., (2018)	NIH Toolbox Cognition Battery (PSM test) Resonancia magnética	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No observaron diferencia significativa en puntuaciones del PSM.</li> <li>• Conectividad de RND anterior es más débil y, más fuerte en la posterior en el grupo QMT y luego se revierte.</li> </ul>



Investigación	Muestra	Deterioro	Número de evaluaciones	Instrumentos	Resultados
Li et al. (2022)	CM 2 grupos • HER2 + • HER2 -	Sí	2 • Pre-QMT • Tras 6 ciclos de QMT	funcional en estado de reposo  MMSE, Test de fluencia verbal, Span de Dígitos, Tarea de Memoria Prospectiva basada en eventos, Tarea de Memoria Prospectiva basada en tiempo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Disminución de conectividad cerebral posterior</li> <li>• Correlación: puntaje PSM y matrices redes neuronales funcionales</li> <li>• Disminución significativa: MMSE, Span de dígitos, fluencias verbales, la tarea de memoria prospectiva basada en eventos y en tiempo.</li> <li>• Puntuaciones del grupo HER2+ en T2 fueron más altas y tuvieron significancia estadística.</li> <li>• La distribución de alelos del COMT fueron diferentes entre ambos grupos.</li> <li>• El tipo de alelo y fenotipo pueden ser factores protectores.</li> </ul>

*Abreviaturas:* CM: cáncer de mama; QMT: quimioterapia; FAC: Fluorouracilo, adriamicina y ciclofosfamida, quimioterapia; WAIS III: Escala Wechsler de Inteligencia para Adultos III; ROCFT: Test de la Figura Compleja de Rey; CVLT: Test de Aprendizaje Verbal de California; WMS III: Escala De Memoria De Wechsler III; FAS: test de fluencia verbal fonológica; JLO: Judgment of Line Orientation; TMT: Trail Making Test; WCST: Test de Clasificación de Tarjetas de Wisconsin; BDI: Inventario de Depresión de Beck; STAI: Inventario de Ansiedad Estado; FSI: Fatigue symptom inventory; MFSI-SF: Multidimensional Fatigue Symptom Inventory-Short Form; FACT-Cog: Evaluación de Funcionalidad en Tratamiento para el Cáncer-Función Cognitiva; CANTAB: Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery; ADNmt: ADN mitocondrial; GCS: Grupo control saludable; NIH: National Institutes of Health; RM(f): Resonancia Magnética (funcional); BFI: Brief Fatigue Inventory; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire C-30; FCEV: factor de crecimiento endotelial vascular; BCPT: Breast Cancer Prevention Trial Symptom Scale; TIWI: Three-Item Worry Index; PHQ-8: Cuestionario de Salud del Paciente; FACT-F: Evaluación Funcional De Terapia De Cáncer - Fatiga; PSQI: Índice de Calidad de Sueño de Pittsburgh; VWMT:

Verbal Working Memory Task; BAI: Inventario de Ansiedad de Beck; MMSE: Examen Cognoscitivo MINI-MENTAL; CCR: Cáncer Colorrectal; HVLT: Test de aprendizaje verbal de Hopkins; BVMT: Test breve de memoria visoespacial; ITD: Imágenes con tensor de difusión; ApoE: Apolipoproteína E; DHEA: dehidroepiandrosterona; DHEAS: dehidroepiandrosterona sulfatada; (f)ALFF: Amplitud (fraccional) de fluctuación de baja frecuencia; HoRe: Homogeneidad Regional; FA: Fracción de anisotropía HR: Receptor Estrógeno y Receptor de Progesterona; CPFDL: Corteza prefrontal dorsolateral; CP: Cáncer de pulmón; CH: Cáncer hematológico; EEG: electroencefalograma; PASAT: Paced Auditor Serial Adición Task; UFOV: Useful Field of View; TCO: Tomografía de coherencia óptica; ERP: potencial relacionado con el evento; CDA: contralateral delay activity; HAD: Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión; EORTC QLQ-BR23: Cuestionario de Calidad de Vida de la EORTC para Cáncer de Mama; MoCA: Montreal Cognitive Assessment; RCE: Red de control ejecutivo; RSM: Red sensoriomotora; RA: Red atencional; RAU: Red auditiva; AVLT: Test de aprendizaje auditivo-verbal de Rey; IADL: escala Lawton & Brody actividades instrumentales de la vida diaria; GDS: Escala de Depresión Geriátrica; MNA: Mini Nutritional Assessment; PSM test: Picture Sequence Memory test; RND: Red neuronal por defecto; HER2: receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2; COMT: Catecol-O-metiltransferasa

## Resultados

Los resultados se presentarán divididos en dos secciones principales:

1. Cambios cognitivos asociados a la quimioterapia y
2. Variables asociadas al impacto de la quimioterapia sobre el rendimiento cognitivo.

Dentro del apartado del deterioro cognitivo primero se hablará del deterioro general y luego se comentará sobre las distintas funciones cognitivas.

### Cambios Cognitivos Asociados a la Quimioterapia

En lo que se refiere a la proporción de pacientes con alteraciones cognitivas uno de los artículos revisados expone que el 12% de los pacientes con cáncer de mama presentaron deterioro (Chae et al., 2018), mientras Dos Santos et al. (2021), hallaron que un 18,7% de pacientes con distintos tipos de cáncer presentaron deterioro después del tratamiento.

No obstante, hay trabajos que hallan evidencias a favor de la presencia de deterioro cognitivo previo al tratamiento. Dos Santos et al. (2021) encontraron alteraciones cognitivas en el 27,7% de los afectados por cáncer previo a la quimioterapia, lo cual concuerda con otras investigaciones (H. Chen et al., 2019; Kuśmierk et al., 2020).

Ahora bien, en su estudio, B. T. Chen, Sethi, et al. (2018), no encontraron diferencias significativas entre las puntuaciones obtenidas por el grupo control saludable y las del grupo de quimioterapia previas al tratamiento. Tampoco encuentran diferencias significativas posterior al tratamiento.

Sin embargo, refieren que sí puede haber algún tipo de deterioro, ya que el grupo control mejora sus puntuaciones en la segunda medida por el aprendizaje que se da tras haber realizado la prueba previamente, mientras que el grupo que recibió tratamiento no presentó dicho aprendizaje en el retest. Este fenómeno se conoce como efecto de práctica y es frecuente en los estudios pre post

Con respecto a las pruebas de evaluación utilizadas en los distintos trabajos, en lo que se refiere a pruebas de cribado (MMSE y MoCA), en cinco de los 20 artículos las utilizaron; todos ellos hicieron uso del MMSE y uno aplicó ambas pruebas. De estos cinco artículos cuatro encontraron deterioro tras el tratamiento.

En su investigación Hormozi et al. (2019) detectaron disminuciones significativas a los seis meses en las puntuaciones del MMSE, pasando de ser normales previo al tratamiento, a ser sospechosas de deterioro cognitivo. Dos Santos et al. (2021), Li et al (2022) y H. Chen et al. (2019) también encontraron deterioro aplicando esta prueba.

Por su lado, Hu et al. (2021) no encontraron diferencias significativas en las puntuaciones del MMSE en personas con cáncer de pulmón, en cambio sí en las puntuaciones del MoCA, pero, no hubo diferencias significativas entre los tiempos de medidas por lo cual no se puede asegurar que el deterioro evidenciado sea causado por el tratamiento.

Seguidamente se detallarán los resultados por funciones cognitivas:

### *Atención*

De los estudios incluidos, 14 evaluaron específicamente la atención: ocho de ellos hablan de deterioro en dicha función, cuatro no encontraron deterioro, uno de los artículos a pesar de haber utilizado una batería que mide la atención, no especifica los resultados de cada una de las funciones, por lo cual no se puede asegurar si hubo o no deterioro de la función descrita en este apartado (Chae et al., 2018), y, otro no encontró diferencias significativas entre las dos medidas pero tampoco evidencian efecto de práctica (B. T. Chen, Sethi, et al., 2018).

Ng et al. (2018) reportaron que durante el tratamiento 21,9% de la muestra mostraron deterioro en atención, pero este porcentaje disminuyó a largo plazo a 16,1%, lo cual habla de un nivel de recuperación espontánea de la función. Esta última cifra se acerca más a la encontrada por Toh et al. (2019) en su investigación (12,7%).

Esta mejoría tras un periodo de tiempo concuerda con lo descrito en otros artículos donde los grupos que recibieron quimioterapia tuvieron menor rendimiento en las pruebas de atención a corto plazo, pero a largo plazo se recuperan o mejoran (Anderson et al., 2020; Kardan et al., 2019).

Otras investigaciones no observan dichas mejoras (Cerulla et al., 2017, 2019; Rodríguez Martín et al., 2020). Rodríguez Martín et al. (2020) encontraron que la atención disminuyó durante el tratamiento y la puntuación más baja se dio tras los dos meses de finalizado el tratamiento, es decir en la última medida que hicieron. Cerulla et al. (2017) observaron que el rendimiento en una de las pruebas de atención (TMT A) de los participantes había disminuido significativamente a corto plazo, sin embargo, las puntuaciones seguían estando dentro de la normalidad clínica. También, vieron un empeoramiento significativo en las puntuaciones en atención a largo plazo. En un estudio que realizaron más adelante, los autores encontraron que teniendo en cuenta el efecto de aprendizaje, los resultados hallados en el 2017 persistían (Cerulla et al., 2019). Otro artículo, encuentra deterioro no sólo en el grupo que pasó por quimioterapia sino también en aquellos pacientes que no pasaron por dicho

tratamiento, por lo cual no se puede asegurar que sea causado por la quimioterapia (Anderson et al., 2020).

Existen asimismo estudios que no evidencian cambios significativos en esta función tras el tratamiento. Es el caso de Bai et al. (2021) que no observaron cambios significativos en atención en pacientes con cáncer de mama y de Sales et al. (2019) que tampoco lo hicieron en pacientes con cáncer colorrectal.

### ***Memoria***

De los artículos revisados, 15 midieron el rendimiento de la memoria, de estos: nueve encontraron alteraciones y cuatro de ellos no encontraron ningún tipo de deterioro en esta función (Chen et al., 2018, 2019, 2022; Sales et al., 2019). Al igual que con la atención, un artículo a pesar de medir la función no especifica los resultados obtenidos en cada una de las funciones y otro, no encontró diferencias significativas pero tampoco aprendizaje tras el retest (Chae et al., 2018; B. T. Chen, Sethi, et al., 2018).

En lo que se refiere a prevalencia del deterioro de la memoria, en dos de los estudios consultados el porcentaje de personas que sufren deterioro varía, pero se encuentra que es alrededor del 20% (Ng et al., 2018; Toh et al., 2019). Ng et al. (2018) refieren que a corto plazo el 20,6% de sus participantes mostraron deterioro y a largo plazo el 19,8%. Por otro lado, Toh et al. (2019) encontraron que el 21,1% de las personas que completaron la evaluación mostraban deterioro en la función.

En cuanto a memoria a corto plazo, H. Chen et al. (2019) encontraron diferencias significativas en la prueba de Span de dígitos. Kardan et al. (2019) también encontraron deterioro en esta prueba tras un mes de haber acabado el tratamiento, pero existió recuperación espontánea siete meses tras terminarlo. Li et al. (2022), tuvieron resultados similares, la memoria a corto plazo se recuperó.

De manera similar, dos estudios encontraron que a corto plazo se evidenciaba deterioro en la memoria verbal pero a largo plazo volvía a niveles de línea base. Cerulla et al. (2017) encontraron que uno de sus grupos que recibió quimioterapia puntuaba más bajo en aprendizaje verbal del Test de Aprendizaje Verbal de California (CVLT). También, encontraron que a corto plazo los pacientes tenían puntuaciones más bajas, pero dentro de la normalidad clínica, en memoria diferida del mismo test, que se recuperaba a largo plazo. Rodríguez Martín et al. (2020) encontraron algo similar cuando pasaron la subtest de vocabulario del WAIS para medir memoria: a corto plazo evidenciaron deterioro y a largo se recuperaba. Bai et al. (2021) también

encontraron deterioro en las puntuaciones del Test de aprendizaje auditivo-verbal de Rey (AVLT), sin embargo, no realizaron evaluaciones a largo plazo por lo cual no es posible saber si se presentó recuperación de la función como en los otros dos artículos.

Aparte del deterioro en memoria a corto plazo, Li et al. (2022) encontraron una disminución significativa en las puntuaciones de las tareas de memoria prospectiva basada en eventos y en tiempo. Es decir que el grupo que pasó por quimioterapia presentaba dificultades en la capacidad de recordar para llevar a cabo un comportamiento con propósito en un momento o lugar en el futuro. En otro artículo se encontró también deterioro no solo en memoria prospectiva sino también en la retrospectiva utilizando cuestionarios (H. Chen et al., 2019).

Por lo que se refiere a la capacidad de reconocer un estímulo previamente presentado, Cerulla et al. (2019), tras corregir por efecto de práctica, encontraron también deterioro. En el estudio observaron que a corto plazo las puntuaciones en Memoria lógica II de la Escala de Memoria de Wechsler III (WMS-III) empeoran significativamente pero vuelven a los niveles de la línea base a largo plazo.

### ***Velocidad de Procesamiento***

De los 20 artículos revisados: 11 evaluaron la velocidad de procesamiento y de ellos, cinco describen deterioro en la función, cuatro no describen deterioro en la función descrita en este apartado (Anderson et al., 2020; B. T. Chen et al., 2019; B. T. Chen, Ghassaban, et al., 2018; Ng et al., 2018)

Al igual que en las otras funciones uno de los artículos dice que hay deterioro en todas las funciones pero no especifica cuánto (Chae et al., 2018) y otro no describe disminución en las puntuaciones pero sugiere que es posible que sí haya deterioro al no presentarse el efecto de práctica (B. T. Chen, Sethi, et al., 2018).

Toh et al. (2019) encontraron deterioro en dicho proceso en el 7,0% de su muestra. Cerulla et al. (2017) encontraron que las puntuaciones de uno de los grupos en Clave de números del WAIS III disminuyeron a largo plazo. Igualmente, tras corregir por efecto de aprendizaje descubrieron empeoramiento significativo en la misma prueba (Cerulla et al., 2019).

Además, Rodríguez Martín et al. (2020), hallaron que la velocidad de procesamiento se comportó de manera similar a la atención, es decir que disminuyó de manera significativa durante el tratamiento y la puntuación más baja se dio en la última medida, dos meses tras terminarlo.

Kuśmierek y su equipo (2020) también encontraron que las personas tratadas con quimioterapia tuvieron peor rendimiento en el TMT, prueba que utilizaron para medir esta función.

### ***Funciones Ejecutivas***

De los 20 artículos revisados: 13 midieron la función ejecutiva y, siete de ellos encontraron deterioro, y, cuatro de los artículos no evidenciaron deterioro en dicha función (B. T. Chen et al., 2019; B. T. Chen, Ghassaban, et al., 2018; Kardan et al., 2019; Rodríguez Martín et al., 2020)

De la misma manera que en las otras funciones uno no especifica los resultados en cada función y otro no encuentra diferencias pero habla de posible deterioro al no haber efecto de aprendizaje en el retest (Chae et al., 2018; B. T. Chen, Sethi, et al., 2018).

Cerulla et al. (2017) hallaron que su muestra tenía no solo puntuaciones significativamente más bajas, sino que por debajo de la normalidad clínica en el test de Clasificación de Tarjetas de Wisconsin (WCST) y en el test de colores y palabras Stroop. Es decir que mostraban un deterioro en cuanto a su flexibilidad cognitiva y a la interferencia. Más adelante, también encontraron que las puntuaciones disminuyeron significativamente en flexibilidad cognitiva e interferencia tanto a corto como a largo plazo (Cerulla et al., 2019).

Anderson et al (2020), también observaron diferencias en el Stroop, el grupo control saludable obtuvo mejores resultados en esta prueba que el grupo que recibió quimioterapia. Kuśmierek et al. (2020) también encontraron lo mismo y que también el grupo control saludable tenía un mejor rendimiento en el TMT.

Otro artículo refiere diferencias significativas entre el grupo que recibió quimioterapia y aquel que no, en pacientes con cáncer colorrectal en funciones ejecutivas (Sales et al., 2019). Encontraron que aunque el rendimiento fue más alto en el grupo que recibió quimioterapia, el rendimiento disminuyó significativamente más que en el grupo que no recibió dicho tratamiento.

En cuanto a memoria de trabajo, Cerulla et al. (2017) encontraron que las puntuaciones en la subprueba del WAIS III de Letras y número se encontraba dentro de la normalidad, pero las puntuaciones fueron significativamente menores tras someterse al tratamiento. Por añadidura, el deterioro seguía presente unas 75 semanas tras la primera evaluación. Encontraron lo mismo tras corregir por efecto de práctica en su posterior artículo (Cerulla et al.,

2019). Kuśmierek et al. (2020) también encontraron que el grupo control saludable tuvo mejores puntuaciones en memoria de trabajo.

En lo que se refiere a fluencia verbal varios artículos encontraron que se veía deteriorada. Cerulla et al. (2019) refieren un empeoramiento significativo en el FAS a corto plazo que se mantiene a largo plazo. H. Chen et al. (2019) también hallaron diferencias significativas en las puntuaciones del test de fluencia verbal (VFT) previo al tratamiento y tras completarlo. Algo parecido se describió en otros dos artículos sobre la misma prueba (Kuśmierek et al., 2020; Li et al., 2022). En uno, el grupo que fue tratado con quimioterapia obtuvo resultados significativamente más bajos que el grupo control saludable (Kuśmierek et al., 2020) y, en el otro, observaron disminución significativa en las puntuaciones de la prueba (Li et al., 2022).

### ***Otras Funciones***

Pocas publicaciones mencionan el lenguaje, aparte de la fluidez que se describe en el apartado de funciones ejecutivas, como una función que se ve afectada por la quimioterapia. No obstante, entre todos los artículos revisados, uno de ellos encontró que en los pacientes tratados con quimioterapia las puntuaciones en reconocimiento de lectura en voz alta disminuyeron en comparación a las del grupo control saludable. Estos pacientes tuvieron mayores dificultades para decodificar la lectura y pronunciar palabras sueltas o letras que se presentan en la pantalla de un ordenador (B. T. Chen, Sethi, et al., 2018).

Por otro lado, de los 20 artículos consultados sólo dos de ellos midieron las praxias visoconstructivas, alegando que nuevas investigaciones han visto deterioro en dicha área (Cerulla et al., 2017, 2019). Sin embargo, ninguna de ellas encontró deterioro en esta.

### **Variables Asociadas al Impacto de la Quimioterapia Sobre el Rendimiento Cognitivo**

La revisión destaca algunos factores que se podrían relacionar con el deterioro descrito previamente. Estos factores incluyen:

1. factores psicológicos y sociodemográficos,
2. el tipo de quimioterapia recibida, y
3. variables neurobiológicas.



### ***Variables Psicológicas y Sociodemográficas***

Diferentes estudios han encontrado factores psicológicos que se relacionan con el deterioro de distintas funciones cognitivas en los pacientes tras el tratamiento con quimioterapia. Hormozi et al. (2019) encontraron una relación significativa entre el rendimiento cognitivo tanto con la depresión como con la ansiedad, lo cual concuerda con lo encontrado por Rodríguez Martín et al. (2020).

Otros encontraron que la ansiedad y la fatiga eran predictores de deterioro cognitivo, específicamente de la velocidad de respuesta (Toh et al., 2019). Además, el presentar deterioro cognitivo previo al tratamiento también se encontró como factor predictor de deterioro cognitivo durante la quimioterapia en pacientes con cáncer de edad avanzada (Dos Santos et al., 2021). Por añadidura, encontraron que también eran predictores de dicho deterioro las puntuaciones anormales en las escalas funcionales de función física, función emocional, función social y dolor del EORTC QLQ-C30.

Por su parte, Rodríguez Martín et al. (2020) no encontraron relación entre la calidad de vida y el deterioro cognitivo.

En cuanto a variables sociodemográficas, un estudio encontró que la edad era un factor predictor para CRCI específicamente de atención en pacientes con cáncer de mama (Toh et al., 2019). Por otro lado, Dos Santos et al. (2021) determinaron que la desnutrición es un factor predictor de deterioro cognitivo en personas mayores de 70 años. También encontraron una asociación significativa entre el vivir solo y el deterioro cognitivo.

### ***Tipo de Quimioterapia***

Existen distintos fármacos que se utilizan para la quimioterapia y en diversos estudios se ha encontrado que estos tienen diferentes efectos en la cognición.

Concretamente Cerulla et al. (2017) tenían por objetivo identificar el papel que juegan los taxanos en el CRCI. El taxano es un fármaco que se suele utilizar con otros agentes quimioterapéuticos para el tratamiento del cáncer de mama, pero que tienen efectos neurotóxicos. Para ello estudiaron una muestra de pacientes que fueron tratados con Fluorouracilo más epirrubicina más ciclofosfamida (FEC) y uno con FEC más taxanos. Se halló que el grupo que fue tratado con taxanos disminuyó su rendimiento en Clave de números del WAIS III, Span de dígitos del WAIS III, aprendizaje verbal del CVLT y en el Grooved Pegboard test, lo cual no sucedió en el otro grupo. Por otro lado, el grupo tratado solo con FEC tuvo una media menor en el FAS y el TMT-B. Luego, a largo plazo encontraron que el grupo

tratado solo con FEC aún tenía diferencias significativas en FAS y Clave de números. El artículo concluye que los déficits agudos son mayores cuando se agregan taxanos a los tratamientos quimioterapéuticos.

Como se indicó en el apartado de deterioro de lenguaje, B. T. Chen, Sethi et al. (2018) encontraron diferencias en cuanto al rendimiento de lectura en voz alta. Los autores sugieren que dichas dificultades podrían estar relacionadas específicamente al tratamiento con docetaxel y ciclofosfamida. Además, este régimen de quimioterapia se relacionó a mayor reducción del lóbulo temporal en comparación a aquellos tratados con otros fármacos..

### *Variables Neurobiológicas*

En cuanto a conectividad funcional, Kardan et al. (2019) encontraron que al recibir quimioterapia la conectividad funcional entre el lóbulo parietal y el frontal sufría cambios que con el tiempo se revertían. Entre la medida de la línea base y un mes de postratamiento esta actividad disminuyó y a los siete meses postratamiento volvió a incrementar. Realizaron un análisis de mediación en el que probaron dos posibles modelos para saber cómo se relacionaban los cambios en la conectividad y los cambios cognitivos que hallaron ya que refieren una asociación entre ellos. Sin embargo, no hallaron evidencia para apoyar que la interrupción de la conexión se debiera a los cambios cognitivos, ni que los cambios cognitivos se deberían a la interrupción de la conectividad. Ahora bien, encontraron que el efecto directo de la quimioterapia más la recuperación son predictores de la conexión parietal frontal y la salud cognitiva.

Se han encontrado también alteraciones en la red neuronal por defecto (RND) que se han relacionado con el CIRC (B. T. Chen et al., 2022; Hu et al., 2021). En la investigación con pacientes con cáncer pulmonar, Hu et al. (2021) encontraron una correlación negativa entre las puntuaciones del MoCa y alteraciones de la conectividad funcional dinámica entre distintas partes de la RND en el grupo que pasó por quimioterapia. Por lo anterior, sugieren que estos cambios en la conectividad de red funcional pueden ser una forma efectiva de detectar cambios cognitivos.

Por su parte, B. T. Chen et al. (2022), encontraron que previo al tratamiento la conectividad de RND anterior era más débil, y más fuerte la posterior en el grupo que recibió quimioterapia. Esto luego se revierte tras el tratamiento, es decir una conectividad anterior más fuerte, y una más débil posterior. Adicionalmente, encontraron que la conectividad de red

funcional entre las subredes de RND después de la quimioterapia fue consistentemente más débil que previo al tratamiento.

Otro artículo refirió cambios en las conexiones del precúneo izquierdo tras la quimioterapia, un área de la RND (B. T. Chen et al., 2019). Estos autores no encontraron una correlación con los cambios cognitivos que observaron en las pruebas neuropsicológicas pero creen que se debe a un mecanismo compensatorio cerebral.

Otro artículo describe cambios en la conexión funcional de la red bilateral de la corteza prefrontal dorsolateral (CPF DL) (H. Chen et al., 2019). Encontraron una correlación positiva de la conexión funcional entre la CPF DL izquierda y precúneo izquierdo y la puntuación del cuestionario de memoria prospectiva en las pacientes con cáncer de mama.

Otro estudio encontró también cambios en la CPF DL, específicamente encontraron que la actividad cerebral de la CPF DL izquierda incrementó tras la quimioterapia, lo mismo sucedió con la actividad orbitofrontal derecha (Bai et al., 2021). Por otro lado, la actividad cerebral disminuyó en otras estructuras: en la hoja anterior del cerebelo, el giro temporal derecho del cerebelo, justo debajo de la región central, y el giro frontal medial. Tras distintas correcciones no se encontraron correlaciones estadísticamente significativas entre estos cambios y el deterioro cognitivo. También encontraron una disminución en la integridad de la materia blanca en la bóveda craneal y en el fascículo fronto-occipital superior.

En lo que se refiere al efecto que tiene la presencia de ciertos genes en el CRCI, los artículos revisados estudiaron el efecto del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2), catecol O-metiltransferasa (COMT) y la Apolipoproteína E4 (APOE e4). Li et al. (2022) encontraron diferencias en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo y negativo. Aquellas mujeres HER2+, que en investigaciones se ha relacionado al tejido cerebral saludable, puntuaron más alto en cognición general, habilidad de lenguaje espontáneo, memoria a corto plazo y memoria prospectiva tanto la basada en tiempo como en eventos, teniendo mayores facilidad en memoria a corto plazo, fluencia verbal y memoria prospectiva basada en eventos. Además, encontraron que la distribución de alelos del gen COMT, que se ha relacionado con distintas funciones cognitivas, fue diferente entre ambos grupos y que según la configuración de los alelos tenían menos probabilidad de presentar deterioro de memoria y mejores puntuaciones en tarea de memoria prospectiva basada en tiempo o mejores puntuaciones en MMSE y tarea de memoria prospectiva basada en tiempo.

En cuanto a neuroesteroides, uno de los artículos revisados estudió el factor de la Dehidroepiandrosterona sulfatada (DHEAS) un neuroesteroide que regula el neurodesarrollo y está asociado positivamente a la función cognitiva (Toh et al. 2019). Los autores encontraron

que los niveles de DHEAS, estaba asociado al deterioro subjetivo de fluidez verbal; observaron que por cada unidad de aumento había un 73% menos de riesgo de sufrir un deterioro cognitivo subjetivo de la fluidez verbal durante la quimioterapia.

### **Discusión**

Este trabajo cuyo objetivo era comprender las funciones cognitivas deterioradas por la quimio terapia y las variables asociadas a dicho deterioro permite vislumbrar que las principales funciones afectadas fueran la atención, la memoria, la velocidad de procesamiento y las funciones ejecutivas, sin embargo, pocos estudios evalúan otras funciones. También permite destacar la edad, la destrucción, el vivir sólo, la ansiedad, la depresión, y fatiga y las puntuaciones en las escalas funcionales como variables sociodemográficas y psicológicas que influyen en la aparición del deterioro. Además subraya que el CRCI se relaciona con el tipo de fármacos utilizados en el tratamiento. Por último, refleja las variables neurobiológicas que se relacionan con el deterioro, como lo son los cambios en las conexiones de la RND y la CPFDL, diferentes genes y proteínas y neuroesteroides.

Para dar respuesta a los objetivos de este trabajo y tras el análisis realizado, respecto al objetivo 1, “comprender cuáles son y cómo se ven afectadas las funciones cognitivas por el tratamiento oncológico quimioterapéutico antes y después del tratamiento”, se han obtenido conclusiones respecto a: la prevalencia, las pruebas utilizadas y los grupos de control.

En cuanto a prevalencia, Cerulla et al. (2022), en una revisión sistemática, hallaron que la prevalencia de CRCI en pacientes con cáncer de mama se sitúa entre el 17 y 75%, pero al utilizar pruebas objetivas este es de 33%. Además, encuentran que no hay prevalencias para otros tipos de cáncer. Esto puede ser debido a diferentes razones, entre ellas la falta de estudios en otros tipos de cáncer y que las primeras investigaciones se dieron en esta población. En este trabajo también se analizaron mayor cantidad de artículos sobre cáncer de mamá que cualquier otro tipo de cáncer.

Las diferencias en cuanto a prevalencias pueden deberse, como explican Wefel et al. (2011), a las grandes diferencias metodológicas entre las investigaciones. Algunas de estas diferencias resultan de la variedad de pruebas neuropsicológicas utilizadas y las diferencias en la definición de lo que se entiende por deterioro cognitivo. En este caso, la mayoría de los estudios seleccionados definieron deterioro como un cambio a nivel cognitivo pre y post tratamiento. La comparación de resultados derivados de trabajos que definen estos aspectos de forma diferente resulta controvertida.

Además, otros factores como el efecto de práctica podrían sesgar los resultados presentados por los diferentes grupos, a excepción de Cerulla et al, (2019) quienes aplicaron esta corrección.

En lo que se refiere a las pruebas utilizadas es importante resaltar que pocos artículos usan las pruebas recomendadas por el grupo de trabajo ICCTF. Muy pocos de los estudios evaluados hacen uso de alguna de las pruebas y ninguno hace uso de la batería entera. Incluso, dos de los artículos solo utilizan pruebas de cribado diseñadas para ser utilizadas en un contexto clínico. Es el caso del MoCA y el MMSE ambas herramientas son muy utilizadas para la identificación de pacientes con demencia (Arevalo-Rodriguez et al., 2015; Baek et al., 2016; Creavin et al., 2016; Korsnes, 2020). Aunque en la demencia hay un deterioro cognitivo por definición, no todas las personas con deterioro cognitivo sufren de demencia, por lo tanto, estas pruebas no son las más adecuada para el objetivo que plantean los estudios aquí revisados y puede llevar a que no se detecten algunos casos de deterioro.

Con respecto a los grupos de control, no todos los trabajos incluidos cuentan con grupo control sano y un grupo de personas con cáncer que no hayan sido tratadas con quimioterapia. La inclusión de estos grupos resulta útil para esclarecer si el deterioro cognitivo está presente y/o si los cambios se deben al efecto de la práctica o son secundarios a la enfermedad en sí, al tratamiento o a ambos. Futuros estudios deben enfocarse en determinar en qué porcentaje la patología por sí misma, el tipo de cáncer y su estadio, el protocolo específico de quimioterapia y las variables sociodemográficas y psicológicas, se relacionan al deterioro cognitivo.

Por lo que se refiere al objetivo 2, “analizar qué variables se relacionan con dicho deterioro”, se concluye que son pocas las variables sociodemográficas que se pueden relacionar con CRCI : la edad, el vivir solo, y la desnutrición.

Sería importante ver si hay diferencias por ejemplo entre sexos y nivel educativo. En cuanto al sexo, la ausencia de trabajos que analizan este efecto puede estar directamente relacionada con el hecho de que la mayoría de los artículos incluidos en la revisión evalúan pacientes con cáncer de mama (mayoritaria en mujeres). En un futuro es necesario continuar haciendo investigaciones sobre otros tipos de cáncer, ver cuál es el efecto que puede tener esto y además, de esta manera ver si el sexo podría ser una variable que influya en el deterioro.

Llama la atención que muchos de los artículos revisados encuentran correlatos neurobiológicos del deterioro, sin embargo, no muchos encuentran variables sociodemográficas y psicológicas que se relacionen con ello. Esto puede ser porque resulta más sencillo evaluar lo biológico por lo tanto los artículos encontrados estudiaron más estas variables. Una variable que los artículos revisados en este trabajo no mencionan y que sería

interesante evaluar es la reserva cognitiva. Sin embargo, hay otros estudios, que no se oncluyen en esta revisión por no cumplir con los criterios de inclusión, que si evalúan la reserva cognitiva y otras variables que se relacionan al deterioro cognitivo (Hardy et al., 2018; Janelins et al., 2018). Janelins et al. (2018) realizaron un estudio longitudinal con 580 participantes con cáncer de mama y encontraron que tener una edad más avanzada, ser de raza negra (en comparación con ser de raza blanca), el nivel educativo más bajo (en comparación con más de la escuela secundaria), bajas puntuaciones en reserva cognitiva, tener puntuaciones iniciales en ansiedad más altas y puntuaciones de depresión inicial más altas fueron predictores significativos de deterioro cognitivo. Pocos artículos revisados en este trabajo tuvieron alguno de estos factores en cuenta y aquellos que sí lo hicieron no hallaron que estos afectaran la cognición, con excepción de la edad y las puntuaciones en ansiedad y depresión.

Por otro lado, como se mencionó en la introducción, en España no se conoce actualmente el estado de los largos supervivientes. El periodo más largo de seguimiento de los artículos revisados fue el que realizaron Cerulla et al. (2017, 2019) que fue alrededor de 17 meses tras terminar el tratamiento. El aumento de la supervivencia al cáncer exige la realización de estudios de supervivientes a largo plazo. Es necesario saber si hay recuperación espontánea de más funciones, como parecen indicar algunos de los artículos revisados. El tener esto claro ayudará a generar intervenciones dirigidas a las necesidades reales de la población.

Para concluir, se puede decir que la evidencia apunta a que los pacientes, tratados con quimioterapia muestran un deterioro de las funciones de atención, funciones ejecutivas, memoria y velocidad de procesamiento y se pueden observar correlatos neurológicos del deterioro. Parece que distintos protocolos de quimioterapia tienen diferentes efectos en el CRCI, debido a los mecanismos de acción de dichos agentes quimioterapéuticos. La mayor edad, el vivir solos, niveles altos de ansiedad, depresión y fatiga influyen también en el deterioro. Sin embargo, las diferencias metodológicas hacen difícil unificar los resultados de los estudios. Es también importante tener en cuenta que la mayoría de los estudios se enfocan en cáncer de mama por lo que investigar sobre el efecto de la quimioterapia en otros tipos de cáncer es de suma importancia, como también lo es investigar a más largo plazo los posibles efectos de esta en la cognición. Tener este conocimiento puede facilitar decisiones médicas sobre qué tipo de tratamiento ofrecer a los pacientes teniendo en cuenta sus efectos secundarios. Además, permite realizar programas de estimulación cognitiva específicos dirigidos a trabajar problemas presentados por la población.

### Referencias

- Anderson, D. E., Kedar, S., Bhatt, V. R., Schmid, K., Holstein, S. A., & Rizzo, M. (2020). Neurophysiologic and ophthalmic markers of chemotherapy-related cognitive impairment in patients diagnosed with hematologic cancer: A feasibility study. *Journal of the Neurological Sciences*, *410*, 116644. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2019.116644>
- Arevalo-Rodriguez, I., Smailagic, N., Roqué i Figuls, M., Ciapponi, A., Sanchez-Perez, E., Giannakou, A., Pedraza, O. L., Bonfill Cosp, X., & Cullum, S. (2015). Mini-Mental State Examination (MMSE) for the detection of Alzheimer's disease and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI). *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, *2015*(3), CD010783. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010783.pub2>
- Baek, M. J., Kim, K., Park, Y. H., & Kim, S. (2016). The Validity and Reliability of the Mini-Mental State Examination-2 for Detecting Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease in a Korean Population. *PLoS ONE*, *11*(9), e0163792. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0163792>
- Bai, X., Zheng, J., Zhang, B., & Luo, Y. (2021). Cognitive Dysfunction and Neurophysiologic Mechanism of Breast Cancer Patients Undergoing Chemotherapy Based on Resting State Functional Magnetic Resonance Imaging. *World Neurosurgery*, *149*, 406-412. Scopus. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2020.10.066>
- Cancer Research UK. (2014). *What is cancer?* Cancer Research UK. <https://www.cancerresearchuk.org>
- Cerulla, N., Arcusa, À., Navarro, J.-B., de la Osa, N., Garolera, M., Enero, C., Chico, G., & Fernández-Morales, L. (2019). Cognitive impairment following chemotherapy for breast cancer: The impact of practice effect on results. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *41*(3), 290-299. <https://doi.org/10.1080/13803395.2018.1546381>
- Cerulla, N., Arcusa, À., Navarro, J.-B., Garolera, M., Enero, C., Chico, G., & Fernández-Morales, L. (2017). Role of taxanes in chemotherapy-related cognitive impairment: A prospective longitudinal study. *Breast Cancer Research and Treatment*, *164*(1), 179-187. Scopus. <https://doi.org/10.1007/s10549-017-4240-6>
- Cerulla Torrente, N., Navarro Pastor, J.-B., & de la Osa Chaparro, N. (2020). Systematic review of cognitive sequelae of non-central nervous system cancer and cancer therapy. *Journal of Cancer Survivorship*, *14*(4), 464-482. <https://doi.org/10.1007/s11764-020-00870-2>

- Chae, J.-W., Chua, P. S., Ng, T., Yeo, A. H. L., Shwe, M., Gan, Y. X., Dorajoo, S., Foo, K. M., Loh, K. W.-J., Koo, S.-L., Chay, W. Y., Tan, T. J. Y., Beh, S. Y., Lim, E. H., Lee, G. E., Dent, R., Yap, Y. S., Ng, R., Ho, H. K., & Chan, A. (2018). Association of mitochondrial DNA content in peripheral blood with cancer-related fatigue and chemotherapy-related cognitive impairment in early-stage breast cancer patients: A prospective cohort study. *Breast Cancer Research and Treatment*, *168*(3), 713-721. <https://doi.org/10.1007/s10549-017-4640-7>
- Chen, B. T., Chen, Z., Patel, S. K., Rockne, R. C., Wong, C. W., Root, J. C., Saykin, A. J., Ahles, T. A., Holodny, A. I., Sun, C.-L., Sedrak, M. S., Kim, H., Celis, A., Katheria, V., & Dale, W. (2022). Effect of chemotherapy on default mode network connectivity in older women with breast cancer. *Brain Imaging and Behavior*, *16*(1), 43-53. <https://doi.org/10.1007/s11682-021-00475-y>
- Chen, B. T., Ghassaban, K., Jin, T., Patel, S. K., Ye, N., Sun, C.-L., Kim, H., Rockne, R. C., Mark Haacke, E., Root, J. C., Saykin, A. J., Ahles, T. A., Holodny, A. I., Prakash, N., Mortimer, J., Waisman, J., Yuan, Y., Somlo, G., Li, D., ... Hurria, A. (2018). Subcortical brain iron deposition and cognitive performance in older women with breast cancer receiving adjuvant chemotherapy: A pilot MRI study. *Magnetic Resonance Imaging*, *54*, 218-224. <https://doi.org/10.1016/j.mri.2018.07.016>
- Chen, B. T., Jin, T., Patel, S. K., Ye, N., Ma, H., Wong, C. W., Rockne, R. C., Root, J. C., Saykin, A. J., Ahles, T. A., Holodny, A. I., Prakash, N., Mortimer, J., Waisman, J., Yuan, Y., Li, D., Sedrak, M. S., Vazquez, J., Katheria, V., & Dale, W. (2019). Intrinsic brain activity changes associated with adjuvant chemotherapy in older women with breast cancer: A pilot longitudinal study. *Breast Cancer Research and Treatment*, *176*(1), 181-189. <https://doi.org/10.1007/s10549-019-05230-y>
- Chen, B. T., Sethi, S. K., Jin, T., Patel, S. K., Ye, N., Sun, C.-L., Rockne, R. C., Haacke, E. M., Root, J. C., Saykin, A. J., Ahles, T. A., Holodny, A. I., Prakash, N., Mortimer, J., Waisman, J., Yuan, Y., Somlo, G., Li, D., Yang, R., ... Hurria, A. (2018). Assessing brain volume changes in older women with breast cancer receiving adjuvant chemotherapy: A brain magnetic resonance imaging pilot study. *Breast Cancer Research*, *20*(1), 38. <https://doi.org/10.1186/s13058-018-0965-3>
- Chen, H., Ding, K., Zhao, J., Chao, H. H., Li, C.-S. R., & Cheng, H. (2019). The dorsolateral prefrontal cortex is selectively involved in chemotherapy-related cognitive impairment in breast cancer patients with different hormone receptor expression. *American Journal of Cancer Research*, *9*(8), 1776-1785.



- Creavin, S. T., Wisniewski, S., Noel-Storr, A. H., Trevelyan, C. M., Hampton, T., Rayment, D., Thom, V. M., Nash, K. J. E., Elhamoui, H., Milligan, R., Patel, A. S., Tsivos, D. V., Wing, T., Phillips, E., Kellman, S. M., Shackleton, H. L., Singleton, G. F., Neale, B. E., Watton, M. E., & Cullum, S. (2016). Mini-Mental State Examination (MMSE) for the detection of dementia in clinically unevaluated people aged 65 and over in community and primary care populations. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 1, CD011145. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011145.pub2>
- Dos Santos, M., Licaj, I., Bellera, C., Cany, L., Binarelli, G., Soubeyran, P., & Joly, F. (2021). Cognitive Impairment in Older Cancer Patients Treated with First-Line Chemotherapy. *Cancers*, 13(24), 6171. <https://doi.org/10.3390/cancers13246171>
- Hardy, S. J., Krull, K. R., Wefel, J. S., & Janelsins, M. (2018). Cognitive Changes in Cancer Survivors. *American Society of Clinical Oncology Educational Book*, 38, 795-806. [https://doi.org/10.1200/EDBK\\_201179](https://doi.org/10.1200/EDBK_201179)
- Hernández, M., & Cruzado, J. A. (2013). La atención psicológica a pacientes con cáncer: De la evaluación al tratamiento. *Clínica y Salud*, 24(1), 1-9. <https://doi.org/10.5093/cl2013a1>
- Hormozi, M., Hashemi, S.-M., & Shahraki, S. (2019). Investigating Relationship between Pre- and Post- Chemotherapy Cognitive Performance with Levels of Depression and Anxiety in Breast Cancer Patients: A Cross-Sectional Study. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 20(12), 3831-3837. <https://doi.org/10.31557/APJCP.2019.20.12.3831>
- Hu, L., Ding, S., Zhang, Y., You, J., Shang, S., Wang, P., Yin, X., Xia, W., & Chen, Y.-C. (2021). Dynamic functional network connectivity reveals the brain functional alterations in lung cancer patients after chemotherapy. *Brain Imaging and Behavior*. <https://doi.org/10.1007/s11682-021-00575-9>
- Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos [NCI]. (2021). *¿Qué es el cáncer? - Instituto Nacional del Cáncer* (nciglobal,ncienterprise). <https://www.cancer.gov>
- Janelsins, M. C., Heckler, C. E., Peppone, L. J., Ahles, T. A., Mohile, S. G., Mustian, K. M., Palesh, O., O'Mara, A. M., Minasian, L. M., Williams, A. M., Magnuson, A., Geer, J., Dakhil, S. R., Hopkins, J. O., & Morrow, G. R. (2018). Longitudinal Trajectory and Characterization of Cancer-Related Cognitive Impairment in a Nationwide Cohort Study. *Journal of Clinical Oncology*, 36(32), 3231-3239. <https://doi.org/10.1200/JCO.2018.78.6624>
- Kardan, O., Reuter-Lorenz, P. A., Peltier, S., Churchill, N. W., Misic, B., Askren, M. K., Jung,

- M. S., Cimprich, B., & Berman, M. G. (2019). Brain connectivity tracks effects of chemotherapy separately from behavioral measures. *NeuroImage: Clinical*, *21*, 101654. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2019.101654>
- Korsnes, M. S. (2020). Performance on the mini-mental state exam and the Montreal cognitive assessment in a sample of old age psychiatric patients. *SAGE Open Medicine*, *8*, 2050312120957895. <https://doi.org/10.1177/2050312120957895>
- Kuśmierk, M., Jasionowska, J., Maruszewska, P., Kalinka-Warzocha, E., Gałęcki, P., Mikołajczyk, I., & Talarowska, M. (2020). The impact of cancer treatment on cognitive efficiency. *The European Journal of Psychiatry*, *34*(1), 20-26. <https://doi.org/10.1016/j.ejpsy.2019.10.002>
- Li, W., Zhang, Q., Cai, Y., Chen, T., & Cheng, H. (2022). The COMT Genetic Factor Regulates Chemotherapy-Related Prospective Memory Impairment in Survivors With HER2-/+ Breast Cancer. *Frontiers in Oncology*, *12*, 816923. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.816923>
- Ministerio de Sanidad. (2021). *Estrategia en Cáncer del Sistema Nacional de Salud*. [https://www.sanidad.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/Estrategia\\_en\\_cancer\\_del\\_Sistema\\_Nacional\\_de\\_Salud\\_Actualizacion\\_2021.pdf](https://www.sanidad.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/Estrategia_en_cancer_del_Sistema_Nacional_de_Salud_Actualizacion_2021.pdf)
- MoCA - Cognitive Assessment. (2022). *MoCA - Cognitive Assessment*. MoCA – Cognitive Assessment. <https://www.mocatest.org/>
- National Health Service [NHS]. (2017). *Cancer*. Nhs.Uk. <https://www.nhs.uk/conditions/cancer/>
- Ng, T., Phey, X. Y., Yeo, H. L., Shwe, M., Gan, Y. X., Ng, R., Ho, H. K., & Chan, A. (2018). Impact of Adjuvant Anthracycline-Based and Taxane-Based Chemotherapy on Plasma VEGF Levels and Cognitive Function in Breast Cancer Patients: A Longitudinal Study. *Clinical Breast Cancer*, *18*(5), e927-e937. <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2018.03.016>
- Organización Mundial de la Salud [OMS]. (2021). *Cáncer*. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
- Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., ... Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*, n71. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>
- Raffa, R. B., Duong, P. V., Finney, J., Garber, D. A., Lam, L. M., Mathew, S. S., Patel, N. N., Plaskett, K. C., Shah, M., & Jen Weng, H.-F. (2006). Is «chemo-fog»?chemo-brain»

- caused by cancer chemotherapy? *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 31(2), 129-138. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2710.2006.00726.x>
- Rodríguez Martín, B., Fernández Rodríguez, E. J., Rihuete Galve, M. I., & Cruz Hernández, J. J. (2020). Study of Chemotherapy-Induced Cognitive Impairment in Women with Breast Cancer. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(23), 8896. <https://doi.org/10.3390/ijerph17238896>
- Sales, M., Suemoto, C. K., Apolinario, D., Serrao, Valeria T., Andrade, C. S., Conceição, D. M., Amaro, E., de Melo, B. A. R., & Riechelmann, R. P. (2019). Effects of Adjuvant Chemotherapy on Cognitive Function of Patients With Early-stage Colorectal Cancer. *Clinical Colorectal Cancer*, 18(1), 19-27. <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2018.09.002>
- Sociedad Española de Oncología Médica [SEOM]. (2019). *¿Qué es el cáncer y cómo se desarrolla?* [www.seom.org](http://www.seom.org)
- Toh, Y. L., Shariq Mujtaba, J., Bansal, S., Yeo, A., Shwe, M., Lau, A. J., & Chan, A. (2019). Prechemotherapy Levels of Plasma Dehydroepiandrosterone and Its Sulfated Form as Predictors of Cancer-Related Cognitive Impairment in Patients with Breast Cancer Receiving Chemotherapy. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, 39(5), 553-563. <https://doi.org/10.1002/phar.2259>
- Van Dyk, K., & Ganz, P. A. (2021). Cancer-Related Cognitive Impairment in Patients With a History of Breast Cancer. *JAMA*, 326(17), 1736-1737. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.13309>
- Wefel, J. S., Vardy, J., Ahles, T., & Schagen, S. B. (2011). International Cognition and Cancer Task Force recommendations to harmonise studies of cognitive function in patients with cancer. *The Lancet Oncology*, 12(7), 703-708. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(10\)70294-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(10)70294-1)
- Weinberg, R. A. (1996). How Cancer Arises. *Scientific American*, 275(3), 62-70. <https://doi.org/10.1038/scientificamerican0996-62>