



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

**Quimioterapia para el cáncer de mama y deterioro cognitivo.
Un estudio observacional y longitudinal**

Doctoranda: Noemí Cerulla Torrente

Tesis Doctoral
2019

Directores:

Dr. José-Blas Navarro Pastor

Dra. Nuria de la Osa Chaparro

Doctorado en Psicología Clínica
Departamento de Psicología Clínica y de la Salud
Bellaterra, 2019



Universitat Autònoma de Barcelona

A l'Emili i al Josep. Gràcies.

Agradecimientos

Al Blas i a la Nuria, per ser-hi sempre, per fer-ho tot tan fàcil.

Gràcies a la Fundació Joan Costa i Roma, per donar l'oportunitat de fer aquest estudi.

Gràcies a totes les dones que hi han participat.

Als psicòlegs que les han valorat i a tots els professionals implicats, que comparteixen la coautoria dels articles que componen aquesta tesi. Especialment, a la Dra. Àngels Arcusa i al Dr. Fernández-Morales. Gràcies.

Del Consorci Sanitari de Terrassa, gràcies a la Carme Aracil per la monitorització de l'estudi i complimentació de la base de dades, a la Carme Pérez-Ventana i al servei de Biblioteca per la seva eficàcia quan es demana ajuda, al Dr.Sánchez Hidalgo per totes les hores invertides fent la base de dades d'aquest estudi.

A la Carme Civit per totes les facilitats del món i més.

A la Natàlia Cuenca per les Califòrnies, que no és poc.

Als pares i germans. Amb la seva ajuda tot és més fàcil.

I gràcies a tots aquells que m'han donat suport incondicional i que s'han interessat per aquest treball i per la meva feina.

ÍNDICE

1. Marco Teórico.....	1
1.1 Epidemiología del cáncer de mama.....	1
1.2 Tratamientos del cáncer de mama	2
1.2.1 Cirugía	2
1.2.2 Quimioterapia	3
1.2.3 Radioterapia	4
1.2.4 Terapia hormonal.....	4
1.2.5 Terapia biológica o inmunoterapia	5
1.3 Alteración cognitiva secundaria a quimioterapia para el cáncer de mama: de <i>Chemobrain a Cancer and Chemotherapy-Related Cognitive Impairment (CRCI)</i>	6
1.3.1 Primeros estudios de cáncer y cognición	7
1.3.2 Incidencia y prevalencia de CRCI en cáncer de mama	9
1.3.3 Patrón neuropsicológico y de neuroimagen del CRCI	10
1.3.4 Mecanismos etiológicos	13
1.3.5 Tratamientos del CRCI.....	15
1.4 Discrepancias entre estudios: aspectos metodológicos.....	17
1.4.1 Estudios transversales y longitudinales.....	17
1.4.2 Tipos de tratamiento	19
1.4.3 Grupos de comparación.....	19
1.4.4 Definiciones de deterioro cognitivo y pruebas neuropsicológicas.....	20
1.4.5. Control del efecto aprendizaje.....	22
2. Objetivos e hipótesis.....	25
2.1 Trabajo empírico 1	25
2.2 Trabajo empírico 2	25
3. Método.....	26
3.1. Diseño y participantes	26
3.3. Procedimiento	36
3.3.1 Corrección del efecto de aprendizaje	38
3.3.2 Definición de alteración cognitiva y declive cognitivo	39
3.4. Análisis estadístico	39
4. Resultados.....	42
4.1. Trabajo empírico 1	42
4.2 Trabajo empírico 2	47
5. Discusión	52

6. Limitaciones y fortalezas. Implicaciones para la práctica clínica	61
7. Futuras líneas de investigación.....	65
8. Conclusiones	67
9. Referencias.....	69
10. Anexos.....	91
Anexo 1: Características de los estudios longitudinales de deterioro cognitivo y cáncer de mama revisados	92
Anexo 2: Pruebas neuropsicológicas, cuestionarios utilizados y régimen de quimioterapia en los estudios longitudinales revisados	105

Abreviaturas / Acrónimos

ADN	Ácido desoxirribonucleico
ApoE	Epsilon 4 (ApoE-4): Apolipoproteína Epsilon alelo 4
BDI	<i>Beck Depression Inventory</i>
BRCA 1	<i>Breast Cancer 1</i>
BRCA 2	<i>Breast Cancer 2</i>
CVLT	<i>California Verbal Learning Test</i>
CRCI	<i>Cancer and Chemotherapy-Related Cognitive Impairment</i>
DA	Dopamina
DE	Desviación estándar
FEC	5-fluorouracil, epirubicina, ciclofosfamida
FSI	<i>Fatigue Symptom Inventory</i>
5-HT	Serotonina
HER2/neu	<i>Human epidermal growth factor receptor</i>
ICCTF	<i>International Cancer and Cognition Task Force</i>
JLO	<i>Judgement of Line Orientation</i>
Ki67	Grado de proliferación de un tumor
PET	Tomografía por Emisión de Positrones
ROCFT	<i>Rey-Osterrieth Complejo Figure Test</i>
SNC	Sistema Nervioso Central
STAI	<i>State-Trait Anxiety Inventory</i>
T	Taxanos
TMT	<i>Trails Making Test</i>
WAIS-III	<i>Wechsler Adult Intelligence Scale-III</i>
WCST	<i>Wisconsin Card Sorting Test</i>
WMS-III	<i>Wechsler Memory Scale-III</i>

RESUMEN

Objetivo: Estudiar y describir el rendimiento cognitivo en mujeres que han sido diagnosticadas de cáncer de mama *de novo* y han sido tratadas con quimioterapia con un régimen de 5-fluorouracilo, epirubicina y ciclofosfamida (FEC) con o sin taxanos (T) asociados.

Metodología: Esta Tesis se compone de dos artículos. En el primer estudio, se explora la presencia de efecto de práctica en las pruebas de valoración cognitiva cuando se administran en retest para analizar los efectos de la quimioterapia sobre la cognición. Para responder a este objetivo, se comparan los datos del conjunto de la muestra (N = 51) en los tres momentos de valoración: a nivel basal (después de ser sometidas a cirugía, pero antes de iniciar la quimioterapia) (T1), después de terminar los ciclos de quimioterapia (T2) y aproximadamente al año de haber terminado los ciclos (T3) para determinar si hay cambios significativos en el rendimiento. Por un lado, los resultados se analizan cuando las puntuaciones han sido corregidas por efecto de práctica, y por el otro, cuando no lo han sido. El segundo es un estudio en el que se describen los efectos de los taxanos sobre la cognición cuando se añaden a la quimioterapia con FEC. Por este motivo se comparan dos grupos de pacientes: un grupo tratado con FEC (n = 26) y otro grupo tratado con FEC + T (n = 25), valorados en tres ocasiones (T1, T2 y T3). Se trata de un estudio en el que se hace un seguimiento longitudinal y se compara el rendimiento entre los dos grupos en cada uno de los momentos de valoración, incluyendo la corrección por efecto de práctica en los momentos T2 y T3.

Resultados: En el primer estudio, se observa una fuerte presencia de efectos de práctica en los retests con pruebas neuropsicológicas. Por tanto, se pone de manifiesto la necesidad de controlarlos para poder leer e interpretar de forma adecuada los resultados de los estudios longitudinales sobre la relación entre la quimioterapia para el cáncer y la alteración de la cognición. En el segundo estudio se observa que, una vez finalizados los ciclos de tratamiento con quimioterapia (T2), hay una disminución estadísticamente significativa del rendimiento en pruebas de atención visual, memoria verbal diferida y funciones ejecutivas en ambos grupos, siendo el grupo tratado con taxanos (FEC + T) el que obtiene, además, peor rendimiento en pruebas de atención auditiva, aprendizaje verbal y velocidad tanto motora como del procesamiento de la información. En T3 se siguen observando diferencias significativas en atención visual y en algunas medidas de funciones ejecutivas cuando se compara con el rendimiento basal (T1). En el resto de medidas que se encontraban alteradas en T2, el grupo FEC + T vuelve a los rendimientos similares a los basales (T1), mientras que en el grupo FEC se observan diferencias significativas en velocidad de procesamiento de información.

Conclusiones: En estudios longitudinales de cognición y quimioterapia con valoraciones repetidas hay una fuerte presencia de efectos de práctica, que hay que controlar. La quimioterapia para el cáncer de mama con FEC puede producir alteración en algunas funciones cognitivas tanto a corto plazo (al finalizar el tratamiento) como a largo plazo (al año de haberlo terminado). Cuando al tratamiento con FEC se añaden taxanos, se afectan más funciones cognitivas a corto plazo. A largo plazo, continúan observándose rendimientos deficitarios en funciones atencionales y ejecutivas, mientras que la memoria verbal vuelve a rendimientos similares a los obtenidos en situación basal.

RESUM

Objectiu: Estudiar i descriure el rendiment cognitiu en dones que han estat diagnosticades de càncer de mama *de novo* i han estat tractades amb quimioteràpia amb un règim de 5-fluorouracil, epirubicina i ciclofosfamida (FEC) amb o sense taxans (T) associats.

Metodologia: Aquesta Tesi es compon de dos articles. En el primer estudi, s'explora la presència d'efecte de pràctica en les proves de valoració cognitiva quan s'administren en retest per analitzar els efectes de la quimioteràpia sobre la cognició. Per respondre a aquest objectiu, es comparen les dades del conjunt de la mostra (N=51) en els tres moments de valoració: a nivell basal (després de ser sotmeses a cirurgia, però abans d'iniciar la quimioteràpia) (T1), després d'acabar els cicles de quimioteràpia (T2) i aproximadament a l'any d'haver acabat els cicles (T3) per determinar si hi ha canvis significatius en el rendiment. Per una banda, els resultats s'analitzen quan les puntuacions han estat corregides per efecte de pràctica, i per l'altra, quan no ho han estat. El segon és un estudi en què es descriuen els efectes dels taxans sobre la cognició quan s'afegeixen a la quimioteràpia amb FEC. Per aquest motiu, es comparen dos grups de pacients: un grup tractat amb FEC (n=26) i un altre grup tractat amb FEC + T (n=25), valorats en tres ocasions (T1, T2 i T3). Es tracta d'un estudi en el qual es fa un seguiment longitudinal i es compara el rendiment entre els dos grups en cadascun dels moments de valoració incloent la correcció per efecte de pràctica en els moments T2 i T3.

Resultats: En el primer estudi, s'observa la forta presència d'efectes de pràctica en els retests amb proves neuropsicològiques. Per tant, es posa de manifest la necessitat de controlar-los per poder llegir i interpretar de manera adequada els resultats dels estudis longitudinals sobre la relació entre la quimioteràpia per al càncer i l'alteració de la cognició. En el segon estudi, s'observa que, un cop finalitzats els cicles de tractament amb quimioteràpia (T2) hi ha una disminució estadísticament significativa del rendiment en proves d'atenció visual, memòria diferida i funcions executives en ambdós grups, essent el grup tractat amb taxans (FEC + T) el que obté, a més, pitjor rendiment en proves d'atenció auditiva, aprenentatge verbal i velocitat tant motora com del processament de la informació. A T3 es continuen observant diferències significatives en atenció visual i en algunes mesures de funcions executives quan es compara amb el rendiment basal (T1). En la resta de mesures que es trobaven alterades a T2, el grup tractat amb taxans retorna als rendiments del nivell basal (T1), mentre que en el grup FEC s'observen diferències significatives en velocitat de processament d'informació.

Conclusions: En estudis longitudinals de cognició i quimioteràpia amb valoracions repetides hi ha una forta presència d'efectes de pràctica, que cal controlar. La quimioteràpia per al càncer de mama amb FEC pot produir alteració en algunes funcions cognitives tant a curt termini (en acabar el tractament) com a llarg termini (a l'any d'haver-lo acabat). Quan s'afegeixen taxans al tractament amb FEC, s'afecten més funcions cognitives a curt termini. A llarg termini continuen observant-se rendiments deficitaris en funcions atencionals i executives, mentre que la memòria verbal torna a rendiments similars als obtinguts en situació basal.

ABSTRACT

Aim: To study and to describe the cognitive performance of women diagnosed with breast cancer *de novo* and treated with chemotherapy with a 5-fluorouracil, epirubicine and cyclophosphamide (FEC) regimen with or without added taxanes (T).

Methodology: This Thesis is composed of two articles. The first study explores the presence of practice effect on cognitive tests when they are administered serially with the aim of studying the effects of chemotherapy on cognition. For this purpose, we compare the data of the entire sample (N = 51) at three time points: at baseline (after surgery but before starting chemotherapy; T1) after finishing treatment with chemotherapy (T2) and approximately a year after T2 (T3) to determine if there are significant changes in performance. Results are analyzed when the scores are corrected for practice effect and when they are not corrected for practice effect. The second article studies the effects of taxanes on cognition when are they added to a regimen consisting in FEC for breast cancer. Two groups of patients, one group treated with FEC (n = 26) and another group treated with FEC + T (n = 25) are compared. Women participants are evaluated on three occasions: T1, T2 and T3. It is a longitudinal study that compares the cognitive performance between the two groups in each moment of assessment, including the correction for practice effects at T2 and T3.

Results: The first study shows the strong presence of the practice effects on neuropsychological tests scores and highlights the need to control them to interpret results properly in longitudinal studies about the relationship between chemotherapy for breast cancer and cognitive impairment.

Results from the second study show that when treatment with chemotherapy is finished (T2), there is statistically significant worsening in tests of visual attention, memory, executive functions and delayed memory in both groups. The group treated with FEC and taxanes (FEC + T) has, in addition, worse performance in tests of auditory attention, verbal learning and speed of both motor and information processing.

At T3 there are still significant differences in visual attention and executive functions when compared to baseline (T1). In other measures that were found impaired at T2, the group treated with taxanes returns to baseline performance (T1), while in the FEC group there are significant differences in speed of processing compared with baseline.

Conclusions: In longitudinal studies of cognition and chemotherapy with repeated assessments there is a strong presence of practice effects that has to be controlled.

Chemotherapy for breast cancer with a FEC regimen can cause cognitive impairment at short-term when the treatment is finished but also at long-term, a year after finishing it. When taxanes are added to a FEC regimen, there are more cognitive functions affected at the short-term assessment.

At long-term follow-up is found impaired attention and executive functions, while verbal memory returns to baseline performance.

1. Marco Teórico

1.1 Epidemiología del cáncer de mama

El cáncer de mama es el tipo de tumor maligno más común en mujeres en todo el mundo. Unas 30.000 mujeres se diagnostican anualmente en España (Asociación Española Contra el Cáncer, 2018). Representa el 29% de nuevos casos de cáncer y un 14% de muertes por cáncer se deben a este tipo, después del de pulmón como causa específica de muerte por cáncer (American Cancer Society, 2008). La incidencia aumenta con la edad, sobre todo a partir de los 50 años, aunque aproximadamente un 23% de los cánceres de mama son diagnosticados en mujeres menores de 45 años. Se trata de una enfermedad prácticamente exclusiva de las mujeres, ya que solo un 1% de los afectados son hombres. Las tasas de incidencia han aumentado en parte por el incremento en el uso de métodos de detección precoz (Senkus et al., 2015), lo cual también ha favorecido una reducción de las tasas de mortalidad debidas a cáncer de mama. No obstante, en el mundo hay gran variabilidad en cuanto a incidencia, mortalidad y supervivencia como resultado de diferentes factores. El estilo de vida y el acceso al diagnóstico precoz y los tratamientos específicos son elementos que contribuyen a ello (Ahles y Root, 2018).

Hay factores que se han relacionado con un mayor riesgo de padecer cáncer de mama: la dieta (sobre todo el consumo de alcohol), la exposición a radiaciones (especialmente en mujeres jóvenes), factores genéticos (heredabilidad de genes de susceptibilidad para cáncer, como BRCA1 y BRCA2) y factores hormonales (tiempo de exposición a hormonas tanto endógenas como exógenas: menarquia temprana, menopausia tardía, nuliparidad, edad superior a 30 años al tener el primer hijo, uso de tratamiento hormonal sustitutivo y uso de anticonceptivos orales) (Marchand y Stewart, 2018). Los cánceres de mama por predisposición genética representan aproximadamente un 10%. Por lo tanto, la mayoría de ellos tienen causa multifactorial. De hecho, un 50% de mujeres con cáncer de mama no tienen factores de riesgo identificables, aparte de ser mujeres y envejecer (Fernández-Morales, 2015).

Aunque se engloba en un mismo término, el cáncer de mama es una enfermedad heterogénea, con mucha diversidad biológica y clínica (Fernández-

Morales, 2015). Por lo tanto, los esquemas de tratamiento son complejos e implican necesariamente un abordaje multidisciplinar. Las terapias para el cáncer de mama son múltiples e incluyen la cirugía, la quimioterapia, la radioterapia, la terapia hormonal y la inmunoterapia o terapia biológica, entre otras. Los tratamientos se deciden en función de múltiples variables, entre las cuales están la edad, el estatus menopáusico, el tamaño del tumor y su grado histológico, la presencia de afectación de nódulos linfáticos y número de nódulos afectados, la presencia de metástasis distantes, el estado de los receptores de estrógeno y progesterona (su positividad), la presencia (o ausencia) del receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2/neu) y la tasa de proliferación del tumor (Ki67) (Senkus et al., 2015).

1.2 Tratamientos del cáncer de mama

1.2.1 Cirugía

La resección del tumor es la primera maniobra terapéutica en caso de que éste sea operable. El objetivo de la cirugía es eliminar el tumor preservando el máximo de tejido sano con márgenes libres de enfermedad. Las características anatomopatológicas de la muestra guiarán la terapia posterior (quimioterapia, terapia hormonal, terapias dirigidas...). Los términos que se aplican habitualmente en cirugía de la mama son lumpectomía o tumorectomía para referirse a las mastectomías parciales (en las que se preserva la mama) y mastectomía radical para las totales (en las que se extirpa la mama). Otro objetivo de la cirugía es el estudio de los ganglios linfáticos axilares para determinar estadiaje del cáncer y establecer el pronóstico. La disección axilar es necesaria cuando se sospecha afectación en ganglios. Actualmente la opción estándar es la biopsia de ganglio centinela, que es el primer ganglio linfático al que drena el tumor para determinar presencia o ausencia de enfermedad en otros ganglios.

1.2.2 Quimioterapia

Quimioterapia es un término genérico que hace referencia a los diferentes tipos de fármacos con efecto antineoplásico y que se administran de forma combinada. Puede administrarse antes de la cirugía para intentar reducir el tamaño del tumor a extirpar (denominada neoadyuvante o primaria) o después de la cirugía (complementaria o adyuvante). En general, la quimioterapia que se utiliza en el tratamiento para el cáncer de mama se basa en agentes alquilantes (como la ciclofosfamida y el carboplatino), productos naturales (derivados de fuentes naturales, como las antraciclinas -epirubicina, doxorubicina- y los taxanos) y otros como la eribulina, gemcitabina, vinorelbina o capecitabina. Mediante diferentes mecanismos de acción, estos agentes intervienen en la disrupción de la proliferación celular y se combinan para optimizar la muerte de las células cancerosas.

La administración de quimioterapia en mujeres con cáncer de mama es en la mayoría de casos por vía intravenosa. El régimen con una combinación de 5-fluorouracilo, epirubicina y ciclofosfamida (FEC) es frecuente en el tratamiento del cáncer de mama de estadios I a III, que puede asociarse a un taxano (paclitaxel, docetaxel, nab-paclitaxel) de forma simultánea o secuencial. Otras pautas pueden combinar taxanos y carboplatino, vinorelbina en monoterapia o en combinación, eribulina en monoterapia y capecitabina (fármaco que se administra por vía oral).

La quimioterapia es un tratamiento sistémico con múltiples efectos secundarios de aparición aguda, subaguda o crónica. Esta toxicidad se manifiesta con síntomas gastrointestinales (náuseas, vómitos) inflamación del interior de la boca y garganta (mucositis), dolores articulares o musculares (artralgias, mialgias), astenia y anorexia, cardiotoxicidad, toxicidad gonadal, y otras menos frecuentes, que se clasifican en grados según su intensidad y duración. Algunos fármacos son potencialmente neurotóxicos, tanto a nivel periférico, con aparición de neuropatía sensorial, como ocurre con la administración de taxanos, como central, con alteración de funciones cognitivas de más o menos gravedad. En este sentido, se han descrito casos de alteración aguda y grave de la cognición en pacientes tratados con determinados tipos de quimioterapia por afectación del Sistema Nervioso Central (SNC), como la leucoencefalopatía por administración de metotrexato endovenoso o intratecal como efecto secundario grave del tratamiento (Merriman, Von Ah, Miaskowski, y Aouizerat, 2013; Ouimet, 2011).

Este trabajo se centra en un tipo de alteración cognitiva secundaria al tratamiento con quimioterapia en pacientes con cáncer de mama, más leve pero frecuente y con un gran impacto en la calidad de vida de las mujeres que la experimentan. Este trastorno puede aparecer en cualquier momento a lo largo del tratamiento, clásicamente se ha asociado a la presencia de depresión y ansiedad secundarias al diagnóstico de cáncer, y que se ha denominado en inglés (entre otros términos) *Chemotherapy-Related Cognitive Impairment* (CRCI) o alteración cognitiva secundaria a la quimioterapia.

1.2.3 Radioterapia

Generalmente se administra después de la cirugía y la quimioterapia, pero puede administrarse para disminuir el tamaño del tumor antes de su resección o para controlar la enfermedad en una zona determinada (E. S. McDonald, Clark, Tchou, Zhang, y Freedman, 2016). La radioterapia con irradiación de toda la mama o el lecho de la mastectomía puede incluir también las áreas ganglionares de la axila, la fosa supraclavicular y la cadena mamaria interna en algunos casos seleccionados.

1.2.4 Terapia hormonal

La mayoría de cánceres de mama son positivos para los receptores de estrógeno y/o progesterona, lo cual significa que el tumor es sensible a estas hormonas y por tanto crece en respuesta a su presencia. La positividad de los receptores determinará si la paciente se puede beneficiar de recibir terapia hormonal, que bloqueará la acción de estas hormonas. Una vez finalizada la quimioterapia o bien tras la cirugía, y en caso de receptores de estrógeno y/o progesterona positivos, se inicia la terapia hormonal. Se utilizan inhibidores de la aromatasa (letrozol, anastrozol, exemestano) en caso de mujeres postmenopáusicas en el momento de diagnóstico, o moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (tamoxifeno) en caso de mujeres premenopáusicas, aunque el tamoxifeno también puede administrarse en mujeres postmenopáusicas. Estos tratamientos juegan un papel crítico a la hora de reducir el riesgo de recurrencia local y distante del cáncer primario (Ganz, 2016). Normalmente el tratamiento hormonal se administra en períodos de 5-10 años, ya que

se ha visto que de esta manera se mejora la supervivencia (Lee, Tierney, Wu, Pritchard, y Rochon, 2016).

La terapia hormonal, al igual que la quimioterapia, puede tener efectos negativos sobre la cognición: en una revisión reciente de 21 estudios sobre terapia hormonal en supervivientes de cáncer de mama (Lee et al., 2016) se encuentra de forma consistente una relación positiva entre uso de dicha terapia y alteración cognitiva, tanto a corto (con una duración del tratamiento menor de 2 años) como a largo plazo (con una duración del tratamiento de más de 2 años), en los dominios de aprendizaje y memoria, velocidad de procesamiento y funciones ejecutivas, que son las funciones en las que sobre todo se centran los estudios (Buwalda y Schagen, 2013; Lee et al., 2016).

1.2.5 Terapia biológica o inmunoterapia

Al igual que la quimioterapia, ésta es una terapia sistémica, pero en este caso solo está indicada para aquellas mujeres que sobreexpresan la proteína HER2 positiva. HER2/neu es una proteína que pertenece a la familia de los receptores del factor de crecimiento epidérmico humano. La sobreexpresión del receptor HER2 está relacionada con la disregulación de la división celular y en último término tiene un papel crítico en el origen de algunos cánceres de mama (Fernández-Morales, 2015). Los tumores de mama con amplificación del gen HER2 y la sobreexpresión del receptor HER-2/neu están relacionados con unas características clínicas específicas: suelen ser cánceres más agresivos y con peor pronóstico (Nicolini, Ferrari, y Duffy, 2018). La determinación del estatus de HER2 permite establecer el beneficio de terapias con anticuerpos monoclonales específicos contra ese receptor (trastuzumab, pertuzumab), que tiene por objetivo unirse a las células cancerígenas y bloquear el exceso de HER2. Hasta la fecha se desconocen los efectos cognitivos secundarios a la administración de trastuzumab y pertuzumab.

En resumen, hay diferentes estrategias de tratamiento para el cáncer de mama y suelen darse combinadas, con esquemas complejos que tienen en consideración múltiples variables. Se trata de terapias muy eficaces, pero no exentas de efectos secundarios que tienen un impacto importante sobre la calidad de vida de las mujeres

tratadas (Dwek, Rixon, Simon, Hurt, y Newman, 2015). Uno de estos efectos secundarios es la alteración cognitiva secundaria a quimioterapia.

1.3 Alteración cognitiva secundaria a quimioterapia para el cáncer de mama: de *Chemobrain* a *Cancer and Chemotherapy-Related Cognitive Impairment (CRCI)*

La mejora en la eficacia de los tratamientos antineoplásicos ha incrementado la supervivencia a largo plazo: muchas personas tendrán que vivir con las secuelas de haber padecido un cáncer y también con los efectos secundarios de los diferentes tratamientos recibidos, repercusiones que pueden ser de larga duración. Por otra parte, la mejora de los fármacos para el control de algunos efectos secundarios como las náuseas y los vómitos ha hecho surgir preocupación e interés por otras consecuencias de la terapia, como el deterioro cognitivo asociado al cáncer y/o al tratamiento para el cáncer (*CRCI* en sus siglas en inglés) (Dwek et al., 2015).

La Asociación Americana contra el Cáncer define la alteración cognitiva secundaria a quimioterapia para el cáncer de mama como una disminución de la agudeza mental, con incremento de los olvidos, problemas para concentrarse y recordar detalles, dificultades para realizar varias tareas a la vez y dificultad para terminar tareas (Vannorsdall, 2017; Vega, Dumas, y Newhouse, 2016).

En 1999, Mann fue el primero que acuñó el término *Chemobrain* para referirse a la sensación subjetiva de alteración cognitiva asociada al tratamiento con quimioterapia (Mann, 1999). A esta sensación también se la denominó *Chemofog* (Argyriou, Assimakopoulos, Iconomou, Giannakopoulou, y Kalofonos, 2011). Más tarde ha habido críticas a estos términos porque en definitiva no abrazaban la complejidad del fenómeno (Cheung et al., 2015; Ribí, 2012). Hede (2008) proponía el término *Cancerbrain*; otros autores hablan de *Chemotherapy-Related Cognitive Impairment* (Raffa et al., 2006), pero finalmente, la expresión *Cancer and/or Chemotherapy-Related Cognitive Impairment (CRCI)* se ha impuesto a los otros términos para referirse a esta condición en los estudios científicos sobre el tema (Hurria, Somlo, y Ahles, 2007). No obstante, los términos *Chemobrain* y *Chemofog* continúan utilizándose de forma frecuente en informaciones dirigidas a pacientes (Asher, 2011).

En español se ha traducido como *Quimiocerebro* (Asociación Americana contra el Cáncer).

1.3.1 Primeros estudios de cáncer y cognición

Uno de los primeros estudios sobre la relación entre cáncer fuera del SNC y alteración cognitiva fue el de Levine, Silberfarb, y Lipowski (1978). No era el primero sobre esta cuestión (Hinton, 1972; Schmid-Wermser, Nagel, y Schmid, 1974), pero sí el primero que enfatizó la necesidad de hacer pruebas cognitivas de forma rutinaria en pacientes con cáncer. En este estudio, se consideró la alteración de la memoria, de la atención y de la percepción como signos cardinales de trastorno cerebral en personas con cáncer, que podían tener efectos devastadores para la autoestima del paciente, generar ansiedad y depresión e interferir en el trabajo, las actividades sociales y las relaciones familiares. Levine et al. (1978) subrayaban ya entonces la necesidad de valorar la presencia de deterioro cognitivo y de estudiar la causa para poder tratarla. En estos primeros estudios no se hacía referencia específica a la quimioterapia para el cáncer como fuente potencial de toxicidad y causa de déficit cognitivo. Sin embargo, son importantes en la medida en que llaman la atención sobre la posibilidad de aparición de efectos secundarios sobre la cognición a lo largo del tratamiento, más allá de otros síntomas como la depresión asociada al diagnóstico de cáncer.

El deterioro cognitivo como efecto secundario de la quimioterapia en adultos fue descrito en 1980 en una serie de artículos. En un primer estudio con una muestra de 50 pacientes oncológicos, Oxman y Silverfarb (1980) encontraron peor funcionamiento cognitivo en las personas tratadas con quimioterapia, independientemente de la localización del cáncer, de si había o no metástasis cerebral o de los fármacos utilizados. En un segundo estudio, siendo éste longitudinal y con una muestra de 10 pacientes, no encontraron diferencias entre las valoraciones, pero justificaron los resultados negativos por diferencias con la muestra del primer estudio y por un posible efecto de aprendizaje de las pruebas administradas, que habría enmascarado los efectos deletéreos del tratamiento (Oxman y Silverfarb, 1980). El efecto de aprendizaje se define como la mejora en el rendimiento en los tests cognitivos debido a la exposición repetida a los tests y en ausencia de intervención (Bartels, Wegrzyn, Wiedl, Ackermann, y Ehrenreich, 2010), y que no reflejan un cambio real en las habilidades cognitivas (Duff, Horn, Foster, y Hoffman, 2015). En

este sentido, el efecto de aprendizaje de las pruebas neuropsicológicas es un aspecto metodológico relevante en los estudios longitudinales de CRCI (Vardy, Wefel, Ahles, Tannock, y Schagen, 2007).

Estos tres estudios iniciales tenían limitaciones metodológicas. El primero (Levine et al., 1978) era retrospectivo, con una muestra heterogénea en cuanto a tipos de cáncer y con un diagnóstico clínico sin medidas objetivas de funcionamiento cognitivo. Por otra parte, el primer estudio de Silverfarb fue también transversal y, por tanto, con imposibilidad de establecer causalidad y finalmente, el tercer estudio comentado no controló el efecto de aprendizaje de las pruebas neuropsicológicas.

En 1995 vuelve a surgir interés sobre el deterioro cognitivo secundario a la quimioterapia y aparecen artículos científicos específicos. Los trabajos de Wieneke y Dienst (1995), Van Dam, Schagen, Muller, Boogerd, Wall et al. (1998) y Schagen, van Dam, Muller, Boogerd, Lindeboom et al. (1999) son los primeros estudios que se publican, todos ellos transversales. Se deberá esperar hasta 2004 para que vuelva a aparecer publicado un estudio longitudinal (Wefel, Lenzi, Theriault, Davis, y Meyers, 2004). Todos estos primeros estudios transversales hallan alteración cognitiva en mujeres tratadas con quimioterapia en comparación con mujeres sin tratamiento (Schagen et al., 1999), además de una relación inversa entre duración del tratamiento y deterioro cognitivo (Wieneke y Dienst, 1995) y una relación directa entre dosis de quimioterapia y riesgo de deterioro cognitivo (Van Dam et al., 1998).

En 2004 aparecen dos estudios longitudinales (Iconomou, Mega, Koutras, Iconomou, y Kalofonos, 2004; Wefel et al., 2004), aunque será el estudio de Wefel et al. (2004) el que se tomará como referente en el inicio de la literatura sobre cognición y cáncer. Por su parte, el estudio de Iconomou et al. (2004) tenía como objetivo determinar predictores de calidad de vida en una muestra de 102 pacientes con cáncer tratados con quimioterapia, de los cuales el 25.5% eran mujeres con cáncer de mama. Se valoraron ansiedad, depresión, fatiga y cognición antes de empezar la quimioterapia y una vez finalizada. En sus resultados no observaron diferencias entre el rendimiento cognitivo previo y posterior al tratamiento, si bien éste fue valorado mediante un Mini-Mental State Examination (MMSE) de Folstein y Folstein (Folstein, Folstein, y McHugh, 1975), que es una prueba de cribaje que ha demostrado ser poco sensible a cambios cognitivos sutiles y, por lo tanto, poco útil en este campo (Vannorsdall, 2017). El estudio de Wefel et al. (Wefel et al., 2004) es el segundo

estudio longitudinal después del de Oxman y Silverfarb (1980), y el primero en utilizar una muestra formada exclusivamente por mujeres con cáncer de mama, con una *N* de 18. Este estudio es importante porque es el primero que describió presencia de deterioro cognitivo previo al inicio del tratamiento con quimioterapia (hasta un 33% de la muestra), sugiriendo que el cáncer mismo como enfermedad podría tener efectos negativos para la cognición. Posteriormente también se ha hablado de la anestesia y de la cirugía para el cáncer como fuente potencial de alteración cognitiva (Dwek et al., 2015). Es en este contexto en el que el término CRCI toma sentido, ya que incluye el cáncer mismo y los diferentes tipos de tratamiento, sugiriendo la naturaleza multifactorial del concepto, y enfatiza la necesidad de valorar la cognición de forma previa al inicio de cualquier tratamiento (Vardy et al., 2007).

A partir del estudio de Wefel et al. (2004) ha aumentado de forma importante el número de publicaciones sobre alteración cognitiva secundaria al tratamiento para el cáncer. La mayoría de estudios utilizan muestras de mujeres con cáncer de mama, ya que representa el cáncer más frecuente entre mujeres, con tasas altas de supervivencia, lo cual hace posible seguir su trayectoria a largo plazo. No obstante, existen estudios recientes en otros tipos de población adulta con tumores sólidos fuera del SNC, como el cáncer de próstata (McGinty et al., 2014), colorrectal (Dwek et al., 2015) o de pulmón (Simó et al., 2016), que también hallan cambios cognitivos a lo largo del tratamiento, si bien con un patrón de alteración neuropsicológica distinto (Cruzado et al., 2014).

1.3.2 Incidencia y prevalencia de CRCI en cáncer de mama

La incidencia anual de CRCI en cáncer de mama actualmente es desconocida, ya que varía considerablemente entre estudios (Vardy, Bray, y Dhillon, 2017). Algunos autores la sitúan entre un 17 y un 75% de las mujeres tratadas (Jean-Pierre y McDonald, 2016), aunque estas cifras se desprenden de estudios iniciales, muchos de ellos transversales y que no incluyen valoración neuropsicológica, basándose entonces en la presencia de quejas subjetivas de las pacientes. Cuando se incluye valoración objetiva, el porcentaje se sitúa alrededor del 33% (Vardy, Bray et al., 2017). Por lo tanto y teniendo en cuenta estas cifras, la incidencia anual de CRCI se situaría alrededor de 33 por cada 100 mujeres tratadas para cáncer de mama.

En cuanto a prevalencia, la mayoría de los estudios longitudinales muestra que en un 65-75% de las pacientes se halla empeoramiento cognitivo una vez terminado el tratamiento para el cáncer (Bray, Dhillon, Bell et al., 2017; Janelsins, Kesler, Ahles, y Morrow, 2014; Vannorsdall, 2017), y aproximadamente un 35% continuará con un peor rendimiento cognitivo en comparación a su estado previo al inicio del tratamiento meses o incluso años después de haberlo finalizado (Janelsins et al., 2011; Kayl, Wefel, y Meyers, 2006).

Las diferencias de incidencia y prevalencia entre estudios están relacionadas, entre otros, con los puntos de corte para definir deterioro cognitivo, los instrumentos de valoración neuropsicológica que se ha utilizado (Morse, Rodgers, Verrill, y Kendell, 2003) y el hecho de tener en cuenta o no el efecto de práctica de las pruebas administradas (Lindner et al., 2014), aspectos que en el estudio sobre cognición y cáncer no están consensuados. Estudios cualitativos hallan que hasta un 63% de los supervivientes de cáncer se queja de problemas de atención y de concentración; un 50%, de problemas de memoria, y un 38%, de problemas de pensamiento (Wagner, Sweet, Butt, Lai, y Cella, 2009). Las quejas subjetivas más frecuentes en mujeres con cáncer de mama sometidas a quimioterapia son: dificultad para focalizar y mantener la atención, problemas para recordar o dificultad a la hora de querer hacer dos tareas a la vez (Myers, 2012), lentitud del pensamiento, dificultad para resolver tareas que antes eran simples (Thielen, 2008), sensación de repetirse sin querer, dificultades para seguir lo que se lee, inseguridad en la conducción (Myers, 2013), menos eficiencia (Boykoff, Moieni, y Subramanian, 2009), dificultad para planificar y sensación de intermitencia de los fallos, que los vuelve poco predecibles (Downie, Mar Fan, Houédé-Tchen, y Tannock, 2006). Estas quejas subjetivas correlacionan de forma positiva con presencia de ansiedad y depresión y de forma negativa con la calidad de vida percibida (Hutchinson, Hosking, Kichenadasse, Mattiske, y Wilson, 2012).

1.3.3 Patrón neuropsicológico y de neuroimagen del CRCI

La valoración neuropsicológica previa al inicio de la quimioterapia permite establecer el rendimiento cognitivo basal y es necesaria en los estudios longitudinales para poder establecer causalidad entre tratamiento y alteración cognitiva (Wefel et al., 2004). La repetición de las pruebas a lo largo del tiempo permite detectar cambios de rendimiento cognitivo asociados al tratamiento, incluso cuando las puntuaciones

continúan dentro de los rangos de lo que se considera normal. Permite además objetivar el patrón de alteración, determinando puntos fuertes y débiles del rendimiento cognitivo (Van Dyk, Ganz, Ercoli, Petersen, y Crespi, 2016).

Si bien los test están diseñados para evaluar sobre todo una función en concreto, en la resolución de un test intervienen múltiples funciones cognitivas (Lezak, Howieson, Bigler, y Tranel, 2012). Por ejemplo, en una prueba de memoria verbal en la que el sujeto tiene que evocar todo lo que recuerde de una historia que el examinador lee, también interviene la comprensión verbal (el sujeto tiene que entender la instrucción de la prueba), la atención (debe estar pendiente mientras se le lee la historia), además de la memoria. Este hecho ha contribuido a los diferentes resultados entre estudios, ya que existen inconsistencias considerables al atribuir un test cognitivo a un dominio cognitivo o bien a otro (Lambert et al., 2018). Éste y otros motivos, como la falta de consenso entre investigadores a la hora de escoger los instrumentos de valoración cognitiva, probablemente han determinado que el patrón de alteración neuropsicológica hallado en los estudios iniciales fuera poco específico: en dos metaanálisis en que se analizó la alteración cognitiva secundaria a quimioterapia para el cáncer de mama se describía alteración en atención, memoria, lenguaje, capacidad visoespacial y capacidad visuoconstructiva (Falletti, Sanfilippo, Maruff, Weih, y Phillips, 2005; Stewart, Bielajew, Collins, Parkinson, y Tomiak, 2006). No obstante, excepto un estudio longitudinal (Wefel et al., 2004), el resto de los estudios incluidos en estos dos metaanálisis eran transversales, mientras que investigaciones más recientes y longitudinales muestran una alteración que se caracteriza por ser difusa más que focal (Kesler y Blayney, 2016; Simó, Rifà-Ros, Rodríguez-Fornells, y Bruna, 2013), sin que se localice en un hemisferio determinado (Noggle y Dean, 2013), y con un patrón de afectación fronto-subcortical (Schagen y Wefel, 2013) con alteración de funciones atencionales, mnésicas y ejecutivas, así como de la velocidad motora y también de la velocidad de procesamiento de la información. Actualmente y en general, se considera que otras funciones como el lenguaje o la capacidad visoespacial y visuoconstructiva se mantienen preservadas a lo largo de la quimioterapia para el cáncer de mama (Vannorsdall, 2017; Vega et al., 2016). Este patrón neuropsicológico es congruente con el tipo de quejas que presentan las mujeres a lo largo del tratamiento, como dificultades de concentración, dificultades para hacer varias tareas a la vez o fallos de memoria (Myers, 2012).

El patrón clínico de alteración cognitiva en mujeres con cáncer de mama sometidas a quimioterapia es acorde con los hallazgos de neuroimagen estructural y funcional. En estudios en neuroimagen estructural, se halla reducción de volumen de sustancia gris y sustancia blanca subcortical cerebral en algunas regiones (circunvolución parahipocámpica, córtex prefrontal y cíngulo y precuneus) (Argyriou et al., 2011) y cambios en la microestructura de la sustancia blanca (Deprez et al., 2012; B. C. McDonald, Conroy, Ahles, West, y Saykin, 2012), regiones que soportan las funciones cognitivas que comúnmente se describen como alteradas debido a este tratamiento (atención, memoria, funciones ejecutivas y velocidad de procesamiento). Por otra parte, los estudios de neuroimagen funcional hallan patrones de activación distintos en mujeres que han sido tratadas con quimioterapia para el cáncer de mama comparadas con controles sanas, con un reclutamiento más amplio de tejido cerebral para desempeñar una misma tarea. Este reclutamiento reflejaría mecanismos compensatorios que permitirían mantener el nivel de rendimiento, que se ha relacionado a su vez con un aumento del esfuerzo mental y consecuentemente, de la fatiga, que es un efecto secundario altamente frecuente del tratamiento con quimioterapia (Andryszak, Wiłkość, Izdebski, y Żurawski, 2017).

Así mismo, estudios con animales tratados con quimioterapia muestran también un patrón fronto-hipocámpico similar al que se encuentra en humanos (Kaiser, Bledowski, y Dietrich, 2014; Seigers y Fardell, 2011). No obstante, en estos estudios preclínicos existen diferencias metodológicas que hacen difícil la comparación entre hallazgos (Evenden, 2013). Por este motivo, la International Cancer and Cognition Force (ICCTF), una organización que agrupa diferentes profesionales relacionados con el estudio del deterioro cognitivo asociado al cáncer y al tratamiento para el cáncer, ha publicado recientemente un artículo con recomendaciones para la homogeneización de estudios con animales (Winocur et al., 2018).

En relación a la perdurabilidad de la alteración en estudios de neuroimagen, si bien en algunos estudios transversales se hallan diferencias a nivel estructural y funcional en algunas regiones cerebrales a 10 y 20 años después de finalizar la quimioterapia (de Ruitter et al., 2011; Koppelmans et al., 2014), estudios longitudinales sugieren en general una mejora estructural progresiva (Ahles et al., 2010; Ferguson et al., 2010; Lepage et al., 2014; Schagen et al., 2002), así como un retorno a la línea basal de la activación cerebral (B. C. McDonald et al., 2012). Estos resultados de recuperación a largo plazo son acordes a los resultados obtenidos en estudios

clínicos, aunque algunas investigaciones sugieren que la edad, el tipo de cáncer, el tipo de tratamiento y la dosis pueden estar relacionados con una mayor vulnerabilidad a los efectos de la quimioterapia (Ahles et al., 2010) y por lo tanto, con una recuperación del daño más lenta (Baltan, 2016). Al igual que con los estudios preclínicos, la ICCTF ha publicado recientemente recomendaciones para la homogeneización de los estudios de neuroimagen (Deprez et al., 2018).

1.3.4 Mecanismos etiológicos

Actualmente no se sabe con certeza cuál es el mecanismo subyacente de la alteración cognitiva secundaria a la quimioterapia para el cáncer de mama (Vardy, Bray et al., 2017). Se trata de un fenómeno complejo, probablemente multicausal (Ahles y Saykin, 2007), con efecto sinérgico o aditivo de los distintos factores implicados (Kaiser et al., 2014).

Entre las causas potenciales habría:

a) Daño directo al Sistema Nervioso Central (SNC)

Hasta hace poco se creía que los fármacos utilizados en quimioterapia no podían cruzar la barrera hematoencefálica por su tamaño molecular, pero recientemente se ha comprobado que algunos sí la cruzan, pudiendo ejercer pues un efecto directo sobre el tejido cerebral (Merriman et al., 2013). En este sentido, la vulnerabilidad de algunas células, como los oligodendrocitos que forman la mielina en el SNC o las células progenitoras neurales, podría tener un rol causal en el fenómeno de la neurotoxicidad (Kaiser et al., 2014).

b) Daño indirecto al SNC

1) Citoquinas proinflamatorias. Las citoquinas tienen un papel importante en la actividad normal del SNC, ya que modulan el funcionamiento de las células gliales y neuronales, la reparación neuronal y el metabolismo de la dopamina (DA) y el de la serotonina (5-HT) y tienen un rol en los procesos inflamatorios (Ahles y Saykin, 2007). Hay datos que apuntan a que la

quimioterapia provoca disregulación de citoquinas y que este hecho a la vez está relacionado con la presencia de neurotoxicidad (Castel et al., 2017).

2) Variabilidad genética de los transportadores de la barrera hematoencefálica, que pueden alterar su estructura, haciéndola más permeable a los tóxicos (Argyriou et al., 2011).

3) Disminución de la longitud de los telómeros, relacionada con el envejecimiento celular (Mandelblatt et al., 2013).

Entre otros factores asociados a la aparición de alteración cognitiva habría:

4) Cambios hormonales secundarios a la quimioterapia: disminución de los niveles de estrógeno por menopausia inducida por el propio tratamiento (Lee et al., 2016).

5) Cardiotoxicidad secundaria a quimioterapia, que podría reducir el flujo sanguíneo cerebral (Merriman et al., 2013).

6) Anemia secundaria al tratamiento: no hay evidencia concluyente de la relación entre baja hemoglobina y cognición, pero esta hipótesis se ha utilizado como base teórica para determinar si la administración de eritropoyetina (una proteína que estimula la producción de células rojas) mejora la cognición en personas con anemia, con resultados contradictorios (Von Ah, Storey, Jansen, y Allen, 2013).

7) Polimorfismos genéticos:

a) ApoE4. Éste es un factor asociado a una capacidad reducida de reparación del daño del ácido desoxirribonucleico (ADN). La ApoE se localiza en el cromosoma 19 y está relacionada con el transporte de lípidos y la regulación de la inflamación y tiene tres alelos (2, 3 y 4) (Castel et al., 2017). La presencia de uno o dos alelos 4 aumenta la susceptibilidad a daño en el SNC. Se trata de un factor inespecífico, que se relaciona con la dificultad de recuperación del SNC tras una lesión (Ahles et al., 2014).

b) COMT Val. En este mismo sentido, en sujetos sanos, tener uno o dos alelos valina en el codón 158 del gen de la COMT (catecol-o-metiltransferasa) está relacionado con un peor rendimiento cognitivo en comparación con los portadores del alelo metionina, debido a que la valina está relacionada con la rápida degradación de neurotransmisores catecolaminérgicos, como la dopamina, relacionados con funciones cognitivas como la atención (Mandelblatt, Jacobsen, y Ahles, 2014).

8) Depresión y ansiedad: la sintomatología depresiva y/o ansiosa, muchas veces presente tras el diagnóstico de cáncer y durante el proceso de la enfermedad, no está relacionada con la presencia de CRCI, pero sí con la presencia y gravedad de las quejas cognitivas subjetivas (Hutchinson et al., 2012). Sin embargo, son factores a controlar, ya que por sí solos podrían ser causantes de alteración cognitiva (Reid-Arndt, 2006) y pueden ser, pues, variables de confusión.

1.3.5 Tratamientos del CRCI

La eficacia de los fármacos probados para el tratamiento del CRCI ha sido limitada, de modo que hasta la actualidad no hay evidencia suficiente para recomendar ninguno de ellos (Vardy, Bray et al., 2017). Los psicoestimulantes, como el metilfenidato, d-metilfenidato y el modafinilo, la epoetina-alfa (agente estimulante eritropoyético), el ginkgo biloba (extracto herbal con propiedades neuroprotectoras) y el donepezilo (inhibidor de la acetilcolinesterasa usado en demencia tipo Alzheimer) no han demostrado claramente un efecto sobre la función cognitiva en mujeres con alteración cognitiva secundaria al tratamiento para el cáncer de mama (Chan, McCarthy, Devenish, Sullivan, y Chan, 2015; Fardell, Vardy, Johnston, y Winocur, 2011; Morean, O'Dwyer, y Cherney, 2015).

Por otra parte, los estudios sobre terapias no farmacológicas, aunque son metodológicamente heterogéneos, con medidas de resultados diferentes y distintas técnicas de entrenamiento cognitivo (Bray, Dhillon, Bell et al., 2017) hallan resultados prometedores (Morean et al., 2015). El entrenamiento cognitivo, basado en la repetición de tareas estructuradas (Reijnders, van Heugten, y van Boxtel, 2013) y las estrategias compensatorias (Gehring, Roukema, y Sitskoorn, 2012), dirigidas a la

minimización del impacto de los fallos cognitivos en las actividades diarias mediante la adquisición de nuevos comportamientos para compensar estos fallos (Park, Jung, Kim, y Bae, 2017), han mostrado resultados positivos. Existen varios programas de intervención no farmacológica. Por ejemplo, Ferguson, McDonald, Rocque, Furstenberg, Horrigan, et al. (2012) han desarrollado el programa MAAT (*Memory and Attention Adaptation Training*) para minimizar el impacto del cambio cognitivo en la calidad de vida y la funcionalidad de los adultos supervivientes a un cáncer mediante la potenciación de respuestas cognitivas y conductuales adaptativas. El programa MAAT incluye sesiones en las que se trabaja: 1) información sobre el CRCI, reatribución de los síntomas cognitivos, funcionamiento de la memoria y de la atención, así como factores que pueden alterarlas, como el estrés; 2) entrenamiento en autoconciencia mediante automonitorización de los fallos que ocurren en la vida cotidiana para identificar situaciones de riesgo y ayudar a discernir qué estrategias compensatorias pueden ser más adecuadas en cada momento; 3) autorregulación, mediante disminución del estrés con técnicas de relajación, mejora del sueño y de la fatiga, y 4) entrenamiento en estrategias compensatorias, tanto internas (entrenamiento en autoinstrucciones) como externas (uso de listas, calendarios y agendas, alarmas...). Muchos de los componentes de este programa son comunes a otras intervenciones no farmacológicas. En el caso del MAAT, éste ha demostrado mejora de la velocidad de procesamiento y disminución de las quejas subjetivas de las pacientes en comparación a un grupo control activo, en el que las pacientes establecían alianza terapéutica con el clínico, pero sin que se promoviera el cambio conductual activo propio del MAAT (Ferguson et al., 2016). El MAAT también ha mostrado eficacia cuando es administrado mediante videoconferencia (Ferguson et al., 2016). Otros programas, como el Cognitive-Behavioral Model of Everyday Memory (CBMEM) de McDougall, Becker, Acee, Vaughan, y Delville (2011), con ocho sesiones de intervención, el de Schuurs y Green (2013), con un programa de rehabilitación cognitiva de cuatro semanas, o el de Ercoli, Castellon, Hunter, Kwan, Kahn-Mills, et al. (2013), con una intervención de cinco semanas, también han hallado resultados positivos.

Así mismo, el ejercicio físico ha mostrado efectos beneficiosos, con mejora tanto de la cognición valorada con pruebas neuropsicológicas como de las quejas subjetivas de las pacientes (Campbell et al., 2018). Estas intervenciones se basan en la hipótesis de que existe un aumento de la oxigenación y del riego sanguíneo en el cerebro, de forma que hay mejora del funcionamiento cerebrovascular (Nelson, Nandy,

y Roth, 2007), reducción del estrés (Ganz, 2012) y, consecuentemente, mejora cognitiva. En su estudio, Campbell et al. (2018) hallan mejora en el patrón de activación cerebral en resonancia magnética en mujeres tratadas con quimioterapia para el cáncer de mama después de terapia basada en ejercicio físico, con disminución de la activación sin cambio en el rendimiento objetivo, que se interpreta como aumento de la eficiencia para compensar el déficit subyacente. Otras formas de ejercicio físico, como el yoga, también han demostrado resultados positivos (Derry et al., 2015).

Algunas de las limitaciones metodológicas en las intervenciones no farmacológicas son: muestras pequeñas (menos de 50 personas por condición terapéutica), investigadores no ciegos al tipo de tratamiento de los pacientes, alta tasa de abandono del tratamiento por ser demasiado exigente en número de visitas, falta de seguimientos a largo plazo y falta de medidas objetivas de valoración cognitiva (Chan et al., 2015; Morean et al., 2015).

1.4 Discrepancias entre estudios: aspectos metodológicos

Las diferencias metodológicas entre investigaciones han dificultado la comparación entre resultados. La ICCTF ha trazado recomendaciones en dos documentos publicados hasta la fecha para armonizar los estudios sobre función cognitiva en pacientes con cáncer (Joly et al., 2015; Wefel, Vardy, Ahles, y Schagen, 2011).

Las siguientes son las principales limitaciones metodológicas de los estudios en cognición y cáncer.

1.4.1 Estudios transversales y longitudinales

Prácticamente la totalidad de los estudios sobre cáncer de mama y cognición fueron transversales hasta el año 2004. Como ya se ha expuesto previamente, dos metaanálisis prácticamente paralelos en el tiempo (Falleti et al., 2005; Stewart et al., 2006), que revisaban 5 y 6 estudios respectivamente (todos transversales excepto uno), informaban de la presencia de una alteración neuropsicológica leve pero

significativa en mujeres tratadas con quimioterapia para el cáncer de mama, con un patrón de afectación relativamente global de las funciones cognitivas. No obstante, con una sola valoración postquimioterapia, los estudios transversales no podían establecer causalidad entre el tratamiento y la aparición del déficit cognitivo (Anderson-Hanley, Sherman, Riggs, Agocha, y Compas, 2003), por lo que actualmente se recomienda realizar estudios longitudinales con una valoración previa al inicio del tratamiento con quimioterapia (Vardy, Bray et al., 2017). Además, los estudios transversales se han caracterizado en su mayoría por tener muestras pequeñas y regímenes heterogéneos, y se han diferenciado por el momento concreto en que se ha llevado a cabo la valoración neuropsicológica, con un rango de entre 5 meses (Wieneke y Dienst, 1995) hasta 10 años (Ahles et al., 2002) e incluso 20 años después de la finalización del tratamiento (Koppelmans et al., 2012). Las diferentes definiciones de rendimiento cognitivo, así como las medidas de valoración utilizadas (algunas poco sensibles), la falta de especificidad del perfil cognitivo (no se encuentra un perfil de alteración concreto), la baja potencia estadística y la falta de la publicación del tamaño del efecto de las diferencias son otros de los factores que contribuyen a las limitaciones metodológicas de estos estudios (Morse et al., 2003).

Hasta la fecha hay aproximadamente 34 estudios longitudinales sobre la relación entre quimioterapia para cáncer de mama y cognición. En el Anexo 1 se muestra un resumen de los estudios longitudinales publicados revisados, así como sus resultados. La mayoría de ellos establecen relación causal entre quimioterapia y alteración cognitiva, si bien otros no la hallan (Ando-Tanabe et al., 2014; Biglia et al., 2010; Debess, Riis, Engebjerg, y Ewertz, 2010; Hermelink et al., 2008; Jenkins et al., 2006; Mehlsen, Pedersen, Jensen, y Zachariae, 2009; Tager et al., 2010). Las diferencias metodológicas en el diseño de los estudios tienen un rol relevante en estos resultados conflictivos (Ahles y Root, 2018). Todos los estudios longitudinales revisados incluyen una valoración cognitiva previa al inicio de la quimioterapia, y más de la mitad incluyen más de dos valoraciones, con seguimientos más allá del momento de finalización de la quimioterapia, aportando así datos sobre la trayectoria de la función cognitiva (Ahles et al., 2010; Bender et al., 2006; Biglia et al., 2010; Collins, Mackenzie, Stewart, Bielajew, y Verma, 2009; Hedayati, Alinaghizadeh, Schedin, Nyman, y Albertsson, 2012; Hermelink et al., 2008; Jansen, Cooper, Dodd, y Miaskowski, 2011; Jenkins et al., 2006; Quesnel, Savard, y Ivers, 2009; Ruzich, Ryan, Owen, Delahunty, y Stuart-Harris, 2007; Tager et al., 2010; Wefel et al., 2004; Wefel, Saleeba, Buzdar, y Meyers, 2010). Si bien la mayoría de estos estudios describen

recuperación de las funciones cognitivas a lo largo del tiempo, algunos siguen hallando alteración a 3, 6 y 12 meses después de la quimioterapia (Ahles et al., 2010; Bender et al., 2006; Collins et al., 2009; Quesnel et al., 2009; Ruzich et al., 2007; Tager et al., 2010; Wefel et al., 2010), sin que el rendimiento se restablezca hasta niveles previos al tratamiento. Por otra parte, otros autores hallan alteración cognitiva demorada que no estaba presente en la valoración postquimioterapia (Wefel et al., 2010).

1.4.2 Tipos de tratamiento

Los estudios de cognición y cáncer de mama (tanto transversales como longitudinales) suelen agrupar pacientes tratadas con diferentes combinaciones de quimioterapia para obtener muestras más amplias. Sin embargo, los distintos fármacos actúan mediante mecanismos de acción diversos y, por lo tanto, puede haber un efecto diferencial sobre la cognición en función de la combinación de agentes (Dodd, Cho, Cooper, y Miaskowski, 2010; Kaiser et al., 2014; Schagen et al., 2014). Por ello, algunos autores indican la necesidad de estudiar muestras homogéneas en cuanto a tratamiento (Wefel et al., 2004). En el Anexo 2 se recogen los tipos de regímenes de quimioterapia en los estudios longitudinales revisados.

1.4.3 Grupos de comparación

En los estudios longitudinales publicados hasta la fecha se han utilizado distintos grupos de comparación (ver Anexo 1): muestras de conveniencia, mujeres con carcinoma ductal *in situ* no sometidas a quimioterapia, mujeres con cáncer de mama que reciben tratamiento hormonal, mujeres con cardiopatía, mujeres sanas y comparación con datos normativos. Algunos autores advierten que pueden encontrarse prevalencias distintas en función del grupo de comparación (Argyriou et al., 2011). Sin embargo, un estudio más reciente encuentra la misma tasa de alteración cognitiva (un 21%) en una muestra de 28 mujeres con cáncer de mama tratadas con quimioterapia valoradas antes y después del tratamiento, independientemente del grupo de comparación (datos normativos, controles sanas o mujeres con cáncer de mama no tratadas con quimioterapia) (Collins, Mackenzie, y Kyremanteng, 2013). Collins et al. (2013) apuntan que un grupo de comparación con enfermedad tiene muchas probabilidades de recibir algún tipo de tratamiento que

pueda tener efectos sobre la cognición (como, por ejemplo, el tratamiento hormonal en mujeres con cáncer de mama) y, por lo tanto, pueden no encontrarse diferencias entre grupos. De esta forma, éste no sería un grupo control apropiado (Ahles, 2012; Collins, Mackenzie et al., 2013; Hodgson, Hutchinson, Wilson, y Nettelbeck, 2013). Así mismo, concluye que los datos normativos pueden ser adecuados (Anderson-Hanley et al., 2003), pero siempre y cuando se tenga en cuenta el efecto de aprendizaje de las pruebas neuropsicológicas (Collins, Mackenzie et al., 2013).

Así, la magnitud de la alteración cognitiva puede variar en función del tipo de grupo control de comparación, pero también es influenciada por la definición de *qué* se considera deterioro cognitivo y de *cuándo* se considera que ha habido un empeoramiento cognitivo (declive) en el tiempo (Bernstein, McCreath, Komeylian, y Rich, 2017).

1.4.4 Definiciones de deterioro cognitivo y pruebas neuropsicológicas

La definición y operacionalización del concepto de deterioro cognitivo es un aspecto clave en el estudio del CRCI: no existen criterios diagnósticos ni consenso (Craig, Monk, Farley, y Chase, 2014), y algunos autores ya han demostrado que los resultados son diferentes en función de la definición que se utilice (Collins, Mackenzie et al., 2013; Schilder, Seynaeve, Linn et al., 2010). En 20 de los 34 estudios longitudinales publicados revisados no constaban los criterios que utilizaron para definir la presencia de alteración cognitiva (Ahles et al., 2010; Ando-Tanabe et al., 2014; Andryszak, Wiłkość, Żurawski, y Izdebski, 2017; Bender et al., 2006; Biglia et al., 2012, 2010; Collins et al., 2009; Debess et al., 2010; Hedayati et al., 2012; Hermelink et al., 2008; Jenkins et al., 2006; Lange et al., 2016; Mehlsen et al., 2009; Ng, Phey, et al., 2018; Quesnel et al., 2009; Shilling, Jenkins, Morris, Deutsch, y Bloomfield, 2005; Stewart et al., 2008; Tager et al., 2010; Williams et al., 2018; Yao, Rich, Tirona, y Bernstein, 2017). En los estudios que sí presentan definiciones de deterioro cognitivo, éstas son heterogéneas: en unos se establece presencia de alteración cognitiva a partir del rendimiento obtenido en un grupo control que se toma como referente; otros autores comparan los resultados con datos normativos, y otros definen el deterioro según el número de tests en los que se obtiene un rendimiento deficitario. En este sentido, Schilder et al. (2010) realizaron un estudio con 205 mujeres

postmenopáusicas con cáncer de mama tratadas con terapia hormonal, que se evaluaron antes de empezar el tratamiento, y 124 mujeres controles sanas, que se evaluaron con las mismas pruebas. Los autores concluyeron que las tasas de deterioro cognitivo variaban de forma ostensible en función del número de tests alterados (≥ 1 , ≥ 2 , ≥ 3 o ≥ 4), y también en función del grupo con el que comparaban los resultados. Si el grupo de comparación era el de mujeres controles sanas, el porcentaje de deterioro hallado oscilaba entre un 13.7% a un 45.5%. En el caso de comparar el rendimiento con baremos normativos, el porcentaje era de un 1% a un 36.6%. Los autores concluyeron que definir la presencia de deterioro cognitivo según el número de pruebas alteradas era una decisión de algún modo arbitraria que tenía efectos sustanciales en los resultados.

El número de pruebas administradas también repercute en las tasas de deterioro cognitivo, con más probabilidad de hallar deterioro cuantas más pruebas se administren (Ahles et al., 2008; Cheung, Tan, y Chan, 2012). En el Anexo 2 se detallan los tests neuropsicológicos administrados en los estudios longitudinales revisados. A este hecho se le añade que, mientras existen guías para poder escoger un test individual, actualmente no hay literatura ni consenso para establecer la composición óptima de una batería neuropsicológica en función de los dominios cognitivos a valorar (Lambert et al., 2018). Esto ha derivado en una gran heterogeneidad en el tipo y número de instrumentos neuropsicológicos utilizados para el estudio del CRCI, dificultando las comparaciones entre resultados. Además, hay un considerable grado de inconsistencia entre estudios al atribuir un test cognitivo a un dominio cognitivo determinado (Bernstein et al., 2017). Ello ha contribuido a la falta de consenso en los resultados, así como también a la falta de sensibilidad de algunas pruebas cognitivas al deterioro secundario a la quimioterapia para el cáncer (Bray, Dhillon y Vardy, 2017). Esta falta de sensibilidad de las pruebas neuropsicológicas para detectar un deterioro sutil se hipotetiza como causa de la falta de (cor)relación entre las quejas subjetivas que presentan muchas pacientes a lo largo del tratamiento y las objetivadas mediante pruebas. Esta hipótesis propone que las quejas subjetivas reflejarían cambios cognitivos tan sutiles que las pruebas no podrían detectar, aunque también se ha hipotetizado que las quejas subjetivas y las pruebas objetivas no valorarían los mismos constructos (Morse et al., 2003).

Las pruebas neuropsicológicas capturan varias facetas del funcionamiento cognitivo, siendo a veces difícil la atribución de un test a un dominio concreto

(atención, memoria...). La multiplicidad e interrelación de las funciones cognitivas hace difícil la elección de los tests a utilizar (Lambert et al., 2018). La ICCTF en su documento de recomendaciones para armonizar los estudios de la función cognitiva en pacientes con cáncer recomendaba utilizar el test *Hopkins Verbal Learning Test-Revised* (HVLTR) (Benedict, Schretlen, Groninger, y Brandt, 1998) para valorar aprendizaje y memoria, el *Trail Making Test* (TMT) (The Adjutant General's Office, Staff, Personnel Research Section, 1944) para la velocidad de procesamiento de información y el *Controlled Oral Word Association* (COWA) de la *Multilingual Aphasia Examination* (Benton, Hamsher, y Sivan, 1989), juntamente con otros tests adicionales de valoración de memoria de trabajo (función ejecutiva), éstos según la preferencia de los investigadores (Wefel et al., 2011). No obstante, Morean et al. (2015) en su metaanálisis sobre terapias para el déficit cognitivo asociado a quimioterapia para el cáncer de mama informaron de que el test HVLTR podría ser poco sensible para detectar cambios sutiles en este tipo de población. Las pruebas neuropsicológicas que se utilizan actualmente en el estudio del CRCI han sido diseñadas para otras patologías (como demencias, traumatismos craneoencefálicos o accidentes cerebrovasculares) y por este motivo podrían ser poco sensibles a los cambios cognitivos sutiles secundarios a quimioterapia. Un ejemplo de ello sería la prueba MMSE (Folstein et al., 1975), que fue diseñada para valorar el estado cognitivo de pacientes con patología psiquiátrica y que ha demostrado ser poco sensible para otras poblaciones clínicas (Cheung et al., 2012).

1.4.5. Control del efecto aprendizaje

Los resultados que se obtienen en una valoración neuropsicológica siempre son una combinación de rendimiento real y de error (Duff, 2012b). Entre las fuentes de error, la presencia del efecto de aprendizaje o efecto de práctica es uno de los factores relacionados con la situación de test que invariablemente está presente en las valoraciones cognitivas de retest y que, por tanto, se debe tener en cuenta a la hora de interpretar los resultados (Ono et al., 2015).

El efecto de práctica depende del tipo de prueba (Duff, 2012b), pero también depende de las características del sujeto evaluado (Calamia, Markon, y Tranel, 2012) y del tiempo que transcurre entre las valoraciones (Heilbronner et al., 2010). Por ejemplo, se ha descrito que gente joven muestra más efecto de aprendizaje que gente

de más edad (Lo, Humphreys, Byrne, y Pachana, 2012). En este sentido, en la mayoría de estudios sobre quimioterapia para el cáncer de mama y cognición las mujeres evaluadas suelen ser jóvenes. Además, el intervalo entre la valoración prequimioterapia y la postquimioterapia es relativamente corto en el tiempo. Estos dos aspectos favorecen la aparición del efecto de práctica en el retest (Vardy et al., 2006).

Aunque el efecto de práctica es un aspecto metodológico que la ICCTF recomienda controlar, actualmente no hay consenso sobre cuál es el método más adecuado para controlarlo y, por tanto, los métodos empleados han sido heterogéneos. De hecho, prácticamente la mitad de los estudios longitudinales sobre quimioterapia para cáncer de mama y cognición publicados hasta 2017 no lo tienen en cuenta: de 34 estudios revisados, 22 lo controlan y 12 no lo hacen. Uno de los métodos utilizados es el uso de versiones paralelas de los tests, aunque no están disponibles en todos los tests y, de hecho, se ha descrito que el uso de versiones paralelas no elimina completamente el efecto de práctica (Duff, 2012b; McCaffrey y Westervelt, 1995). En el Anexo 1 se detalla si se ha controlado o no el efecto de aprendizaje y el tipo de control utilizado en cada estudio revisado.

El control del efecto de aprendizaje toma verdadera importancia a partir de los resultados de dos metaanálisis recientes sobre cognición y cáncer, uno de ellos exclusivo de cáncer de mama (Ono et al., 2015) y otro que incluye estudios de diferentes tipos de cáncer, fundamentalmente de mama y testicular (Lindner et al., 2014). Ambos metaanálisis concluyen que la función cognitiva *mejora* después del tratamiento con quimioterapia. El hecho de que muchos de los estudios no controlen el efecto de aprendizaje de las pruebas cognitivas se postula como posible causa de este hallazgo. La mayoría de los estudios que controlan el efecto de aprendizaje lo hacen mediante índices estadísticos desarrollados para este propósito: el índice de fiabilidad de cambio con corrección por efecto de aprendizaje (*Reliable Change Index* en inglés) (Chelune, Naugle, Lüders, Sedlak, y et al, 1993) y las aproximaciones basadas en regresión estandarizada (*Standardized-Regression Based*) (McSweeny, Naugle, Chelune, y Lüders, 1993). No obstante, no hay consenso sobre cuál de ellos es más preciso y para su aplicación se necesita un grupo control de comparación.

Teniendo en cuenta las limitaciones expuestas, y con el fin de contribuir al conocimiento de la relación entre quimioterapia para el cáncer de mama y alteración cognitiva, se llevaron a cabo dos estudios que se describen a continuación y que han

sido publicados en revistas científicas específicas. El objetivo del primer trabajo es describir el impacto que tiene el efecto de práctica de las pruebas neuropsicológicas cuando son administradas en múltiples retests y describir el método que se ha utilizado para corregir este efecto cuando no se dispone de grupo control. Por otra parte, el segundo estudio pretende elucidar el rol de los taxanos sobre la función cognitiva cuando son añadidos a un régimen de quimioterapia adyuvante compuesta por 5-fluororacil, epirubicina y ciclofosfamida (FEC) tanto a corto como a largo plazo, ya que hasta la fecha no se dispone de estudios con muestras tratadas de forma homogénea que ayuden a determinar la neurotoxicidad potencial de las diferentes combinaciones con citotóxicos.

2. Objetivos e hipótesis

Objetivo general del trabajo:

Describir el rendimiento cognitivo de mujeres con cáncer de mama a lo largo del tratamiento con quimioterapia adyuvante con un régimen FEC.

2.1 Trabajo empírico 1

Objetivo específico:

1) Describir el impacto que tiene el efecto de aprendizaje en las puntuaciones de las pruebas cognitivas en la administración seriada de los tests.

Hipótesis:

1) Dado el carácter exploratorio de este estudio, no se formularon hipótesis.

2.2 Trabajo empírico 2

Objetivo específico:

1) Comparar el rendimiento cognitivo a lo largo del tratamiento de un grupo de mujeres con cáncer de mama tratadas con FEC (grupo FEC) y un grupo de mujeres tratado con FEC y taxanos (grupo FEC + T).

Hipótesis:

1) Las mujeres con cáncer de mama que han recibido quimioterapia adyuvante con un régimen FEC y taxanos (grupo FEC + T) tendrán más alteración cognitiva que las mujeres tratadas con quimioterapia FEC sin taxanos (grupo FEC) una vez terminado el tratamiento (aproximadamente a los 6 meses de la valoración basal).

2) Las mujeres con cáncer de mama que han recibido quimioterapia FEC tanto con taxanos como sin taxanos obtendrán un rendimiento cognitivo similar al obtenido a nivel basal en una valoración a largo plazo (aproximadamente al año y medio de la valoración basal).

3. Método

Se trata de un estudio no randomizado, observacional, multicéntrico y prospectivo, de colaboración entre los servicios de Oncología y Neuropsicología del Consorci Sanitari de Terrassa (CST) y el servicio de Oncología del Consorci Corporació Sanitària Parc Taulí (CSPT), de Sabadell. Ambos hospitales pertenecen a la red pública. Entre los dos abarcan una población de aproximadamente 600.000 habitantes.

3.1. Diseño y participantes

Se reclutó de manera consecutiva una muestra de hasta 56 mujeres diagnosticadas *de novo* de cáncer de mama en las consultas de Oncología del CST y del CSPT. El protocolo de estudio se llevó a cabo de acuerdo con la declaración de Helsinki (actualización en Seúl, 2008) y fue aprobado por el Comité de Ética de los Hospitales en los que se llevó a cabo. La recogida de datos se inició en mayo de 2010 y finalizó en octubre de 2014.

Todas las participantes tenían que cumplir los siguientes criterios de inclusión y ninguno de exclusión:

Criterios de inclusión:

- Mujeres diagnosticadas de cáncer de mama *de novo*, sin metástasis más allá de ganglios linfáticos
- Candidatas a recibir quimioterapia adyuvante complementaria con un régimen basado en antraciclinas, mediante una combinación de 5-fluorouracilo, epirubicina y ciclofosfamida (FEC), con o sin taxanos asociados
- Menores de 70 años, para evitar presencia de deterioro cognitivo de otras etiologías (neurodegenerativo, por ejemplo)
- Determinación HER-2/neu negativa, debido a que las mujeres con estudio HER-2/neu positivo son candidatas a recibir un tipo de tratamiento específico que se añade (en este caso, el anticuerpo monoclonal trastuzumab)
- Fluidez en lengua castellana y / o catalana

- Firma del consentimiento informado para participar en el estudio

Criterios de exclusión:

- Baja escolaridad (menor de 6 años), que no permitiera la adecuada cumplimentación de las pruebas neuropsicológicas
- Alteraciones motoras o sensoriales severas, que dificultaran la cumplimentación de las pruebas neuropsicológicas
- Cociente Intelectual por debajo de una puntuación escalar de 7 en la escala WAIS de Wechsler (QI<85)
- Enfermedades previas o actuales sistémicas, traumáticas, vasculares o psiquiátricas que pudieran afectar al SNC
- Deterioro cognitivo previo al diagnóstico de cáncer
- Antecedentes de abuso y / o dependencia de sustancias tóxicas (a excepción de tabaco)
- Cáncer previo (excluyendo carcinoma basocelular de piel)
- Exposición previa a la quimioterapia

Cincuenta y seis pacientes (43 del CST y 13 del CSPT) fueron consideradas candidatas para este estudio entre abril del 2010 y julio del 2013. De estas, 3 pacientes fueron excluidas por cumplir algún criterio de exclusión (2 por presentar trastorno depresivo activo al inicio del estudio y 1 porque en sus antecedentes constaba que había sufrido un traumatismo craneoencefálico). Así mismo, se excluyeron de los análisis los resultados de otras 2 pacientes, ya que una mujer no completó todos los ciclos de quimioterapia que fueron prescritos inicialmente, y otra fue diagnosticada de un cáncer distinto al de mama durante su participación en el estudio. La muestra final del estudio fue de 51 mujeres, sin que hubiera diferencias en el rendimiento cognitivo entre las pacientes reclutadas y las excluidas. Las características de la muestra se detallan en la Tabla 1. A todas ellas se les realizó una valoración neuropsicológica basal (T1, después de someterse a cirugía para el cáncer de mama pero previa al inicio de la quimioterapia), una vez finalizados los ciclos de tratamiento con quimioterapia (T2) y al cabo de un año de haberlos finalizado (T3). Las mujeres fueron tratadas con un régimen de quimioterapia FEC o con un régimen FEC+T. Ambos subgrupos pudieron ser combinados para el estudio 1 porque no había diferencias significativas entre ellos en variables demográficas, clínicas o de rendimiento neuropsicológico en la primera valoración (T1).

Para el estudio 2, se dividió la muestra según el tratamiento (FEC y FEC+T). De las 51 pacientes, 26 fueron tratadas con un régimen FEC y 25 fueron tratadas con un régimen FEC y taxanos (FEC+T). Los esquemas de tratamiento son como siguen:

- FEC: 6 ciclos (1 cada 21 días)
- FEC + T: 4 ciclos FEC (1 cada 21 días) + 1 dosis semanal de taxano (por 8 semanas).

En la Tabla 2 se muestran las características clínicas de ambos grupos.

No se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre grupos (FEC vs FEC+T) en las características demográficas y clínicas, pero sí en el intervalo de tiempo entre la primera (T1) y segunda valoración (T2), que fue sensiblemente mayor en el grupo de FEC+T (167.1±24.9 días entre T1 y T2 en el grupo FEC *versus* 204.8±32.2 días en el grupo FEC+T). Este hecho se tuvo en cuenta en el análisis estadístico, ajustándose por el intervalo de tiempo entre T1 y T2. Así mismo, se ajustó por edad y escolaridad en T1 y por ansiedad, depresión y fatiga en cada momento de valoración (T1, T2, T3), ya que todos ellos eran factores que podían afectar el rendimiento cognitivo.

La mayoría de estudios describen un patrón de alteración cognitiva con afectación de atención, memoria y funciones ejecutivas (Ono et al., 2015). No obstante, hay algunos estudios que objetivan déficits en capacidad visuoespacial o visuoconstructiva (Jim et al., 2012; Stewart et al., 2006). Por lo tanto, se decidió realizar una valoración amplia con tests que evaluaran también estas funciones. Las pruebas neuropsicológicas escogidas son ampliamente utilizadas en práctica clínica. Todas las pruebas están adaptadas y validadas en población española y disponen de baremos ajustados por edad y escolaridad a excepción de la prueba de fluencia fonética FAS y del *Grooved Peagboard Test*, que se corrigieron con baremos americanos. Así mismo se evaluó el estado afectivo (ansiedad y depresión) y la fatiga mediante cuestionarios autoadministrados, que se entregaban a las pacientes en la visita con Oncología Médica. Una vez cumplimentados, los devolvían a su médico oncólogo o al psicólogo que administraba las pruebas neuropsicológicas.

Tabla 1. Características de las pacientes (muestra total N=51)

Características	Media (DE)
Edad (años)	51.5 (8.3)
Días de T1 a T2	185.6 (34.2)
Días de T1 a T3	525.0 (69.0)
<i>Beck Depression Inventory</i> (puntuaciones directas; 0-63)	
T1	8.0 (6.3)
T2	11.5 (9.0)
T3	10.3 (8.1)
<i>State-Trait Anxiety Inventory</i> (Percentil)	
T1	56.9 (27.2)
T2	53.4 (28.5)
T3	47.1 (31.2)
<i>Fatigue Symptom Inventory</i> (interferencia) (puntuaciones directas; 0-70)	
T1	28.8 (26.9)
T2	39.1 (29.0)
T3	35.3 (26.5)
	Porcentaje
Escolaridad	
Ninguna o Primaria	40.0%
Estudios secundarios	38.0%
Universitarios	22.0%
Estado civil	
Soltera	4.0%
Casada	78.0%
Separada/Divorciada	18.0%
Estatus laboral	
En activo	42.0%
No activa	58.0%
Menopausa	
Premenopausa	50.0%
Perimenopausa	5.9%
Postmenopausal	44.1%
Tipo de cirugía	
Tumorectomía (mastectomía parcial)	76.5%
Mastectomía	23.5%
Radioterapia	
No	7.8%
Sí	92.2%
Terapia Hormonal	
No	8.2%
Sí	91.8%

T1: valoración basal; T2: valoración postquimioterapia; T3: valoración al año de finalizar la quimioterapia

Tabla 2. Características de las pacientes por grupo de tratamiento

	FEC (n=26)		FEC+T (n=25)		t	p
	Media	DE	Media	DE		
Edad (años)	50.5 (8.8)		52.5 (7.8)		-0.87	0.394
Intervalo T1 a T2 (días)	167.1 (24.9)		204.8 (32.2)		-4.69	<0.001
Intervalo T1 a T3 (días)	515.6 (87.8)		535.3 (39.6)		-0.99	0.329
	Porcentaje		Porcentaje		χ^2	P
Escolaridad					0.86	0.355
Ninguna o Primaria	46.2%		33.3%			
Secundaria/Superior	53.8%		66.7%			
Estado civil					4.75	0.191
Soltera	7.7%		0.0%			
Casada	73.1%		83.3%			
Separada	15.4%		4.2%			
Divorciada	3.8%		12.5%			
Estatus laboral					0.38	0.536
En activo	46.2%		37.5%			
No activa	53.8%		62.5%			
Menopausa					0.19	0.909
Premenopausia	47.4%		53.3%			
Perimenopausia	5.3%		6.7%			
Postmenopausia	47.4%		40.0%			
Tipo de cirugía					0.55	0.460
Conservadora	80.8%		72.0%			
Mastectomía	19.2%		28.0%			
Radioterapia					1.00	0.317
No	11.5%		4.0%			
Sí	88.5%		96.0%			
Tratamiento Hormonal					0.84	0.359
No	11.5%		4.3%			
Sí	88.5%		95.7%			

A diferencia de otros estudios, y siguiendo las directrices que se recomiendan para facilitar la lectura de los resultados, cada prueba fue atribuida a una sola función cognitiva (Bernstein et al., 2017). En la Tabla 3 se muestran las pruebas administradas y a continuación, se describe brevemente cada una de ellas, organizadas según la función cognitiva que valora.

Atención:

- *Span* de dígitos directos del WAIS-III (Wechsler, 1997a): se presenta al sujeto de forma auditiva una serie de números que el sujeto tiene que repetir en el mismo orden. Una respuesta se considera correcta cuando se repiten todos los números en el mismo orden. A medida que el sujeto responde correctamente,

se añade un dígito en la serie a repetir, de forma que el *span* que se repite es más largo cada vez. Se da un punto por ítem correcto. Se considera terminada la prueba cuando se responde incorrectamente a dos series con un mismo número de dígitos. A más puntuación, mejor rendimiento. Se trata de una prueba que valora atención auditiva.

- *Trail Making Test* (TMT) (The Adjutant General's Office, Staff, Personnel Research Section, 1944), partes A y B. En el TMT-A se presenta una hoja con los números del 1 al 25 distribuidos al azar. El sujeto tiene que unir los números por orden, tan rápido como pueda. Si comete un error, el examinador debe rectificarlo. Hay una prueba previa para garantizar que el sujeto ha comprendido correctamente las instrucciones en la que el sujeto tiene que unir del 1 al 8. Se calcula el tiempo que tarda en unir todos los números. A menor tiempo para completar la tarea, mejor rendimiento. El TMT-A valora la capacidad de atención visual sostenida en el tiempo.
- En el TMT-B se presenta una hoja con los números del 1 al 13 y las letras de la A a la L distribuidos al azar. El sujeto tiene que unir todos los elementos alternando números y letras tan rápido como pueda, empezando por el 1 y la letra A (1-A-2-B...). Si comete un error, el examinador debe rectificarlo. Hay una prueba previa para garantizar que el sujeto ha comprendido correctamente las instrucciones en la que el sujeto tiene que unir del 1 a la D (1-A-2-B-3-C-4-D). Se calcula el tiempo que tarda en unir todos los elementos. A menor tiempo para completar la tarea, mejor rendimiento. El TMT-B valora la capacidad de atención alternante.

Memoria verbal:

- Aprendizaje de la *California Verbal Learning Test* (CVLT-II) (Delis, Kaplan, Kramer, y Ober, 2000): el examinador lee al sujeto una lista de 16 palabras que el sujeto tiene que recordar de forma inmediata, una vez el examinador ha terminado de leerla. Este procedimiento se repite cinco veces consecutivas. En cada ocasión, el sujeto debe evocar todas las palabras que recuerde, incluso si ya las ha dicho en el ensayo previo. A más puntuación, mejor rendimiento. La suma del total de palabras recordadas en el total de los 5 ensayos da información sobre la capacidad de aprendizaje verbal del sujeto. El rendimiento en memoria inmediata se calcula teniendo en cuenta el número de palabras

espontáneamente recordadas después de una interferencia (recuerdo de un listado distinto de 16 palabras). La puntuación de reconocimiento tiene en cuenta las palabras que el sujeto discrimina correctamente como pertenecientes al listado original *versus* otras palabras y da información sobre la capacidad de consolidación de la información verbal del sujeto.

- Memoria lógica inmediata y diferida de la *Wechsler Memory Scale* (WMS-III) (Wechsler, 1997b): se le leen al sujeto dos historias compuestas por 25 elementos cada una de ellas. La primera historia (historia A) se lee una vez, después de la cual el sujeto debe evocar todo lo que recuerde. La segunda historia (B) se lee en dos ocasiones y el sujeto evoca todo lo que recuerde en cada una de las veces. Se da 1 punto por cada elemento evocado correctamente. El rendimiento en memoria inmediata es la suma de las puntuaciones conseguidas en los tres ensayos (historia A + primer ensayo historia B + segundo ensayo historia B). Después de aproximadamente 20 minutos, se le pide al sujeto que recuerde las dos historias. El número de elementos correctamente evocados de las dos historias es la medida de memoria lógica diferida. A más puntuación, mejor rendimiento. Los subtests de memoria lógica de la WMS-III valoran, por una parte, la capacidad de aprendizaje de material verbal nuevo y organizado (Memoria lógica inmediata o *Logical Memory-I*) y, por otra, la capacidad de recuerdo de este material o memoria lógica diferida (Memoria lógica diferida o *Logical Memory-II*).

Memoria visual:

- Memoria diferida de la *Rey-Osterrieth Complex Figure Test* (ROCFT) (Rey, 1941): aproximadamente veinte minutos después de haber copiado una figura geométrica compleja compuesta por 18 elementos (ROCFT), se le pide al sujeto que la dibuje de memoria. Cada elemento puede puntuarse como 0, 0.5, 1 ó 2 en función de la precisión del dibujo. A más puntuación, mejor rendimiento. Este subtest de la prueba ROCFT proporciona información sobre la memoria visual demorada (*ROCFT Delayed Recall*).

Funciones ejecutivas:

- Letras y números WAIS-III (Wechsler, 1997a): se presenta de forma oral una serie de números y letras y el sujeto tiene que repetirlos ordenándolos mentalmente y diciendo primero los números de menor a mayor y después las letras ordenadas por orden alfabético. Se da 1 punto por ítem correcto. La prueba termina cuando el sujeto responde erróneamente a dos ítems con el mismo número de elementos. A más puntos, mejor rendimiento. La prueba de Letras y Números aporta información sobre la memoria de trabajo.
- FAS (Benton et al., 1989): se le pide al sujeto que diga tantas palabras como pueda que empiecen por F, A y S durante un minuto respectivamente. No son válidos los nombres propios. Se obtiene una puntuación total sumando las parciales (palabras evocadas iniciadas por F + palabras iniciadas por A + palabras iniciadas por S). A más palabras evocadas, mejor rendimiento. Se trata de una prueba de fluencia fonética que valora la capacidad de iniciativa.
- Fluencia semántica (Peña-Casanova, Quiñones-Ubeda, Gramunt-Fombuena, Quintana-Aparicio, et al., 2009): se le pide al sujeto que diga tantos nombres de animales como pueda durante un minuto. La puntuación total es el número de elementos evocados. A más animales evocados, mejor rendimiento. Valora la capacidad de iniciativa.
- *Stroop Test* (Golden, 1978): es una prueba compuesta por tres láminas. En la primera, están escritos el nombre de tres colores (rojo, verde y azul) en tinta negra que se van repitiendo, organizados en cinco columnas de 20 palabras cada una. El sujeto tiene que leer tan rápido como pueda las palabras durante 45 segundos. En la segunda lámina, hay cruces de colores (rojas, verdes y azules) en cinco columnas de 20 ítems cada una. El sujeto tiene que decir tan rápido como pueda el color de las cruces durante 45 segundos. En la tercera lámina, hay nombres de colores (rojo, verde y azul) escritos en una tinta de un color distinto al de la palabra (por ejemplo, está escrito "rojo" en color azul) organizados en cinco columnas de 20 elementos cada una. El sujeto tiene que decir tan rápido como pueda el color de la tinta en que está escrita la palabra durante 45 segundos. Si comete un error, el examinador debe señalárselo para que el sujeto rectifique. Esta última parte es la que se utiliza para valorar la

capacidad de resistencia a la interferencia (función ejecutiva). A más ítems completados de la tercera lámina, mejor rendimiento.

- *Wisconsin Card Sorting Test (WCST)* (Heaton, Chelune, Talley, Kay, y Curtiss, 1993): se trata de una prueba administrada por ordenador. El sujeto tiene que emparejar unas cartas que se le van proporcionando (una cada vez) con una de las cuatro cartas modelo que permanecen en pantalla durante toda la prueba. Las cartas se deben emparejar según un criterio predeterminado (color, número de figuras en la carta, tipo de figura geométrica) y que el sujeto tiene que adivinar en función de las respuestas del ordenador (emparejamiento correcto / incorrecto). En total se tienen que emparejar 64 cartas. Se considera un error perseverativo cuando el sujeto repite una respuesta que el ordenador ha indicado como incorrecta en el ensayo previo. A partir del número de respuestas perseverativas se determina la capacidad de flexibilidad cognitiva del sujeto (función ejecutiva). Cuantas menos respuestas perseverativas, mejor rendimiento.

Destreza y velocidad motora:

- *Grooved Pegboard Test* (Lafayette Instrument Company, 2002): se le proporciona al sujeto un tablero con 25 agujeros. El sujeto tiene que poner una clavija en cada agujero, tan rápido como pueda hasta completar el tablero, primero con la mano dominante y después con la no-dominante. Se cuenta el tiempo en segundos. A menor tiempo para completar la tarea, mejor rendimiento.

Velocidad de procesamiento de la información:

- *Digit symbol* (clave de números) del WAIS-III (Wechsler, 1997a): en la parte superior de la hoja están escritos los números del 1 al 9. Debajo de cada número hay un símbolo geométrico. Más abajo hay una serie de casillas en las que hay números, pero no los símbolos geométricos a que corresponde cada número. El sujeto debe rellenar tantas casillas como pueda en dos minutos, mirando la pauta de las equivalencias número-símbolo, sin saltarse ninguna. Hay una parte de prueba con siete casillas para comprobar que el sujeto ha

comprendido las instrucciones. La puntuación es el número de casillas completadas. A más puntuación, mejor rendimiento.

Capacidad visuoespacial:

- *Benton Judgement of Line Orientation* (JLO) (Benton, Varney, y Hamsher, 1978): se presenta un abanico de líneas distribuidas de forma semicircular y numeradas. Debajo del abanico se muestra al sujeto dos líneas que coinciden con dos líneas del abanico y que el sujeto tiene que identificar qué números son. Cada respuesta correcta es 1 punto. A más puntuación, mejor rendimiento.

Capacidad visuoespacial:

- *Rey-Osterrieth Complex Figure Test copy* (ROCFT copy) (Rey, 1941): se presenta una figura geométrica compleja formada por 18 elementos que el sujeto tiene que copiar. Cada elemento puede puntuarse como 0, 0.5, 1 o 2 en función de la precisión del dibujo. A más puntuación, mejor rendimiento.

Estatus afectivo:

- Depresión: *Beck Depression Inventory* (BDI-II) (Beck, Ward, Mendelson, Mock, y Erbaugh, 1961). Es una escala de 21 ítems que valora la presencia y severidad de sintomatología depresiva. El rango de puntuación de cada ítem es de 0 a 3. A más puntuación, más síntomas depresivos.
- Ansiedad: *State-Trait Anxiety Inventory* (STAI). (Spielberger, Gorsuch, Lushene, Vagg, y Jacobs, 1983) Es una escala de 20 ítems que valora la frecuencia y la intensidad de ansiedad actual. El rango de puntuación de cada ítem es de 0 a 3. A más puntuación, más ansiedad.
- Fatiga: *Fatigue Symptom Inventory* (FSI) (Hann et al., 1998). Es una escala de 14 ítems que mide la frecuencia, la severidad y la variación diurna de la fatiga, así como la interferencia percibida de la fatiga en la calidad de vida. Se obtiene

una puntuación total de interferencia sumando las puntuaciones parciales de los ítems que la valoran. A más puntuación, más interferencia.

3.3. Procedimiento

Las mujeres que participaron en el estudio se valoraron en tres ocasiones a lo largo del tratamiento para el cáncer de mama. Los momentos de valoración fueron escogidos teniendo en cuenta los estudios longitudinales publicados. Se realizó una primera valoración que se llevó a cabo después de someterse a cirugía, pero antes del inicio de la quimioterapia (T1); una segunda valoración (T2) se realizó aproximadamente a las 8 semanas de haber finalizado los ciclos de quimioterapia –a los 6 meses de la valoración basal-, y un último seguimiento se efectuó aproximadamente al año de la segunda valoración (T3). En los tres momentos de valoración se administraron las mismas pruebas para poder determinar la trayectoria de las funciones cognitivas a lo largo del proceso de tratamiento. La duración de cada valoración era de aproximadamente 3 horas, permitiendo pausas para evitar un exceso de fatiga que pudiera interferir en el rendimiento. Las pruebas se administraron por psicólogos entrenados en su pasación y corrección y se administraron en el mismo orden en los momentos T1 y T3 y en un orden distinto en T2.

Se utilizaron los baremos normativos españoles ajustados por edad y escolaridad para corregir las pruebas (Peña-Casanova, Gramunt-Fombuena, et al., 2009; Peña-Casanova, Quintana-Aparicio, et al., 2009; Peña-Casanova, Quiñones-Ubeda, Gramunt-Fombuena, Quintana-Aparicio, et al., 2009; Peña-Casanova, Quiñones-Ubeda, Gramunt-Fombuena, Quintana, et al., 2009; Peña-Casanova, Quiñones-Ubeda, Quintana-Aparicio, et al., 2009). En el caso de las pruebas de fluencia fonética (FAS) (Benton, Hamsher, y Sivan, 1994) y de velocidad motora (*Grooved Pegboard Test*) (Lafayette Instrument Company, 2002) se utilizaron baremos americanos, ya que no se disponía de baremos adaptados a población española.

Tabla 3. Pruebas administradas

Dominio	Subdominio	Test (Nombre)	Subtest	Puntuación (cruda)
Atención	Verbal	<i>Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS-III)</i>	<i>Span</i> de dígitos	<i>Span</i> de dígitos repetidos
	Visual sostenida	<i>Trail Making Test-A</i>	---	Tiempo a completar
	Visual alternante	<i>Trail Making Test-B</i>	---	Tiempo a completar
Memoria verbal	Aprendizaje	<i>California Verbal Learning Test (CVLT-II)</i>	Aprendizaje	Correctos total ensayos 1-5
			Memoria inmediata	Número de elementos correctos
			Reconocimiento	Número de elementos correctos
	Memoria lógica	<i>Wechsler Memory Scale (WMS-III)</i>	Memoria lógica inmediata	Número de elementos correctos
Memoria visual		<i>Rey-Osterrieth Complex Figure Test (ROCFT)</i>	Memoria lógica diferida	Número de elementos correctos
			Memoria diferida	Número de elementos correctos
Función ejecutiva	Memoria de trabajo	Letras y números (WAIS-III)	---	Ensayos correctos
	Fluencia fonética	F.A.S.	---	Número total
	Fluencia semántica	Animales	---	Número total
	Interferencia	<i>Stroop Test</i>	Parte C	Respuestas correctas parte C
	Flexibilidad cognitiva	<i>Wisconsin Card Sorting Test (WCST)</i>	---	Errores perseverativos (DE)
Capacidad viuoespacial		<i>Benton Judgment of Line Orientation (JLO)</i>	---	Total elementos correctos
Capacidad visuoconstructiva		<i>Rey-Osterrieth Complex Figure Test (ROCFT) copia</i>	---	Total elementos correctos
Velocidad del procesamiento de información		Clave de números (WAIS-III)	---	Puntuación total
Velocidad motora		<i>Grooved Pegboard</i> (mano dominante)	---	Puntuación total
Depresión		<i>Beck Depression Inventory (BDI)</i>	---	Puntuación total
Ansiedad		<i>State Anxiety Inventory (STAI)</i>	---	Puntuación total
Fatiga		<i>Fatigue Symptom Inventory (FSI)</i>	---	Puntuación según manual

Todas la puntuaciones fueron corregidas según manual y convertidas en puntuaciones estandarizadas según baremos

3.3.1 Corrección del efecto de aprendizaje

En este estudio no se utilizaron versiones paralelas de las pruebas neuropsicológicas administradas. Por esta razón, para poder controlar el efecto de aprendizaje en la segunda y tercera evaluación, se buscaron artículos que mostraran las puntuaciones obtenidas por adultos sanos evaluados con las mismas tareas que se utilizaron en este estudio, y en intervalos similares en el tiempo. Se consultaron artículos específicos de efecto de aprendizaje en adultos sanos (Bartels et al., 2010; Beglinger et al., 2005), manuales con baremos normativos de pruebas cognitivas (Mitrushina y Satz, 1991), artículos de pruebas cognitivas específicas (Woods, Delis, Scott, Kramer, y Holdnack, 2006) y estudios de cognición y cáncer que proporcionaban información sobre efecto de práctica de algunas de las pruebas cognitivas que también se administraban en este estudio (Hermelink et al., 2007)

La cantidad de efecto de aprendizaje de cada una de las pruebas se determinó como la ganancia en la puntuación en la segunda y tercera valoración comparada con la obtenida en la primera (Duff, 2012b). La cantidad de efecto de aprendizaje a corregir en cada prueba y en cada momento de valoración fue determinada por un consenso de expertos en función de la literatura revisada. El efecto de aprendizaje se corrigió en todas las pruebas neuropsicológicas administradas, sin ser necesario en los cuestionarios de sintomatología afectiva (BDI, STAI) ni en el cuestionario de fatiga (FSI). El valor considerado como aprendizaje se transformó en porcentaje para poder sustraerse de los valores obtenidos en las pruebas en la segunda y tercera valoración independientemente del tipo de puntuación estandarizada utilizada (percentil, escalar o típica). En la Tabla 4 se detallan los artículos utilizados para el cálculo del efecto de aprendizaje. Se requirieron múltiples muestras de referencia de adultos sanos, valorados con tareas similares y en similares intervalos de tiempo que las pacientes del estudio para poder corregir el efecto de aprendizaje en cada una de las pruebas administradas.

3.3.2 Definición de alteración cognitiva y declive cognitivo

La estandarización de las puntuaciones directas se llevó a cabo con baremos normativos ajustados por edad y escolaridad (Peña-Casanova, Blesa, et al., 2009). Se consideró la presencia de alteración cognitiva en el caso de hallar puntuaciones estandarizadas que estuvieran 1 DE o más por debajo de la media en cualquier prueba, que se consideraron como indicativas de alteración en esa prueba determinada (Lezak et al., 2012). Esto es: puntuaciones típicas inferiores a 40, puntuaciones escalares inferiores a 7 y puntuaciones centiles inferiores a 15. La presencia de declive cognitivo entre valoraciones se determinó en función de si se encontraban o no diferencias estadísticamente significativas en cada una de las pruebas neuropsicológicas a lo largo de las valoraciones.

3.4. Análisis estadístico

El análisis estadístico de los datos se realizó mediante el programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versión 24. Las variables continuas se definieron mediante media y desviación estándar (DE), y las variables categóricas mediante frecuencias y porcentajes. En todos los análisis, valores de $p < ,05$ se consideraron estadísticamente significativos. Así mismo, se calculó el tamaño del efecto (d) (Cohen, 1992) de las diferencias halladas y se clasificó su tamaño como sigue:

- Efecto grande: mayor a 0,75
- Efecto medio: 0,40 a 0,75
- Efecto pequeño: menor a 0,40

Para el Trabajo 1 (Cerulla et al., 2018) se utilizaron Modelos Lineales Mixtos tomando cada medida cognitiva com variable dependiente. Se calcularon contrastes entre T2 y T3 *versus* T1. No se aplicó corrección para múltiples comparaciones dada la naturaleza exploratoria del estudio (Armstrong, 2014).

Tabla 4. Artículos utilizados para el cálculo del efecto de aprendizaje

Prueba neuropsicológica	Subtest	Efectos de práctica de T1 a T2 (referencia)	Efectos de práctica de T1 a T3 (referencia)
<i>Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS-III)</i>	Clave de números	(Bartels ¹ , Wegrzyn, Wiedl, Ackermann, y Ehrenreich, 2010; Hermelink ² et al., 2007)	(Bartels et al., 2010)
	<i>Span</i> de dígitos directos	(Bartels et al., 2010)	
	Letras y números	(Bartels et al., 2010; Beglinger et al., 2005)	
<i>Trail Making Test</i>	A	(Bartels et al., 2010; Beglinger et al., 2005; Hermelink et al., 2007)	
	B		
<i>California Verbal Learning Test (CVLT-II)</i>	Aprendizaje	(Bartels et al., 2010; Woods ³ , Delis, Scott, Kramer, y Holdnack, 2006)	
<i>Wechsler Memory Scale (WMS-III)</i>	Memoria inmediata	(Bartels et al., 2010; Hermelink et al., 2007)	(Bartels et al., 2010; Mitrushina ⁴ y Satz, 1991)
	Memoria diferida		
Fluencia fonémica	FAS	(Bartels et al., 2010)	(Bartels et al., 2010)
Fluencia semántica	Animals	(Bartels et al., 2010)	(Bartels et al., 2010)
<i>Stroop Test</i>	Parte C Interferencia	(Beglinger ⁵ et al., 2005)	(Beglinger et al., 2005)
<i>Wisconsin Card Sorting Test (WCST)</i>	Errores perseverativos	(Bartels et al., 2010)	(Bartels et al., 2010)
<i>Benton Judgment of Line Orientation (JLO)</i>	---		
<i>Rey-Osterrieth Complex Figure Test (ROCF)</i>	Copia		
	Recuerdo diferido		
<i>Grooved Pegboard Test</i>	Mano dominante		

¹: N = 36 adultos sanos; 47.3±12.0 años. Valorados en situación basal, a los 3 y 12 meses

²: Memoria inmediata y diferida: N = 40 (manual del Test). Valoración basal y a los 6 meses

Clave de números: N= 115 adultos sanos; 48.9±19.3 años. Valoración basal y a los 21 días

³: N = 80 adultos sanos; 49.5±22.7 años. Valoración basal y 1 mes

⁴: N = 122 adultos normales; 57-85 años. Valoración basal y 1 año

⁵: N = 28 adultos sanos; 25-49 años. Valoración basal y 1 semana

Para el Trabajo 2 (Cerulla et al., 2017) se utilizó un Modelo Lineal Mixto en el que se comparaba el rendimiento de los dos grupos (FEC *versus* FEC + T) a lo largo de las tres valoraciones para determinar diferencias entre grupos en cada uno de los momentos de valoración. Para este trabajo se incluyó en el modelo el tiempo transcurrido entre las valoraciones, ya que en el grupo de mujeres tratadas con FEC + T la última valoración fue llevada a cabo más tarde que en el grupo FEC, siendo esta diferencia significativa.

En ambos trabajos las puntuaciones obtenidas en los cuestionarios de depresión, fatiga y ansiedad en cada momento de valoración se introdujeron como variables de ajuste en el modelo estadístico por el hecho de que son factores que pueden alterar el rendimiento cognitivo.

4. Resultados

4.1. Trabajo empírico 1

Cerulla, N., Arcusa, À., Navarro, J. B., de la Osa, N., Garolera, M., Enero, C., ... y Fernández-Morales, L. (2018). Cognitive impairment following chemotherapy for breast cancer: The impact of practice effect on results. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 41(3), 290-299. DOI: 10.1080/13803395.2018.1546381

Rendimiento basal

En la primera valoración neuropsicológica (T1), realizada después de la cirugía pero previa al inicio de la quimioterapia, no se observaron puntuaciones por debajo de la normalidad según baremos normativos en ninguna de las pruebas cognitivas administradas. Las puntuaciones estandarizadas, corregidas mediante baremos en el momento T1 constan en las Tablas 5 y 6 (media y desviación estándar de cada prueba).

Puntuaciones sin corrección por efecto de aprendizaje

En la Tabla 5 se muestran la media y la desviación estándar de las puntuaciones obtenidas y estandarizadas según baremos en cada una de las pruebas neuropsicológicas administradas, sin corregir por efecto aprendizaje y en los tres momentos de valoración (T1: valoración basal previa al inicio de la quimioterapia; T2: valoración postquimioterapia; T3: valoración a largo plazo). En la Tabla 5 también se muestran los contrastes entre T2 vs T1 y T3 vs T1 de las puntuaciones no corregidas por efecto aprendizaje, así como el tamaño del efecto obtenido.

Tabla 5. Descripción y comparación longitudinal de las medidas neuropsicológicas sin corrección por efecto de aprendizaje

	T1		T2		T3		T2 vs T1		T3 vs T1	
	Media	DE	Media	DE	Media	DE	<i>p</i>	<i>d</i>	<i>p</i>	<i>d</i>
Clave de números WAIS –III ^a	10.77	2.5	10.88	2.3	10.81	2.2	.711	0.02	.879	0.00
Span de dígitos WAIS-III ^b	50.78	9.4	49.16	7.3	50.15	9.9	.219	0.22	.678	0.02
Memoria diferida ROCFT ^b	47.52	15.8	51.63	15.6	53.92	16.1	.057	0.55	.003	1.46
Aprendizaje verbal CVLT-II ^b	53.26	10.2	56.97	10.6	58.84	10.6	.006	1.24	<.001	2.58
Memoria Lógica inmediata WMS-III ^a	8.98	2.9	9.77	2.7	10.13	3.0	.013	0.97	.001	1.92
Memoria Lógica diferida WMS-III ^a	10.31	2.2	10.88	2.4	11.56	2.8	.062	0.53	.003	1.42
Letras y números WAIS-III ^a	10.65	2.5	10.54	2.7	10.54	2.2	.789	0.01	.767	0.01
FAS ^b	41.81	12.0	42.98	10.4	45.67	10.7	.343	0.14	.002	1.55
Animales ^b	50.15	8.4	50.25	11.1	52.95	10.4	.943	0.00	.048	0.60
JLO ^c	54.88	30.5	58.01	28.3	57.72	29.1	.342	0.13	.456	0.08
Copia ROCFT ^a	11.48	3.8	10.75	3.6	10.46	3.8	.172	0.28	.114	0.37
Grooved ^b	53.00	10.9	54.24	10.3	56.26	10.6	.503	0.07	.100	0.40
TMTA ^b	51.52	9.2	52.56	10.4	54.77	8.3	.492	0.07	.007	1.16
TMTB ^b	49.04	11.8	52.90	9.3	53.21	10.5	.004	1.33	.001	1.69
WCSTpe ^b	49.92	5.5	49.40	6.1	49.90	6.1	.616	0.04	.982	0.00
Stroop ^b	51.56	10.0	53.83	7.7	52.77	6.5	.107	0.39	.410	0.10

a: Puntuaciones escalares; b: Puntuaciones típicas; c: Percentil; DE: desviación estándar.

T2 versus T1 sin corrección

Los contrastes realizados para comparar rendimiento entre las valoraciones basal (T1) y postquimioterapia (T2) mostraron diferencias significativas en tres medidas, con mejora de las puntuaciones estadísticamente significativa en las pruebas de aprendizaje verbal de la CVLT-II ($p = .006$), memoria lógica inmediata de la WMS-III ($p = .013$) y la prueba de atención visual alternante TMT-B ($p = .004$).

Por otra parte, no se observaron diferencias de rendimiento en pruebas que valoraban memoria visual demorada, capacidad visuoconstructiva, capacidad visuoespacial, funciones ejecutivas (memoria de trabajo, resistencia a la interferencia, flexibilidad cognitiva), velocidad motora y de velocidad de procesamiento de la información.

T3 versus T1 sin corrección

Los contrastes entre la valoración basal (T1) y la valoración a largo plazo (T3) objetivaron mejora de puntuaciones estadísticamente significativa en aprendizaje verbal de la CVLT-II ($p < .001$), memoria lógica inmediata y diferida de la WMS-III ($p = .001$ y $p = .003$ respectivamente), memoria visual diferida de la ROCFT ($p = .003$), fluencia semántica ($p = .048$), fluencia fonética (prueba FAS; $p = .002$), atención sostenida de la TMT-A ($p = .007$) y alternante de la TMT-B ($p = .001$). No se observaron diferencias de rendimiento en el resto de pruebas (capacidad constructiva y visuoespacial, funciones ejecutivas de memoria de trabajo, resistencia a la interferencia y flexibilidad cognitiva, velocidad motora y velocidad de procesamiento de la información).

Puntuaciones corregidas por efecto de aprendizaje

En la Tabla 6 se muestran la media y la desviación estándar de las puntuaciones obtenidas y estandarizadas según baremos en cada una de las pruebas neuropsicológicas administradas, corregidas por efecto de aprendizaje, en los tres momentos de valoración (T1, T2 y T3), así como los contrastes entre T2 vs T1 y T3 vs T1 de las puntuaciones corregidas y el tamaño del efecto obtenido. En la Tabla 6 también se muestra el porcentaje de efecto de aprendizaje que se aplicó como corrección en T2 y T3 en cada una de las pruebas. Por ejemplo, la puntuación

corregida de la prueba de *span* de dígitos en T2 (48.93) se obtuvo sustrayendo un .45% del valor no corregido en T2 (49.16). Este .45% es el porcentaje de cambio entre T1 y T2 en el test de *span* de dígitos en la muestra de adultos normales que se utilizó para este propósito. En este caso, y para este test, la muestra de referencia fue de Bartels et al. (Bartels et al., 2010).

T2 versus T1 con corrección

Cuando las puntuaciones se corrigieron por efecto de aprendizaje, en T2 se observó un empeoramiento estadísticamente significativo en la memoria lógica diferida de la WMS-III ($p = .008$), fluencia semántica ($p = .013$) y fonética (prueba FAS; $p = .004$), TMT-A ($p < .001$) y TMT-B ($p = .003$), prueba de letras y números ($p = .004$), errores perseverativos de la WCST (WCSTpe; $p < .001$) y *Stroop* ($p < .001$).

T3 versus T1 con corrección

En T3 se halló un empeoramiento estadísticamente significativo en fluencia fonética (prueba FAS; $p = .005$), TMT-A ($p < .001$), TMT-B ($p < .001$), prueba de letras y números del WAIS-III ($p < .001$), errores perseverativos de la WCST (WCSTpe; $p < .001$) y *Stroop* ($p < .001$). En este punto se añadieron además, diferencias significativas respecto a la evaluación basal en clave de números de la WAIS-III ($p < .001$). El rendimiento en memoria lógica diferida ya no mostró diferencias significativas respecto al rendimiento basal.

Tabla 6. Descripción y comparación longitudinal de las medidas neuropsicológicas con corrección por efecto de aprendizaje y porcentaje de efecto de aprendizaje corregido

	T1			T2			T3			T2 vs T1		T3 vs T1	
	Media	DE	PE (%)	Media	DE	PE (%)	Media	DE	<i>p</i>	<i>d</i>	<i>p</i>	<i>d</i>	
Clave de números WAIS –III ^a	10.77	2.5	2.92	10.56	2.3	6.40	10.12	2.1	.464	0.08	<.001	0.74	
<i>Span</i> de dígitos WAIS-III ^b	50.78	9.4	0.45	48.93	7.3	4.60	47.81	9.7	.163	0.29	.061	0.53	
Memoria diferida ROCFT ^b	47.52	15.8	10.80	46.49	14.7	12.00	48.21	15.0	.647	0.03	.748	0.02	
Aprendizaje verbal CVLT-II ^b	53.26	10.2	10.35	51.46	9.9	7.70	54.74	10.2	.191	0.26	.295	0.17	
Memoria Lógica inmediata WMS-III ^a	8.98	2.9	9.39	8.93	2.5	9.10	9.31	2.8	.875	0.00	.323	0.14	
Memoria Lógica diferida WMS-III ^a	10.31	2.2	13.90	9.44	2.2	18.00	9.71	2.6	.008	1.11	.160	0.29	
Letras y números WAIS-III ^a	10.65	2.5	10.70	9.40	2.6	13.20	9.14	2.0	.004	1.35	<.001	2.28	
FAS ^b	41.81	12.0	12.50	37.75	9.4	19.00	37.73	9.1	.004	1.33	.005	1.27	
Animales ^b	50.15	8.4	7.80	46.34	10.8	1.30	52.29	10.4	.013	0.96	.127	0.35	
JLO ^c	54.88	30.5	2.20	56.80	27.8	5.00	54.97	28.2	.564	0.05	.980	0.00	
Copia ROCFT ^a	11.48	3.8	0.00	10.75	3.6	-0.50	10.52	3.8	.172	0.28	.135	0.33	
<i>Grooved</i> ^b	53.00	10.9	7.20	50.4	10.1	10.50	50.69	10.4	.187	0.26	.266	0.18	
TMTA ^b	51.52	9.2	13.81	45.45	9.9	20.10	44.42	7.3	<.001	2.09	<.001	4.24	
TMTB ^b	49.04	11.8	17.35	44.39	8.1	23.40	41.73	8.7	.003	1.44	<.001	3.61	
WCST _{pe} ^b	49.92	5.5	19.60	39.61	5.8	21.70	39.07	5.8	<.001	13.1	<.001	12.7	
<i>Stroop</i> ^b	51.56	10.0	24.40	41.25	7.0	24.40	40.19	6.3	<.001	5.69	<.001	6.15	

a Puntuaciones escalares; b Puntuaciones típicas; c Percentil; PE (%): porcentaje de efecto de práctica sustraída de las puntuaciones observadas; DE: desviación estándar.

4.2 Trabajo empírico 2

Cerulla, N., Arcusa, À., Navarro, J. B., Garolera, M., Enero, C., Chico, G., y 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. DOI 10.1007/s10549-017-4240-6

Rendimiento basal

En la Tabla 7 se muestran las medias y desviaciones estándar de cada una de las pruebas cognitivas y cuestionarios administrados, en cada momento de valoración (T1, T2 y T3) y para cada grupo (FEC y FEC+T).

A nivel basal, los dos grupos obtuvieron medias similares en las puntuaciones de fatiga, depresión y ansiedad. Los resultados de las puntuaciones de depresión y ansiedad se encontraron dentro de la normalidad, indicando ausencia de sintomatología ansioso-depresiva en situación basal. La escala de fatiga (FSI) no tiene punto de corte; el rango de puntuación en la subescala de interferencia oscila entre 0 (ninguna interferencia) hasta 70 (interferencia en extremo). La media de la FSI fue de 29.58 ± 29.9 en el grupo FEC y de 27.83 ± 23.6 en el grupo FEC+T (leve interferencia). En T2 la media de fatiga se incrementó en ambos grupos, los síntomas depresivos se incrementaron en el grupo FEC (sintomatología leve) y las medias de las puntuaciones de la escala de ansiedad fueron similares en los dos grupos.

En las pruebas cognitivas, prácticamente todas las puntuaciones se situaron dentro de los límites de la normalidad según los baremos. Sólo en el caso de la prueba de fluencia fonética (FAS), el grupo FEC+T obtuvo un rendimiento levemente alterado, con una PT media de 37.77 ± 11.6 .

Tabla 7. Medias y desviaciones estándar de las pruebas neuropsicológicas y cuestionarios para cada grupo y en cada momento de valoración

	FEC			FEC+T		
	T1	T2	T3	T1	T2	T3
	Media (DE)					
Clave de números WAIS –III ^a	11.00 (2.6)	11.28 (2.0)	10.17 (2.6)	10.64 (2.6)	9.85 (2.4)	10.08 (1.7)
Span de dígitos WAIS-III ^b	49.19 (7.9)	49.40 (6.8)	48.15 (8.4)	52.39 (10.7)	48.51 (7.9)	47.46 (11.1)
Memoria diferida ROCFT ^b	47.24 (18.7)	48.06 (13.4)	49.70 (15.2)	47.00 (13.4)	44.88 (15.5)	46.73 (15.0)
Memoria diferida CVLT-IIc	0.15 (1.1)	-1.34 (1.0)	0.25 (1.0)	0.26 (1.0)	-1.20 (0.8)	0.66 (0.7)
Aprendizaje verbal CVLT-II ^b	51.65 (10.0)	51.22 (9.8)	53.02 (11.1)	54.56 (10.8)	50.79 (10.4)	56.20 (9.0)
Memoria inmediata CVLT-II c	0.17 (1.0)	0.09 (1.0)	0.45 (1.0)	0.42 (1.0)	0.26 (1.0)	0.76 (0.8)
Reconocimiento CVLT-II c	-0.41 (1.4)	-0.07 (0.8)	0.02 (0.8)	0.02 (0.6)	-0.04 (0.7)	0.13 (0.7)
Memoria Lógica inmediata WMS-III ^a	9.04 (3.1)	8.69 (2.8)	9.02 (3.2)	9.00 (3.2)	8.99 (2.5)	9.41 (2.5)
Memoria Lógica diferida WMS-III ^a	10.77 (2.9)	9.64 (2.2)	9.44 (3.1)	10.20 (2.5)	9.14 (2.4)	9.87 (2.2)
Letras y números WAIS-III ^a	10.38 (2.3)	9.66 (2.7)	9.47 (2.0)	10.80 (2.9)	8.92 (2.6)	8.80 (2.1)
FAS ^b	44.56 (11.8)	38.16 (9.3)	39.81 (6.2)	37.77 (11.6)	37.21 (10.3)	35.90 (11.2)
Animales ^b	50.92 (9.8)	47.69 (10.0)	54.20 (10.7)	50.25 (7.3)	45.35 (11.3)	50.10 (9.6)
JLO d	54.71 (33.1)	49.76 (30.1)	52.61 (27.1)	52.19 (29.2)	59.35 (27.4)	57.46 (29.8)
Copia ROCFT ^a	12.04 (4.1)	11.20 (4.1)	11.60 (3.9)	11.04 (3.7)	10.04 (3.2)	9.43 (3.5)
Grooved ^b	51.31 (11.8)	50.56 (10.8)	49.81 (11.9)	55.63 (9.7)	50.01 (9.7)	51.62 (8.9)
TMT-A ^b	52.12 (7.1)	46.16 (8.8)	44.53 (6.7)	50.92 (11.1)	44.93 (11.2)	44.30 (8.1)
TMT-B ^b	51.73 (8.8)	43.60 (8.1)	41.74 (8.3)	46.48 (14.3)	45.22 (8.4)	41.73 (9.4)
WCSTpe ^b	49.22 (5.8)	38.54 (4.7)	39.19 (6.7)	50.60 (5.3)	40.97 (6.7)	38.82 (4.4)
Stroop ^b	51.88 (12.1)	27.91 (6.9)	53.50 (5.7)	52.64 (8.8)	29.31 (7.2)	52.04 (7.4)
Fatiga (FSI) e	29.58 (29.9)	40.88 (33.0)	36.04 (27.7)	27.83 (23.6)	37.36 (25.1)	34.48 (25.7)
Depresión (BDI) d	8.92 (7.1)	14.50 (10.9)	11.44 (9.9)	6.92 (5.1)	8.68 (5.5)	9.17 (5.8)
Ansiedad (STAI) d	56.77 (30.6)	52.61 (29.4)	49.75 (32.4)	57.09 (23.5)	54.25 (28.1)	44.18 (30.3)

a Puntuaciones escalares; b Puntuaciones típicas; c Puntuaciones Estandarizadas; d Percentil; e Puntuaciones directas; DE: desviación estándar.

Valoración a corto plazo (T2 vs T1)

En la Tabla 8 se muestran los resultados de los modelos lineales mixtos. En la parte izquierda se muestra el grado de significación para cada efecto analizado en cada modelo mixto: tiempo, grupo y grupo x tiempo. Cuando se unieron los dos grupos, se hallaron cambios significativos a lo largo del tiempo en 9 medidas cognitivas de las 19 totales. No se hallaron diferencias significativas cuando se unieron los tres momentos de valoración (efecto grupo), ni en la interacción grupo x tiempo.

En T2, ambos grupos obtuvieron peor rendimiento en memoria verbal demorada medida con la CVLT-II (ambos con una $p < .001$), en la prueba de letras y números (WAIS-III) ($p < .033$ en el grupo FEC y $p < .001$ en FEC+T), en TMT-A ($p = .036$ y $p = .002$ respectivamente). Así mismo, se objetivó un empeoramiento estadísticamente significativo en las puntuaciones de la prueba WCSTpe y de *Stroop* (ambos grupos con una $p < .001$ en las dos pruebas).

En el grupo FEC+T en T2 se hallaron, además, rendimientos disminuidos en clave de números ($p = .025$), span de dígitos ($p = .023$), aprendizaje verbal de la CVLT-II ($p = .011$) y Grooved ($p = .028$). En el grupo FEC, se halló disminución del rendimiento en FAS ($p = .001$) y TMT-B ($p < .001$).

Los tamaños del efecto para las diferencias estadísticamente significativas fueron todos pequeños o medios, a excepción de la memoria diferida de la CVLT-II, WCSTpe y *Stroop* para ambos grupos, que fueron superiores a 0.80.

Tabla 8. Modelos lineales mixtos

	Valores <i>p</i>			FEC						FEC+T					
	Tiempo	Grupo	Grupo x Tiempo	T2 vs T1*			T3 vs T1*			T2 vs T1*			T3 vs T1*		
				Diferencia de medias	<i>p</i>	<i>d</i>									
Clave de números WAIS –III	.019	.193	.120	-.02	.957	.01	-1.11	.014	.31	-1.03	.025	.27	-.84	.084	.22
Span de dígitos WAIS-III	.113	.700	.276	-.27	.896	.02	-2.08	.324	.15	-4.87	.023	.35	-4.38	.061	.29
Memoria diferida ROCFT	.971	.116	.899	.74	.837	.03	.76	.818	.03	-1.53	.669	.06	-.58	.869	.02
Memoria diferida CVLT-II	<.001	.203	.584	-1.51	<.001	.98	.13	.552	.09	-1.41	<.001	.94	.44	.064	.29
Aprendizaje verbal CVLT-II	.067	.220	.226	-.87	.673	.05	-.10	.959	.01	-5.06	.011	.33	.55	.792	.04
Memoria inmediata CVLT-II	.003	.089	.989	-.19	.337	.13	.22	.236	.16	-.16	.389	.11	.26	.178	.18
Reconocimiento CVLT-II	.275	.252	.225	.35	.095	.23	.43	.036	.29	-.10	.611	.07	.05	.799	.04
Memoria Lógica inmediata WMS-III	.756	.969	.531	-.12	.821	.03	-.17	.731	.04	.08	.886	.02	.56	.316	.11
Memoria Lógica diferida WMS-III	.065	.525	.210	-.94	.128	.24	-1.41	.053	.33	-1.20	.058	.29	-.30	.694	.07
Letras y números WAIS-III	<.001	.970	.170	-1.22	.033	.31	-1.31	.014	.36	-2.48	<.001	.60	-2.54	<.001	.65
FAS	.072	.064	.144	-5.45	.006	.34	-5.10	.016	.32	-.22	.912	.01	-2.04	.368	.12
Animales	.003	.443	.353	-2.75	.234	.17	4.48	.018	.29	-4.50	.054	.27	.63	.763	.04
JLO	.763	.987	.195	-7.34	.131	.16	-4.30	.413	.09	4.73	.340	.10	5.86	.308	.12
Copia ROCFT	.093	.061	.525	-1.48	.089	.25	-.68	.497	.11	-1.29	.138	.21	-1.65	.124	.26
<i>Grooved</i>	.153	.079	.390	-1.14	.696	.07	-2.45	.435	.15	-6.74	.028	.41	-5.60	.100	.33
TMT-A	<.001	.766	.510	-5.22	.036	.35	-7.67	.001	.60	-7.78	.002	.51	-7.12	.003	.53
TMT-B	<.001	.767	.059	-9.27	<.001	.62	-11.4	<.001	.74	-2.91	.135	.18	-6.60	.003	.41
WCSTpe	<.001	.885	.526	-9.34	<.001	1.07	-9.42	<.001	1.11	-8.05	<.001	.83	-11.0	<.001	1.12
<i>Stroop</i>	<.001	.119	.869	-23.3	<.001	1.78	1.76	.404	.14	-23.6	<.001	1.72	.66	.772	.05

* Comparaciones ajustadas por edad, escolaridad, depresión, ansiedad, fatiga y tiempo entre valoración T1 y T2; D: tamaño del efecto de Cohen

Valoración a largo plazo (T3 vs T1)

Las puntuaciones en las escalas de ansiedad, fatiga y depresión disminuyeron en T3. La puntuación en la escala BDI, que se hallaba alterada en T2 en el grupo FEC también disminuyó en T3 (11.44 ± 9.9).

Ambos grupos mostraron diferencias significativas entre la última valoración (T3) y la basal (T1) en la prueba de letras y números ($p=.014$ en FEC y $p<.001$ en FEC+T, respectivamente), en TMT-A ($p=.001$ y $p=.003$), TMT-B ($p<.001$ y $p=.003$) y en WCSTpe ($p<.001$ ambos). El grupo FEC continuaba mostrando diferencias estadísticamente significativas en T3 en las prueba de fluencia fonética (prueba FAS; con una $p=.016$) y semántica (con una $p=.018$) y en clave de números ($p=.014$), con puntuaciones inferiores a las obtenidas a nivel basal.

Los tamaños del efecto para las diferencias estadísticamente significativas fueron todos pequeños o medios, a excepción del WCSTpe, que fue superior a $d=.80$.

5. Discusión

El cáncer de mama es una enfermedad compleja, que requiere una aproximación terapéutica multidisciplinar, con combinaciones de fármacos y terapias. Esta variedad en los esquemas de tratamiento está patente en los estudios sobre cognición y quimioterapia para este tipo de cáncer, que han utilizado muestras de mujeres tratadas con diferentes combinaciones de fármacos, sin posibilidad de discernir los efectos sobre las funciones mentales de cada tipo de régimen. Éste es un aspecto que impide la comparación directa entre estudios, si bien el objetivo principal de las primeras investigaciones era el de determinar si había o no efecto de la quimioterapia sobre la cognición, más que establecer el rol diferencial de cada combinación específica (Anderson-Hanley et al., 2003).

Nuestro estudio aporta información de los efectos de un tipo específico de régimen de quimioterapia (la combinación de 5-fluorouracilo, epirubicina y ciclofosfamida) sobre el rendimiento cognitivo de un grupo de mujeres diagnosticadas *de novo* de cáncer de mama tratadas con este régimen y evaluadas con una batería amplia de pruebas neuropsicológicas. La investigación ha permitido además establecer el rol diferencial de los taxanos cuando se añaden de forma secuencial a este régimen. Los resultados obtenidos corroboran la disminución del rendimiento cognitivo después del tratamiento, tanto a corto como a más largo plazo.

El patrón neuropsicológico objetivado en nuestro estudio una vez finalizados los ciclos de quimioterapia (a corto plazo) en el grupo FEC muestra una disminución estadísticamente significativa del rendimiento en funciones atencionales (atención visual sostenida, alternante), mnésicas (memoria verbal diferida) y ejecutivas (memoria de trabajo, iniciativa, flexibilidad cognitiva y resistencia a la interferencia). No se encuentran cambios en velocidad motora o del procesamiento de la información, memoria lógica inmediata y diferida, capacidad visuoespacial y capacidad visuoconstructiva, así como tampoco en la memoria visual diferida. A largo plazo, aproximadamente al año de haber finalizado la quimioterapia, siguen hallándose alteración en las mismas funciones atencionales (visual sostenida y alternante), ejecutivas (memoria de trabajo, iniciativa, flexibilidad cognitiva) y aparecen déficits en reconocimiento verbal y alteración de la velocidad de procesamiento de información. El rendimiento en memoria verbal diferida, que se encontraba disminuido en el momento postquimioterapia, muestra recuperación en este punto, sin que haya diferencias

estadísticamente significativas en esta función entre la valoración a largo plazo y la basal, previa al inicio del tratamiento.

En el presente estudio un subgrupo de mujeres fueron además tratadas con taxanos añadidos de forma secuencial al régimen de FEC. Ello ha permitido la comparación de dos subgrupos (FEC *versus* FEC + T) para determinar el efecto diferencial que tienen los taxanos sobre la cognición cuando se agregan al régimen de FEC.

En una revisión de estudios transversales, Morse et al. (2003) apuntaban que el tratamiento con taxanos debía controlarse en los estudios por su potencial efecto sobre la función cognitiva. Más recientemente, estudios de neuroimagen funcional mediante tomografía por emisión de positrones (PET) hallaron pequeñas cantidades de paclitaxel (un tipo de taxano) en el cerebro de ratas después de una administración intravenosa, dando apoyo a la hipótesis de daño directo de los taxanos al SNC y como parte etiológica de la alteración cognitiva (Craig et al., 2014).

Hasta la fecha, pocas investigaciones sobre cognición y cáncer de mama han estudiado el papel diferencial de los taxanos. Jansen et al. (2011) compararon de forma longitudinal un subgrupo de mujeres tratadas con un régimen de doxorubicina (A) y de ciclofosfamida (C) y un subgrupo tratado con AC y taxanos. Los dos grupos mostraron alteración de atención, capacidad visuoespacial, memoria diferida y velocidad motora. El grupo de AC y taxanos mostró además déficit motor, que se relacionó con la presencia de neuropatía periférica secundaria al tratamiento con taxanos. Por su parte, Vardy et al. (Vardy, Stouten-Kemperman et al., 2017) valoraron de forma transversal tres grupos de mujeres con cáncer de mama una media de 17 meses después del diagnóstico y libres de enfermedad que habían sido tratadas con quimioterapia y hallaron alteración de velocidad motora en un subgrupo, lo cual se atribuyó al tratamiento con taxanos. Lange et al. (2016), en su estudio de comparación entre pacientes tratadas con FEC *versus* FEC y docetaxel (taxano), hallaron que el grupo tratado con taxanos de 70 a 81 años presentaba más declive cognitivo y tenía más quejas subjetivas que el grupo FEC. Finalmente, en el estudio de Collins, MacKenzie, Tasca, Scherling, y Smith (2014), en el que la mayoría de pacientes se trataron con un régimen de FEC con o sin taxanos, se valoraron las funciones cognitivas de forma previa al inicio de la quimioterapia y después de cada ciclo, realizando un total de 7 valoraciones. Se observó que la cognición empeoraba progresivamente a lo largo de los ciclos de quimioterapia, especialmente en el grupo tratado con taxanos, con alteración en la

memoria de trabajo y de velocidad de procesamiento de la información. Es decir, las escasas investigaciones que estudian muestras tratadas con taxanos han podido establecer un efecto diferencial de este fármaco sobre la cognición.

Los resultados de nuestro estudio van a favor de esta hipótesis. Los dos grupos (FEC y FEC + T) presentaron a corto plazo disminución estadísticamente significativa en memoria verbal diferida, atención visual sostenida y funciones ejecutivas (memoria de trabajo, flexibilidad cognitiva). En el grupo FEC + T, además, se obtuvieron rendimientos disminuidos en atención auditiva, aprendizaje verbal, velocidad motora y velocidad de procesamiento de la información. Esta alteración en velocidad concuerda con otros estudios que, como se ha comentado previamente, también la hallan (Collins et al., 2014; Jansen et al., 2011; Vardy, Stouten-Kemperman et al., 2017). A largo plazo (aproximadamente al año de haber finalizado el tratamiento con quimioterapia) y en ambos grupos, continúan observándose diferencias estadísticamente significativas respecto al rendimiento basal en atención visual sostenida y en algunas de las funciones ejecutivas valoradas (memoria de trabajo y flexibilidad cognitiva).

En resumen, nuestro estudio permite establecer el papel diferencial de los taxanos cuando forman parte de un régimen FEC y los resultados sugieren que, cuando éstos se añaden al régimen de quimioterapia, la afectación cognitiva es más amplia (afecta a más funciones mentales) en el momento postquimioterapia.

Respecto a la trayectoria y duración de la alteración cognitiva, la mayoría de los estudios longitudinales no incluyen seguimientos a muy largo plazo, siendo los momentos de valoración más frecuentes antes del inicio del tratamiento con quimioterapia y justo después de su finalización (Ando-Tanabe et al., 2014; Andryszak, Wiłkość, Żurawski, et al., 2017; Biglia et al., 2012; Debess et al., 2010; Hermelink et al., 2007; Hurria et al., 2006; Jansen, Dodd, Miaskowski, Dowling, y Kramer, 2008; Lange et al., 2016; Mehlsen et al., 2009; Shilling et al., 2005; Stewart et al., 2008; Vearncombe et al., 2009). Si bien se encuentra en la literatura de forma repetida que este tipo de tratamiento tiene efectos negativos sobre la cognición hasta 10 y 20 años después de haberse completado, cabe decir que hay pocos estudios con este hallazgo, que son todos los que se citan, y que son transversales, (Ahles et al., 2002; Koppelmans et al., 2012). Pocos estudios longitudinales con pruebas cognitivas tienen seguimientos más allá de los 12 meses postquimioterapia: Ahles et al. (2010), con una valoración a los 18 meses de la finalización de la quimioterapia, y Lyon, Cohen, Chen,

Kelly, Starkweather et al. (2016), a los 24 meses. Ambos hallan una disminución del rendimiento cognitivo postquimioterapia y una mejora del rendimiento a largo plazo.

En la actualidad se considera que, en general, la alteración cognitiva secundaria a quimioterapia para el cáncer de mama es transitoria (Ahles y Root, 2018; Schagen, Das, y Vermeulen, 2012), con tendencia a recuperar el rendimiento cognitivo a medida que transcurre el tiempo una vez finalizado el tratamiento (Ahles et al., 2010; Collins et al., 2014; Jansen et al., 2011; Jenkins et al., 2006; Lyon et al., 2016; Wefel et al., 2004). Los hallazgos de nuestro estudio van en parte a favor de esta hipótesis, ya que se encuentra mejora del rendimiento de la memoria verbal, volviendo a valores similares a los basales. No obstante, sigue hallándose déficit cognitivo más a largo plazo en funciones atencionales y ejecutivas, que continúan con rendimiento disminuido respecto al obtenido en la valoración basal, sugiriendo así mismo que puede haber funciones cognitivas más susceptibles al daño provocado por el tratamiento o que son más difíciles de recuperar que otras (Ono et al., 2015).

Por otra parte, uno de los aspectos que más difiere entre los estudios analizados y que dificultan la comparación de los resultados es la definición de alteración cognitiva y de declive cognitivo. Es motivo de debate cuándo se considera que un paciente presenta alteración cognitiva (o deterioro) en un momento dado y cuándo se considera que ha habido un empeoramiento en su rendimiento cognitivo (declive) en comparación al rendimiento previo, ya que no existe un consenso. Actualmente no hay criterios diagnósticos para el deterioro cognitivo asociado a quimioterapia para el cáncer de mama (Wefel et al., 2011) y se ha comprobado fehacientemente que distintas definiciones de deterioro cognitivo dan como resultado distintas tasas de alteración cognitiva en esta población de estudio (Schilder, Seynaeve, Linn et al., 2010).

Una de las definiciones de alteración cognitiva más utilizadas en los estudios longitudinales sobre cognición y cáncer es la que propone Wefel (2004), en la que se considera que hay deterioro cuando la puntuación $z \leq 1.5$ desviaciones estándar (DE) por debajo de la media (normativa o del grupo control) en dos o más pruebas y/o la puntuación $z \leq 2$ DE al menos en una prueba (Hermelink et al., 2007; Jansen et al., 2011, 2008; Wefel et al., 2004). No obstante, muchos de los estudios longitudinales revisados no tienen definición explícita de alteración cognitiva (Ahles et al., 2010; Ando-Tanabe et al., 2014; Andryszak, Wilkość, Żurawski, et al., 2017; Bender et al., 2006; Biglia et al., 2012, 2010; Collins et al.,

2009; Debess et al., 2010; Hedayati et al., 2012; Hermelink et al., 2008; Jenkins et al., 2006; Lange et al., 2016; Mehlsen et al., 2009; Quesnel et al., 2009; Shilling et al., 2005; Stewart et al., 2008; Tager et al., 2010). En otros, la alteración cognitiva se determina *ad hoc* en función de las pruebas administradas (Collins, MacKenzie, Tasca, Scherling, y Smith, 2013; Collins et al., 2014; Schagen, Muller, Boogerd, Mellenbergh, y van Dam, 2006), decisión que es de alguna manera arbitraria y aumenta la probabilidad de hallar déficit cuantas más pruebas se administren (Falleti et al., 2005).

Los estudios que utilizan los criterios basados en puntos de corte clasifican a las pacientes de forma dicotómica (con alteración cognitiva *versus* sin alteración cognitiva), y generalmente presentan los resultados en porcentajes (Collins et al., 2014; Fan et al., 2005; Hurria et al., 2006; Lange et al., 2016; Wefel et al., 2004, 2010). Algunos autores apuntan que con este método se pierde información que podría ser clínicamente significativa, ya que no informa del patrón de alteración cognitiva que presentan las mujeres (Schilder et al., 2009). Determinar el perfil de alteración también es en definitiva uno de los objetivos de la valoración neuropsicológica, necesario para desarrollar estrategias terapéuticas basadas en los puntos fuertes y débiles de este perfil cognitivo (Van Dyk et al., 2016), pero también para determinar qué funciones superiores son más susceptibles o vulnerables al tratamiento. Así, proporcionar los resultados en función del número de pruebas administradas alteradas tampoco aportaría información clínica relevante (Mehlsen et al., 2009).

En nuestro estudio se transformaron las puntuaciones directas siguiendo baremos normativos ajustados por edad y escolaridad (Peña-Casanova, Quiñones-Ubeda, Gramunt-Fombuena, Quintana-Aparicio, et al., 2009). Como se ha comentado, al igual que en la práctica clínica, se consideró que una puntuación estandarizada <1 DE por debajo de la media era indicativa de rendimiento alterado (puntuaciones típicas inferiores a 40; puntuaciones escalares inferiores a 7 y puntuaciones centiles inferiores a 15). Por otra parte, establecimos la presencia de declive cognitivo en función de si se encontraban o no diferencias estadísticamente significativas en las puntuaciones a lo largo de las diferentes valoraciones. Este método facilitó identificar cambios aunque las puntuaciones continuasen dentro de los rangos de la normalidad, como de hecho así ocurrió en la mayoría de las pruebas administradas a lo largo de la segunda y de la tercera valoración. En este sentido, en la muestra total de nuestro estudio (FEC y FEC + T) y a lo largo de las tres valoraciones, sólo hallamos puntuaciones por debajo de la normalidad (prácticamente en su límite inferior) en dos pruebas: la FAS (prueba de fluencia fonética, con una PT de 37.75 en T2 y de 37.73

en T3) y la WCSTpe (errores perseverativos en la prueba del WCST, con una PT de 39.61 en T2 y una PT de 39.07 en T3).

En cuanto al hallazgo de puntuaciones alteradas previas al inicio del tratamiento, éste ha sido un hallazgo inconsistente en los estudios: actualmente se considera que un subgrupo de mujeres presenta rendimientos cognitivos deficitarios antes del inicio de la quimioterapia (Hermelink et al., 2007; Hurria et al., 2006; Jansen et al., 2011, 2008; Lange et al., 2016; Wefel et al., 2004). Se sugiere que algunas características patológicas del tumor relacionadas con fenotipos más agresivos o con un peor pronóstico podría ser la causa de esta alteración (Koleck et al., 2017), o que podría haber factores de riesgo comunes para el desarrollo del cáncer de mama y cambios cognitivos leves (Ahles, 2012). Algunos autores apuntan a que la alteración emocional consecuencia del diagnóstico de cáncer y/o los efectos de la cirugía podría influir en el rendimiento cognitivo, y abogan por realizar una valoración prediagnóstico para estudiar si de alguna forma ya hay una disminución del rendimiento cognitivo previa al inicio del tratamiento con quimioterapia (Schagen et al., 2014).

No obstante, otros autores no hallan alteración cognitiva pretratamiento (Bender et al., 2006; Collins et al., 2009; Debess et al., 2010; Hedayati et al., 2012; Jenkins et al., 2006; Mehlsen et al., 2009; Quesnel et al., 2009; Schagen et al., 2006; Tager et al., 2010). En nuestra muestra y como grupo, tampoco se halló alteración en ninguna de las pruebas cognitivas administradas en la primera valoración, previa al inicio de la quimioterapia. Es decir, todas las puntuaciones (medias) se encontraron dentro de la normalidad según baremos.

En el estudio de Hedayati, Schedin, Nyman, Alinaghizadeh, y Albertsson (2011), específico de rendimiento cognitivo pretratamiento, se realizó una valoración cognitiva a una muestra de 148 mujeres con hallazgos radiológicos sugestivos de cáncer de mama, que se repitió una vez confirmado el diagnóstico (77 mujeres con cáncer de mama y 69 mujeres sanas). Los autores no hallaron un declive cognitivo sustancial en el retest, aunque sí observaron una ausencia de mejora en pruebas de atención en las mujeres que fueron diagnosticadas finalmente de cáncer. Ello fue interpretado como sugestivo de declive cognitivo en este subgrupo, aunque en sus conclusiones finales Hedayati et al. (2011) afirmaron que no encontraron cambios sustanciales en el funcionamiento cognitivo previo a quimioterapia. En este sentido, la ausencia de mejora en las valoraciones de retest o la falta

de efecto de aprendizaje de las pruebas cognitivas han sido utilizadas en otros estudios como una evidencia de alteración cognitiva (Collins et al., 2014; Hedayati et al., 2012; Jansen et al., 2011).

En relación con este efecto de aprendizaje, algunos estudios longitudinales sobre cognición y cáncer no han controlado la presencia de efectos de práctica de las pruebas neuropsicológicas. Es decir, han analizado los resultados omitiendo la parte de las puntuaciones que sería atribuible al aprendizaje entre valoraciones. Algunos autores utilizan versiones alternas de las pruebas (pruebas que valoran la misma función cognitiva pero con ítems diferentes), pero no todos los tests disponen de versiones paralelas y éstas además no eliminan el efecto de aprendizaje (Heilbronner et al., 2010). De hecho, el someterse a una situación de examen neuropsicológico ya es en sí mismo un aprendizaje, que influirá en evaluaciones posteriores (Wesnes, 2002).

Algunos autores proponen utilizar lo que se ha llamado como doble línea basal (Van Gorp, Lamb, y Schmitt, 1993), es decir, valorar con las mismas pruebas dos veces y desechar los resultados de la primera evaluación al considerarse que la mayor parte de aprendizaje en el retest ocurre entre el primer y el segundo examen (Falleti, Maruff, Collie, y Darby, 2006; Poppelreuter, Weis, y Bartsch, 2009). No obstante, tanto en investigación como en práctica clínica esta opción es de difícil aplicación por su coste en tiempo y en recursos. Además, se han encontrado efectos de práctica más allá de una segunda valoración (Beglinger et al., 2005): a los 6 meses (Duff, 2012b) e incluso a los 7 años (Salthouse, Schroeder, y Ferrer, 2004).

Las diferencias en el control del efecto de aprendizaje han contribuido a hallar resultados contradictorios entre estudios (Fontes et al., 2016): como se ha comentado previamente, dos metaanálisis recientes sobre quimioterapia para cáncer de mama y deterioro cognitivo concluyen que la función cognitiva *mejora* después del tratamiento (Lindner et al., 2014; Ono et al., 2015). De hecho, algunos de los estudios que no hallan alteración cognitiva asociada a la quimioterapia describen una clara mejora progresiva de las puntuaciones en los test a lo largo de las valoraciones de seguimiento, hasta 12 meses después de finalizar el tratamiento, como ocurre en los estudios de Hermelink et al. (2007) y de Biglia et al. (2010). En este caso, ninguno de los dos estudios controlaba el efecto de aprendizaje de las pruebas cognitivas. Los autores de los metaanálisis consideraron que el

hecho de no haber tenido en cuenta este efecto de aprendizaje fue uno de los factores que podría explicar este hallazgo (Lindner et al., 2014; Ono et al., 2015).

En nuestro estudio, el control del efecto de aprendizaje fue necesario, ya que los análisis sin corrección, al igual que los estudios antes comentados, revelaron claramente que las mujeres se beneficiaban de la repetición de los tests, obteniendo resultados cada vez mejores en el tiempo en la mayoría de las pruebas. Algunos autores consideran que las muestras clínicas aprenden menos (Basso, Carona, Lowery, y Axelrod, 2002), pero en definitiva el aprendizaje que observamos era de suficiente magnitud como para detectar mejoras estadísticamente significativas a lo largo de las tres valoraciones, tal y como se describe en nuestro primer artículo. En la muestra de nuestro estudio, las pruebas que mostraron más efecto de aprendizaje fueron las de memoria verbal, tanto en la parte de aprendizaje de nueva información como en el recuerdo diferido de la misma, con independencia del tipo de información verbal presentada (en forma de lista o en forma de historia que la paciente tenía que aprender). También las pruebas dependientes de la velocidad de ejecución mostraron mejora a lo largo de las valoraciones. En estudios de efecto test-retest la memoria verbal y la velocidad de ejecución son funciones muy susceptibles al efecto de práctica (Beglinger et al., 2005; Benedict y Zgaljardic, 1998; Calamia et al., 2012).

Los estudios longitudinales de cáncer de mama y cognición que incluyen grupo control utilizan los datos de este grupo de comparación (generalmente mujeres sanas) para obtener índices estadísticos que permiten controlar el efecto de aprendizaje. El índice de fiabilidad de cambio con corrección por efecto de aprendizaje (*Reliable Change Index* en inglés) propuesto por Chelune (Chelune et al., 1993) y las aproximaciones basadas en regresión estandarizada (*Standardized-Regression Based*) (McSweeney et al., 1993) son los más utilizados, sin que quede claro cuál de ellos es el más preciso (Heaton et al., 2001). Estas fórmulas pretenden estimar una puntuación del sujeto en una segunda valoración a partir del rendimiento que obtiene en la primera (Duff, 2012a) y de los resultados de un grupo control evaluado en los mismos momentos que el grupo de estudio, hecho que no siempre es posible. Así mismo, estos métodos tienen algunas limitaciones, como asumir que las puntuaciones directas de los sujetos se distribuyen normalmente y que la varianza es la misma en los dos grupos en los diferentes momentos temporales (Shilling, Jenkins, y Trapala, 2006).

El método utilizado en nuestro estudio para rectificar el efecto de aprendizaje entre valoraciones ha sido útil para facilitar que las diferencias relevantes se detectaran como significativas: la muestra mejora su rendimiento a lo largo de las valoraciones y en la mayoría de pruebas, pero no en la misma medida como lo hacen adultos controles sanos de quienes hemos calculado el aprendizaje test-retest. Al igual que otros autores, nuestro estudio sugiere que un efecto de práctica menor del esperado puede aportar información clínicamente relevante (Duff et al., 2015), en este caso declive cognitivo postratamiento. No obstante, este método, tal y como se comenta en la discusión del primer artículo, tiene unas limitaciones claras, como el hecho de haber tenido que utilizar distintas muestras para corregir el efecto. La amplitud de la valoración cognitiva con múltiples pruebas ha supuesto un reto en este sentido. Sin embargo, la creación del protocolo de pruebas para el presente estudio fue previa a la publicación de las recomendaciones de la ICCTF y, por lo tanto, no pudieron seguirse de forma completa. Entonces, la elección de la batería de pruebas para futuros estudios de cognición y cáncer debe tener en cuenta la dificultad que entraña el control del efecto de aprendizaje, siendo la mejor opción la inclusión de un grupo control evaluado en los mismos momentos que el grupo de estudio.

6. Limitaciones y fortalezas. Implicaciones para la práctica clínica

Limitaciones y fortalezas

Algunas de las limitaciones del estudio constan en los dos artículos publicados. No obstante, en este apartado se detallan otras que no se han comentado o han sido comentadas sucintamente. En primer lugar, los dos grupos de tratamiento comparados (FEC y FEC+T) no eran exactamente equivalentes en número de ciclos recibidos de FEC (6 en el grupo FEC y 4 ciclos de FEC + 8 ciclos de taxanos en el grupo de FEC+T). Por criterios médicos fue imposible la completa equivalencia entre los dos subgrupos. De hecho, en los resultados del segundo estudio, el grupo tratado con FEC obtenía más rendimientos deficitarios al año de haber finalizado la quimioterapia en comparación con el grupo tratado con FEC+T. Este hecho podría ser explicado por un efecto de dosis acumuladas de FEC, que serían mayores en el grupo sin taxanos, como se ha descrito en otros estudios (Collins, MacKenzie et al., 2013; de Ruiter et al., 2012; Van Dam et al., 1998) y que en este no hemos controlado. La dosis acumulada de fármacos depende de criterios médicos y puede ser heterogénea entre pacientes. Esto tiene importancia porque hay estudios que han hallado un efecto diferencial de la dosis de quimioterapia sobre la cognición, siendo la quimioterapia a dosis altas (*versus* dosis estándares) la que tiene más efectos secundarios a nivel cognitivo (Van Dam et al., 1998). Los estudios que exploran específicamente este aspecto son extremadamente escasos y transversales, pero plantean un campo a explorar, ya que sugieren un deterioro dosis-dependiente. Es más, se necesitarían estudios longitudinales con seguimientos a largo plazo para establecer si las dosis altas implican a la vez déficits cognitivos más duraderos en el tiempo. Para hacerlo, hacen falta muestras más grandes que puedan dividirse en función de diferentes rangos de dosis clínicamente relevantes, lo que no ha sido posible en nuestro estudio.

Otra limitación de nuestro estudio es el no haber controlado cuántas mujeres declinaron participar en el estudio y qué características sociodemográficas tenían. Algunos estudios muestran que las mujeres con un nivel de educación más alto son más proclives a participar en investigación con pruebas neuropsicológicas por el hecho de estar más acostumbradas a tareas tipo examen de papel y lápiz (Buchanan et al., 2015). Sin embargo,

y a favor de nuestro estudio, las proporciones de mujeres con escolaridad baja/primaria y secundaria/superior son muy similares (46.2% vs 53.8% respectivamente).

Aunque la mortalidad experimental de nuestra muestra fue prácticamente nula, no se recogieron de forma sistemática los motivos por los que algunas pacientes fallaron en las visitas de valoración neuropsicológica. Esto tiene importancia porque el subgrupo de mujeres tratadas con FEC y taxanos fue evaluada en T2 más tarde que el grupo de mujeres tratadas solo con FEC. Esta diferencia fue estadísticamente significativa y por lo tanto se tuvo en cuenta como covariable en el análisis de datos en el Trabajo 2. En este sentido, no se ha podido explorar si la causa del absentismo podía ser la presencia de efectos secundarios del tratamiento específico con taxanos, como algunos estudios sugieren (Jansen et al., 2011).

Por otra parte, no se pudo estudiar el efecto diferencial de la terapia hormonal en la cognición en nuestra muestra, ya que la mayoría de las pacientes tenían tumores positivos para receptores de estrógeno y/o progesterona y, por lo tanto, debían ser tratadas con terapia hormonal, no pudiéndose dividir la muestra en brazos equivalentes. Este hecho es importante también a la hora de interpretar los resultados en la última valoración (T3), ya que en ese momento las pacientes ya estaban siendo tratadas con terapia hormonal y, por consiguiente, el rendimiento cognitivo objetivado fue necesariamente influido por estos fármacos. En este sentido, y como han descrito algunos estudios, se ha objetivado más alteración cognitiva en mujeres tratadas con quimioterapia y terapia hormonal que en mujeres tratadas solo con quimioterapia (Bender et al., 2006; Castellon et al., 2004).

Finalmente, la principal limitación de este estudio es no tener grupo control, que hubiera servido para poder controlar el efecto aprendizaje mediante los métodos comentados previamente, así como para poder establecer el efecto del tratamiento con FEC.

Este estudio ha supuesto una oportunidad para investigar el fenómeno del deterioro cognitivo asociado al tratamiento para el cáncer de mama en una población de nuestro país. La diversidad cultural es uno de los factores que podría influir en la expresión de la alteración cognitiva (Ribi, 2012), ya que las diferencias culturales parecen influir en los estilos cognitivos preferentes (Ahles y Root, 2018). El presente estudio confirma que en nuestra población se replican los resultados sobre alteración cognitiva secundaria al

tratamiento para el cáncer de mama, con un perfil de déficit neuropsicológico similar al obtenido en otros estudios.

La muestra estudiada era relativamente homogénea en cuanto a tratamiento con quimioterapia. Esto supone una diferencia importante respecto a los anteriores estudios publicados, que utilizan muestras con tratamientos heterogéneos, ya que ha permitido establecer el efecto sobre la cognición de un tipo determinado de quimioterapia y el papel diferencial de los taxanos añadidos al régimen FEC. También el hecho de haber añadido una valoración a largo plazo, aproximadamente a los 12 meses después de haber finalizado la quimioterapia, supone un punto fuerte de este estudio, ya que ha permitido estudiar la trayectoria del rendimiento cognitivo más allá de los efectos agudos del tratamiento. Ello ha aportado conocimiento respecto a la remisión de la alteración cognitiva que algunos estudios previos también habían hallado.

Por otra parte, el método que se ha utilizado para controlar el efecto de aprendizaje es fácilmente aplicable (aunque costoso en la búsqueda de literatura en población sana) y supone una ventaja frente a los estudios longitudinales que no lo controlan. Con nuestro trabajo hemos establecido una metodología de control del efecto de aprendizaje en investigaciones que no dispongan de un grupo control.

Implicaciones para la práctica clínica

La prevalencia de la alteración cognitiva en mujeres con cáncer de mama tratadas con quimioterapia puede ser de hasta un 75% según algunos autores (Janelsins et al., 2014), pero todavía dista de reconocerse como un posible efecto adverso por parte de los profesionales de la salud (Von Ah et al., 2013). Las quejas de cambio cognitivo se atribuyen frecuentemente a estados ansiosos o depresivos reactivos al diagnóstico de la enfermedad (Myers, 2013), aunque se ha comprobado de forma consistente que no tienen relación (Hutchinson et al., 2012). Entrevistas a supervivientes de cáncer de mama en estudios cualitativos sobre quejas cognitivas refieren falta de información sobre este efecto secundario en concreto (Von Ah et al., 2013).

Si bien los esfuerzos de los tratamientos para el cáncer se han centrado durante mucho tiempo en conseguir la remisión de la enfermedad más que en mantener la función (Stout et al., 2016), actualmente se enfatiza la importancia de valorar aspectos amplios del

bienestar del paciente con cáncer para poder definir mejor qué se considera beneficio terapéutico (Molinari, Mendoza, y Gilbert, 2018). En este sentido, el examen de las funciones cognitivas se debe tener en cuenta en el proceso de la enfermedad por su relación con la capacidad funcional y la calidad de vida de las mujeres supervivientes a un cáncer de mama (Myers, 2012).

7. Futuras líneas de investigación

Reconocer la existencia de alteración cognitiva por parte de los profesionales asistenciales es necesario para validar las quejas de las pacientes (Von Ah et al., 2013) y favorecer un buen ajuste a la situación de enfermedad (Boykoff et al., 2009; Vardy y Dhillon, 2017). Se ha comprobado además que dar información sobre la posible presencia de deterioro cognitivo asociado al tratamiento no disminuye la adherencia al mismo y es un factor decisivo para reducir la ansiedad asociada a estos cambios (Myers, 2013; Schagen et al., 2012). Así mismo, identificar el patrón de alteración cognitiva asociado al tratamiento con quimioterapia constituye un requisito para poder desarrollar estrategias terapéuticas no farmacológicas dirigidas a las necesidades de las pacientes. Por lo tanto, es necesario el desarrollo de criterios consensuados para diagnosticar deterioro cognitivo asociado al tratamiento para el cáncer, que actualmente no están establecidos.

En relación con estos criterios diagnósticos, también es necesario el desarrollo de pruebas de cribaje, que sean rápidas y fáciles de administrar, con buenas propiedades psicométricas y con puntos de corte establecidos mediante baremos normativos que tengan en cuenta características como la edad y el nivel educativo, y que permitan detectar la probable presencia de alteración cognitiva en cualquier momento a lo largo del proceso de enfermedad. En este sentido, y aunque algunos estudios lo utilizan como prueba de valoración cognitiva, el MMSE no es válido para este propósito (Cheung et al., 2012).

Si bien la literatura destaca que solo un subgrupo de mujeres tratadas para cáncer de mama sufrirán alteración cognitiva secundaria al tratamiento y se conocen algunos factores asociados, como la edad, la reserva cognitiva o factores genéticos (Ahles et al., 2014), falta investigación para identificar factores de vulnerabilidad que permitan detectar las pacientes en riesgo, esclarecer cómo interactúan y determinar las posibilidades de intervención a este nivel. Para algunos autores, la alteración cognitiva secundaria al tratamiento es en realidad uno de los múltiples síntomas que aparecen asociados y que son secundarios al cáncer y al tratamiento para el cáncer de mama (Schagen et al., 2014). Es decir: la alteración cognitiva no sería un fenómeno aislado, sino que podría formar parte de un conjunto de síntomas concurrentes formando un clúster. Un clúster se define como múltiples síntomas que siguen el mismo curso en el tiempo (Dantzer, Meagher, y Cleeland, 2012), pero que no necesariamente comparten la misma etiología (Dodd, Miaskowski, y

Paul, 2001). En este sentido, hay estudios que encuentran relación entre fatiga, insomnio, depresión y alteración cognitiva, aunque de momento no habría evidencia de un mecanismo común para todos ellos (Bower et al., 2011). Independientemente de los procesos biológicos que median el desarrollo de estos síntomas y su mantenimiento (Dantzer et al., 2012), los estudios y las intervenciones deberían ser comprensivas y dirigirse a la globalidad de los síntomas que tienen impacto en la calidad de vida.

Actualmente se necesitan estudios a más largo plazo y con diferentes grupos de edad, ya que las muestras en los estudios de cognición y cáncer de mama suelen ser mujeres jóvenes (Ahles, 2012), y hay pocos datos sobre la trayectoria de la alteración cognitiva en pacientes mayores de 65 años (Mandelblatt et al., 2013). La edad es un factor de riesgo para alteración cognitiva secundaria a quimioterapia (Ahles y Root, 2018), además de ser un factor asociado a otros tipos de problemas de salud concomitantes, que también pueden producir alteración cognitiva, como por ejemplo hipertensión arterial, diabetes y dislipemia, entre otros. Los estudios de Ahles et al. (2010), Hurria y Lachs (2007) y Mandelblatt et al. (2013) sugieren un solapamiento de los propios efectos del envejecimiento con el cáncer y los tratamientos para el cáncer, aunque no queda clara la interacción entre estos factores.

La inclusión de personas de edad más avanzada en los estudios de cognición y cáncer permitirá establecer si la trayectoria del rendimiento cognitivo es la misma en todos los grupos de edad y ayudará a determinar si, al igual que en los grupos jóvenes, la alteración cognitiva secundaria al tratamiento tiende a disminuir con el tiempo, ya que la capacidad de recuperación del daño cerebral en personas mayores es reducida respecto a las jóvenes (Billiet et al., 2017). Este hecho también tendría implicaciones en el planteamiento y desarrollo de terapias de prevención y tratamiento de la alteración cognitiva secundaria a quimioterapia para el cáncer de mama en función del grupo de edad.

Finalmente, todavía son escasos los estudios sobre el impacto funcional que tiene la alteración cognitiva secundaria a tratamiento para el cáncer de mama, incluyendo el retorno al trabajo (Duijts, van der Beek, Boelhouwer, y Schagen, 2016).

8. Conclusiones

Efecto de aprendizaje de las pruebas neuropsicológicas

Las mujeres con cáncer de mama tratadas con quimioterapia muestran efecto de aprendizaje en las pruebas neuropsicológicas administradas de forma seriada hasta un año después de la última valoración.

El control del efecto de aprendizaje de las pruebas neuropsicológicas administradas de forma seriada es necesario para la interpretación adecuada de los resultados.

Rendimiento basal previo al inicio de la quimioterapia para el cáncer de mama:

En líneas generales y a nivel grupal, las mujeres que han sido sometidas a cirugía para el cáncer de mama (tumorectomía o mastectomía) obtienen resultados dentro de la normalidad en las pruebas neuropsicológicas corregidas con baremos ajustados a edad y escolaridad antes de empezar la quimioterapia.

Rendimiento cognitivo al finalizar la quimioterapia para el cáncer de mama:

Las mujeres con cáncer de mama tratadas con un régimen FEC sin taxanos presentan disminución en memoria verbal demorada, funciones atencionales y ejecutivas cuando finalizan los ciclos de quimioterapia.

Las mujeres con cáncer de mama tratadas con un régimen FEC y taxanos presentan disminución en aprendizaje verbal, memoria verbal demorada, funciones atencionales, funciones ejecutivas y velocidad motora y de procesamiento de la información cuando finalizan los ciclos de quimioterapia.

Rendimiento cognitivo al año de finalizar la quimioterapia para el cáncer de mama:

Al año de finalizar el tratamiento para el cáncer de mama con un régimen FEC sin taxanos continúan hallándose rendimientos disminuidos en atención, memoria demorada, y,

especialmente, en funciones ejecutivas. Así mismo, aparecen alteraciones en velocidad de procesamiento de la información.

Al año de finalizar el tratamiento para el cáncer de mama con un régimen FEC y taxanos continúan hallándose rendimientos disminuidos en atención y en funciones ejecutivas. El rendimiento en memoria verbal demorada vuelve a niveles de rendimiento basal.

9. Referencias

- Ahles, T. A. (2012). Brain vulnerability to chemotherapy toxicities. *Psycho-Oncology*, 21(11), 1141–1148. <https://doi.org/10.1002/pon.3196>
- Ahles, T. A., Li, Y., McDonald, B. C., Schwartz, G. N., Kaufman, P. A., Tsongalis, G. J., ... Saykin, A. J. (2014). Longitudinal assessment of cognitive changes associated with adjuvant treatment for breast cancer: The impact of APOE and smoking. *Psycho-Oncology*, 23(12), 1382–1390. <https://doi.org/10.1002/pon.3545>
- Ahles, T. A., y Root, J. C. (2018). Cognitive effects of cancer and cancer treatments. *Annual Review of Clinical Psychology*, 14(1), 425–451. <https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-050817-084903>
- Ahles, T. A., y Saykin, A. J. (2007). Candidate mechanisms for chemotherapy-induced cognitive changes. *Nature Reviews Cancer*, 7(3), 192–201. <https://doi.org/10.1038/nrc2073>
- Ahles, T. A., Saykin, A. J., Furstenberg, C. T., Cole, B., Mott, L. A., Skalla, K., ... Silberfarb, P. M. (2002). Neuropsychologic impact of standard-dose systemic chemotherapy in long-term survivors of breast cancer and lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*, 20(2), 485–493. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.2.485>
- Ahles, T. A., Saykin, A. J., McDonald, B. C., Furstenberg, C., F.Cole, B., S.Hanscom, B., ... Aufman, P. A. (2008). Cognitive function in breast cancer patients prior to adjuvant treatment. *Breast Cancer Research and Treatment*, 110(1), 143–152. <https://doi.org/10.1007/s10549-007-9686-5>.
- Ahles, T. A., Saykin, A. J., McDonald, B. C., Li, Y., Furstenberg, C. T., Hanscom, B. S., ... Kaufman, P. A. (2010). Longitudinal assessment of cognitive changes associated with adjuvant treatment for breast cancer: Impact of age and cognitive reserve. *Journal of Clinical Oncology*, 28(29), 4434–4440. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.27.0827>
- American Cancer Society. (2008). *Cancer facts & figures*.
- Anderson-Hanley, C., Sherman, M. L., Riggs, R., Agocha, V. B., y Compas, B. E. (2003). Neuropsychological effects of treatments for adults with cancer: a meta-analysis and review of the literature. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, 9(7), 967–982. <https://doi.org/10.1017/S1355617703970019>
- Ando-Tanabe, N., Iwamitsu, Y., Kuranami, M., Okazaki, S., Yasuda, H., Nakatani, Y., ... Miyaoka, H. (2014). Cognitive function in women with breast cancer receiving adjuvant chemotherapy and healthy controls. *Breast Cancer*, 21(4), 453–462. <https://doi.org/10.1007/s12282-012-0405-7>

- Andryszak, P., Wiłkość, M., Izdebski, P., y Żurawski, B. (2017). A systemic literature review of neuroimaging studies in women with breast cancer treated with adjuvant chemotherapy. *Współczesna Onkologia*, 1, 6–15.
<https://doi.org/10.5114/wo.2017.66652>
- Andryszak, P., Wiłkość, M., Żurawski, B., y Izdebski, P. (2017). Verbal fluency in breast cancer patients treated with chemotherapy. *Breast Cancer*, 24(3), 376–383.
<https://doi.org/10.1007/s12282-016-0713-4>
- Argyriou, A. A., Assimakopoulos, K., Iconomou, G., Giannakopoulou, F., y Kalofonos, H. P. (2011). Either called ‘chemobrain’ or ‘chemofog,’ the long-term chemotherapy-induced cognitive decline in cancer survivors is real. *Journal of Pain and Symptom Management*, 41(1), 126–139. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2010.04.021>
- Armstrong, R. A. (2014). When to use the Bonferroni correction. *Ophthalmic and Physiological Optics*, 34(5), 502–508. <https://doi.org/10.1111/opo.12131>
- Asher, A. (2011). Cognitive Dysfunction Among Cancer Survivors. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*, 90(Suppl 1), S16–S26.
<https://doi.org/10.1097/PHM.0b013e31820be463>
- Asociación Española Contra el Cáncer. (2018). *Datos cáncer de mama 2018*.
- Baltan, S. (2016). Age-specific localization of NMDA receptors on oligodendrocytes dictates axon function recovery after ischemia. *Neuropharmacology*, 110, 626–632.
<https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2015.09.015>
- Bartels, C., Wegrzyn, M., Wiedl, A., Ackermann, V., y Ehrenreich, H. (2010). Practice effects in healthy adults: A longitudinal study on frequent repetitive cognitive testing. *BMC Neuroscience*, 11(1), 118. <https://doi.org/10.1186/1471-2202-11-118>
- Basso, M. R., Carona, F. D., Lowery, N., y Axelrod, B. N. (2002). Practice effects on the WAIS-III across 3-and 6-month intervals. *The Clinical Neuropsychologist*, 16(1), 57–63.
- Beck, A. T., Ward, C. H., Mendelson, M., Mock, J., y Erbaugh, J. (1961). An inventory for measuring depression. *Archives of General Psychiatry*, 4(6), 561–571.
- Beglinger, L. J., Gaydos, B., Tangphao-Daniels, O., Duff, K., Kareken, D. A., Crawford, J., ... Siemers, E. R. (2005). Practice effects and the use of alternate forms in serial neuropsychological testing. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 20(4), 517–529.
<https://doi.org/10.1016/j.acn.2004.12.003>
- Bender, C. M., Sereika, S. M., Berga, S. L., Vogel, V. G., Brufsky, A. M., Paraska, K. K., y Ryan, C. M. (2006). Cognitive impairment associated with adjuvant therapy in breast cancer. *Psycho-Oncology*, 15(5), 422–430.

- Benedict, R. H. B., Schretlen, D., Groninger, L., y Brandt, J. (1998). Hopkins Verbal Learning Test Revised: Normative Data and Analysis of Inter-Form and Test-Retest Reliability. *The Clinical Neuropsychologist (Neuropsychology, Development and Cognition: Section D)*, 12(1), 43–55. <https://doi.org/10.1076/clin.12.1.43.1726>
- Benedict, R. H. B., y Zgaljardic, D. J. (1998). Practice Effects During Repeated Administrations of Memory Tests With and Without Alternate Forms. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 20(3), 339–352. <https://doi.org/10.1076/jcen.20.3.339.822>
- Benton, A. L., Hamsher, D. S., y Sivan, A. B. (1994). *Multilingual Aphasia Examination*. Iowa city, IA: AJA Associates.
- Benton, A. L., Hamsher, K. D., y Sivan, A. (1989). Multilingual Aphasia Examination. Iowa City, IA: AJA Associates. *NEUROPSYCHOLOGY, BLOCKING, SCHIZOPHRENIA*, 59.
- Benton, A. L., Varney, N. R., y Hamsher, K. (1978). Visuospatial judgement. A clinical test. *Archives of Neurology*, 35, 364–367.
- Bernstein, L. J., McCreath, G. A., Komeylian, Z., y Rich, J. B. (2017). Cognitive impairment in breast cancer survivors treated with chemotherapy depends on control group type and cognitive domains assessed: A multilevel meta-analysis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 83, 417–428. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.10.028>
- Biglia, N., Bounous, V. E., Malabaila, A., Palmisano, D., Torta, D. M. E., D'Alonzo, M., ... Torta, R. (2012). Objective and self-reported cognitive dysfunction in breast cancer women treated with chemotherapy: a prospective study. *European Journal of Cancer Care*, 21(4), 485–492. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2354.2011.01320.x>
- Biglia, N., Moggio, E., Peano, E., Sgandurra, P., Ponzone, R., Nappi, R. E., y Sismondi, P. (2010). Effects of Surgical and Adjuvant Therapies for Breast Cancer on Sexuality, Cognitive Functions, and Body Weight. *The Journal of Sexual Medicine*, 7(5), 1891–1900. <https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2010.01725.x>
- Billiet, T., Emsell, L., Vandenbulcke, M., Peeters, R., Christiaens, D., Leemans, A., ... Deprez, S. (2017). Recovery from chemotherapy-induced white matter changes in young breast cancer survivors? *Brain Imaging and Behavior*, 1–14. <https://doi.org/10.1007/s11682-016-9665-8>
- Bower, J. E., Ganz, P. A., Irwin, M. R., Kwan, L., Breen, E. C., y Cole, S. W. (2011). Inflammation and behavioral symptoms after breast cancer treatment: Do fatigue, depression, and sleep disturbance share a common underlying mechanism? *Journal of Clinical Oncology*, 29(26), 3517–3522. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.36.1154>

- Boykoff, N., Moieni, M., y Subramanian, S. K. (2009). Confronting chemobrain: an in-depth look at survivors' reports of impact on work, social networks, and health care response. *Journal of Cancer Survivorship : Research and Practice*, 3(4), 223–232. <https://doi.org/10.1007/s11764-009-0098-x>
- Bray, V. J., Dhillon, H. M., Bell, M. L., Kabourakis, M., Fiero, M. H., Yip, D., ... Vardy, J. L. (2017). Evaluation of a Web-Based Cognitive Rehabilitation Program in Cancer Survivors Reporting Cognitive Symptoms After Chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology*, 35(2), 217–225. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.67.8201>
- Bray, V. J., Dhillon, H. M., y Vardy, J. (2017). Cancer-related cognitive impairment in adult cancer survivors: A review of the literature. *Cancer Forum*, 41(1), 46.
- Buchanan, N. D., Dasari, S., Rodriguez, J. L., Lee Smith, J., Hodgson, M. E., Weinberg, C. R., y Sandler, D. P. (2015). Post-treatment Neurocognition and Psychosocial Care Among Breast Cancer Survivors. *American Journal of Preventive Medicine*, 49(6), S498–S508. <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2015.08.013>
- Buwalda, B., y Schagen, S. B. (2013). Is basic research providing answers if adjuvant anti-estrogen treatment of breast cancer can induce cognitive impairment? *Life Sciences*, 93(17), 581–588. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2012.12.012>
- Calamia, M., Markon, K., y Tranel, D. (2012). Scoring higher the second time around: Meta-analyses of practice effects in neuropsychological assessment. *The Clinical Neuropsychologist*, 26(4), 543–570. <https://doi.org/10.1080/13854046.2012.680913>
- Campbell, K. L., Kam, J. W. Y., Neil-Sztramko, S. E., Liu Ambrose, T., Handy, T. C., Lim, H. J., ... Boyd, L. A. (2018). Effect of aerobic exercise on cancer-associated cognitive impairment: A proof-of-concept RCT. *Psycho-Oncology*, 27(1), 53–60. <https://doi.org/10.1002/pon.4370>
- Castel, H., Denouel, A., Lange, M., Tonon, M.-C., Dubois, M., y Joly, F. (2017). Biomarkers associated with cognitive impairment in treated cancer patients: Potential predisposition and risk factors. *Frontiers in Pharmacology*, 8. <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00138>
- Castellon, S. A., Ganz, P. A., Bower, J. E., Petersen, L., Abraham, L., y Greendale, G. A. (2004). Neurocognitive Performance in Breast Cancer Survivors Exposed to Adjuvant Chemotherapy and Tamoxifen. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 26(7), 955–969. <https://doi.org/10.1080/13803390490510905>
- Cerulla, N., Arcusa, À., Navarro, J.-B., de la Osa, N., Garolera, M., Enero, C., ... Fernández-Morales, L. (2018). Cognitive impairment following chemotherapy for breast cancer: the impact of practice effect on results. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 0(0), 1–10. <https://doi.org/10.1080/13803395.2018.1546381>

- Cerulla, N., Arcusa, À., Navarro, J.-B., Garolera, M., Enero, C., Chico, G., y Fernández-Morales, L. (2017). Role of taxanes in chemotherapy-related cognitive impairment: A prospective longitudinal study. *Breast Cancer Research and Treatment*, 164(1). <https://doi.org/10.1007/s10549-017-4240-6>
- Chan, R. J., McCarthy, A. L., Devenish, J., Sullivan, K. A., y Chan, A. (2015). Systematic review of pharmacologic and non-pharmacologic interventions to manage cognitive alterations after chemotherapy for breast cancer. *European Journal of Cancer*, 51(4), 437–450. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2014.12.017>
- Chelune, G. J., Naugle, R. I., Lüders, H., Sedlak, J., Jeffery, S., y Awad, I.A. (1993). Individual change after epilepsy surgery: Practice effects and base-rate information. *Neuropsychology*, 7(1), 41–52. <https://doi.org/10.1037/0894-4105.7.1.41>
- Cheung, Y. T., Ng, T., Shwe, M., Ho, H. K., Foo, K. M., Cham, M. T., ... Chan, A. (2015). Association of proinflammatory cytokines and chemotherapy-associated cognitive impairment in breast cancer patients: a multi-centered, prospective, cohort study. *Annals of Oncology*, 26, 1446–1451. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv206>
- Cheung, Y. T., Tan, E. H. J., y Chan, A. (2012). An evaluation on the neuropsychological tests used in the assessment of postchemotherapy cognitive changes in breast cancer survivors. *Supportive Care in Cancer*. <https://doi.org/10.1007/s00520-012-1445-4>
- Cohen, J. (1992). A power primer. *Psychological Bulletin*, 112, 155–159. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1037/0033-2909.112.1.155>
- Collins, B., Mackenzie, J., y Kyremanteng, C. (2013). Study of the cognitive effects of chemotherapy: Considerations in selection of a control group. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 35(4), 435–444. <https://doi.org/10.1080/13803395.2013.781995>
- Collins, B., Mackenzie, J., Stewart, A., Bielajew, C., y Verma, S. (2009). Cognitive effects of chemotherapy in post-menopausal breast cancer patients 1 year after treatment. *Psycho-Oncology*, 18(2), 134–143. <https://doi.org/10.1002/pon.1379>
- Collins, B., MacKenzie, J., Tasca, G. A., Scherling, C., y Smith, A. (2013). Cognitive effects of chemotherapy in breast cancer patients: a dose-response study. *Psycho-Oncology*, 22(7), 1517–1527. <https://doi.org/10.1002/pon.3163>
- Collins, B., MacKenzie, J., Tasca, G. a, Scherling, C., y Smith, A. (2014). Persistent cognitive changes in breast cancer patients 1 year following completion of chemotherapy. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 20(4), 370–379. <https://doi.org/10.1017/S1355617713001215>

- Craig, C. D., Monk, B. J., Farley, J. H., y Chase, D. M. (2014). Cognitive impairment in gynecologic cancers: A systematic review of current approaches to diagnosis and treatment. *Supportive Care in Cancer*, 22(1), 279–287. <https://doi.org/10.1007/s00520-013-2029-7>
- Cruzado, J. A., López-Santiago, S., Martínez-Marín, V., José-Moreno, G., Custodio, A. B., y Feliu, J. (2014). Longitudinal study of cognitive dysfunctions induced by adjuvant chemotherapy in colon cancer patients. *Supportive Care in Cancer*, 22(7), 1815–1823. <https://doi.org/10.1007/s00520-014-2147-x>
- Dantzer, R., Meagher, M. W., y Cleeland, C. S. (2012). Translational approaches to treatment-induced symptoms in cancer patients. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 9(7), 414–426. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2012.88>
- de Ruiter, M. B., Reneman, L., Boogerd, W., Veltman, D. J., Caan, M., Douaud, G., ... Schagen, S. B. (2012). Late effects of high-dose adjuvant chemotherapy on white and gray matter in breast cancer survivors: Converging results from multimodal magnetic resonance imaging. *Human Brain Mapping*, 33(12), 2971–2983. <https://doi.org/10.1002/hbm.21422>
- de Ruiter, M. B., Reneman, L., Boogerd, W., Veltman, D. J., van Dam, F. S. A. M., Nederveen, A. J., ... Schagen, S. B. (2011). Cerebral hyporesponsiveness and cognitive impairment 10 years after chemotherapy for breast cancer. *Human Brain Mapping*, 32(8), 1206–1219. <https://doi.org/10.1002/hbm.21102>
- Debess, J., Riis, J. Ø., Engebjerg, M. C., y Ewertz, M. (2010). Cognitive function after adjuvant treatment for early breast cancer: a population-based longitudinal study. *Breast Cancer Research and Treatment*, 121(1), 91–100. <https://doi.org/10.1007/s10549-010-0756-8>
- Delis, D., Kaplan, E., Kramer, J., y Ober, B. (2000). *California Verbal Learning Test. Second Edition (CVLT-II)*. San Antonio, TX: The Psychological Corporation.
- Deprez, S., Amant, F., Smeets, A., Peeters, R., Leemans, A., Van Hecke, W., ... Sunaert, S. (2012). Longitudinal assessment of chemotherapy-induced structural changes in cerebral white matter and its correlation with impaired cognitive functioning. *Journal of Clinical Oncology*, 30(3), 274–281. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.36.8571>
- Deprez, S., Kesler, S. R., Saykin, A. J., Silverman, D. H. S., de Ruiter, M. B., y McDonald, B. C. (2018). International Cognition and Cancer Task Force recommendations for neuroimaging methods in the study of cognitive impairment in non-CNS cancer patients. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 110(January), 1–9. <https://doi.org/10.1093/jnci/djx285>

- Derry, H. M., Jaremka, L. M., Bennett, J. M., Peng, J., Andridge, R., Shapiro, C., ... Kiecolt-Glaser, J. K. (2015). Yoga and self-reported cognitive problems in breast cancer survivors: A randomized controlled trial. *Psycho-Oncology*, *24*(8), 958–966. <https://doi.org/10.1002/pon.3707>
- Dodd, M. J., Cho, M. H., Cooper, B. A., y Miaskowski, C. (2010). The effect of symptom clusters on functional status and quality of life in women with breast cancer. *European Journal of Oncology Nursing*, *14*(2), 101–110. <https://doi.org/10.1016/j.ejon.2009.09.005>
- Dodd, M. J., Miaskowski, C., y Paul, S. M. (2001). Symptom clusters and their effect on the functional status of patients with cancer. *Oncology Nursing Forum*, *28*(3), 465–470. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2013.08.018>
- Downie, F. P., Mar Fan, H. G., Houédé-Tchen, N., y Tannock, I. F. (2006). Cognitive function, fatigue, and menopausal symptoms in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy: Evaluation with patient. *Psycho-Oncology*, *930*(January), 921–930.
- Duff, K. (2012a). Current topics in science and practice evidence-based indicators of neuropsychological change in the individual patient: Relevant concepts and methods. *Archives of Clinical Neuropsychology*, *27*(3), 248–261. <https://doi.org/10.1093/arclin/acr120>
- Duff, K. (2012b). Evidence-based indicators of neuropsychological change in the individual patient: Relevant concepts and methods. *Archives of Clinical Neuropsychology*, *27*(3), 248–261. <https://doi.org/10.1093/arclin/acr120>
- Duff, K., Horn, K. P., Foster, N. L., y Hoffman, J. M. (2015). Short-term practice effects and brain hypometabolism: Preliminary data from an FDG PET study. *Archives of Clinical Neuropsychology*, *30*(3), 264–270. <https://doi.org/10.1093/arclin/acv018>
- Duijts, S. F. A., van der Beek, A. J., Boelhouwer, I. G., y Schagen, S. B. (2016). Cancer-related cognitive impairment and patients' ability to work. *Current Opinion in Supportive and Palliative Care*, *11*(1), 1. <https://doi.org/10.1097/SPC.0000000000000248>
- Dwek, M.-R., Rixon, L., Simon, A., Hurt, C., y Newman, S. (2015). Examining the effects of adjuvant chemotherapy on cognition and the impact of any cognitive impairment on quality of life in colorectal cancer patients: study protocol. *BMC Psychology*, *3*(1), 43. <https://doi.org/10.1186/s40359-015-0100-5>
- Ercoli, L. M., Castellon, S. A., Hunter, A. M., Kwan, L., Kahn-Mills, B. A., Cernin, P. A., ... Ganz, P. A. (2013). Assessment of the feasibility of a rehabilitation intervention program for breast cancer survivors with cognitive complaints. *Brain Imaging and Behavior*, *7*(4), 543–553. <https://doi.org/10.1007/s11682-013-9237-0>

- Evenden, J. (2013). Cognitive impairments and cancer chemotherapy: Translational research at a crossroads. *Life Sciences*, *93*(17), 589–595.
<https://doi.org/10.1016/j.lfs.2013.03.020>
- Falletti, M. G., Maruff, P., Collie, A., y Darby, D. G. (2006). Practice effects associated with the repeated assessment of cognitive function using the CogState battery at 10-minute, one week and one month test-retest intervals. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *28*(7), 1095–1112. <https://doi.org/10.1080/13803390500205718>
- Falletti, M. G., Sanfilippo, A., Maruff, P., Weih, L., y Phillips, K. A. (2005). The nature and severity of cognitive impairment associated with adjuvant chemotherapy in women with breast cancer: A meta-analysis of the current literature. *Brain and Cognition*, *59*(1), 60–70. <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2005.05.001>
- Fan, H. G. M., Houédé-Tchen, N., Yi, Q.-L., Chemerynsky, I., Downie, F. P., Sabate, K., y Tannock, I. F. (2005). 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. *Journal of Clinical Oncology*, *23*(31), 8025–8032.
<https://doi.org/10.1200/JCO.2005.01.6550>
- Fardell, J. E., Vardy, J. L., Johnston, I. N., y Winocur, G. (2011). Chemotherapy and cognitive impairment: Treatment options. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, *90*(3), 366–376. <https://doi.org/10.1038/clpt.2011.112>
- Ferguson, R. J., McDonald, B. C., Rocque, M. A., Furstenberg, C. T., Horrigan, S., Ahles, T. A., y Saykin, A. J. (2010). Development of CBT for chemotherapy related cognitive change: results of a waitlist control trial. *Psycho Oncology*, *18*(December 2010), 176–186.
- Ferguson, R. J., Sigmon, S. T., Pritchard, A. J., Labrie, S. L., Goetze, R. E., Fink, C. M., y Garrett, A. M. (2016). A randomized trial of videoconference-delivered cognitive behavioral therapy for survivors of breast cancer with self-reported cognitive dysfunction. *Cancer*, *122*(11), 1782–1791. <https://doi.org/10.1002/cncr.29891>
- Ferguson, McDonald, B. C., Rocque, M. A., Furstenberg, C. T., Horrigan, S., Ahles, T. A., y Saykin, A. J. (2012). Development of CBT for chemotherapy-related cognitive change: results of a waitlist control trial. *Psycho-Oncology*, *21*(2), 176–186.
<https://doi.org/10.1002/pon.1878>
- Fernández-Morales, L. A. (2015). *Implicaciones clínicas y factores predictivo-pronósticos de la quimioterapia primaria en el cáncer de mama localmente avanzado*. Universitat Autònoma de Barcelona.

- Folstein, M. F., Folstein, S. E., y McHugh, P. R. (1975). 'Mini-mental state'. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, 12(3), 189–198. [https://doi.org/10.1016/0022-3956\(75\)90026-6](https://doi.org/10.1016/0022-3956(75)90026-6)
- Fontes, F., Pereira, S., Castro-Lopes, J. M., y Lunet, N. (2016). A prospective study on the neurological complications of breast cancer and its treatment: Updated analysis three years after cancer diagnosis. *Breast*, 29, 31–38. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2016.06.013>
- Ganz, P. A. (2012). 'Doctor, will the treatment you are recommending cause Chemobrain?' *Journal of Clinical Oncology*, 30(3), 229–231. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.39.4288>
- Ganz, P. A. (2016). Understanding the impact of breast cancer adjuvant endocrine therapy on cognitive function: a work in progress. *British Journal of Cancer*, 114(9), 953–955. <https://doi.org/10.1038/bjc.2016.89>
- Gehring, K., Roukema, J. A., y Sitskoorn, M. M. (2012). Review of recent studies on interventions for cognitive deficits in patients with cancer. *Expert Review of Anticancer Therapy*, 12(2), 255–269. <https://doi.org/10.1586/era.11.202>
- Golden, C. (1978). *Stroop Color and Word Test*. Chicago: Stoelting Co.
- Hann, D., Jacobsen, P., Azzarello, L., Martin, S., Curran, S., Fields, K., ... Lyman, G. (1998). Measurement of fatigue in cancer patients: development and validation of the Fatigue Symptom Inventory. *Quality of Life Research*, 7(4), 301–310. <https://doi.org/https://doi.org/10.1023/A:1024929829627>
- Heaton, R. K., Chelune, G., Talley, J., Kay, G., y Curtiss, G. (1993). *Wisconsin card sorting test manual*. Odessa, FL: Psychological Assessment Resources.
- Heaton, R. K., Temkin, N., Dikmen, S., Avitable, N., Taylor, M. J., Marcotte, T. D., y Grant, I. (2001). Detecting change: A comparison of three neuropsychological methods, using normal and clinical samples. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 16(1), 75–91. [https://doi.org/10.1016/S0887-6177\(99\)00062-1](https://doi.org/10.1016/S0887-6177(99)00062-1)
- Hedayati, E., Alinaghizadeh, H., Schedin, A., Nyman, H., y Albertsson, M. (2012). Effects of adjuvant treatment on cognitive function in women with early breast cancer. *European Journal of Oncology Nursing*, 16(3), 315–322. <https://doi.org/10.1016/j.ejon.2011.07.006>
- Hedayati, E., Schedin, A., Nyman, H., Alinaghizadeh, H., y Albertsson, M. (2011). The effects of breast cancer diagnosis and surgery on cognitive functions. *Acta Oncologica*, 50(7), 1027–1036. <https://doi.org/10.3109/0284186X.2011.572911>
- Hede, K. (2008). Chemobrain Is Real but May Need New Name. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 100(3), 162–169. <https://doi.org/10.1093/jnci/djn007>

- Heilbronner, R. L., Sweet, J. J., Attix, D. K., Krull, K. R., Henry, G. K., y Hart, R. P. (2010). Official position of the American Academy of Clinical Neuropsychology on serial neuropsychological assessments: the utility and challenges of repeat test administrations in clinical and forensic contexts. *The Clinical Neuropsychologist*, 24(8), 1267–1278. <https://doi.org/10.1080/13854046.2010.526785>
- Hermelink, K., Henschel, V., Untch, M., Bauerfeind, I., Lux, M. P., y Munzel, K. (2008). Short-term effects of treatment-induced hormonal changes on cognitive function in breast cancer patients. *Cancer*, 113(9), 2431–2439. <https://doi.org/10.1002/cncr.23853>
- Hermelink, K., Untch, M., Lux, M. P., Kreienberg, R., Beck, T., Bauerfeind, I., y Münzel, K. (2007). Cognitive function during neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Cancer*, 109(9), 1905–1913. <https://doi.org/10.1002/cncr.22610>
- Hinton, J. (1972). *The Psychiatry of terminal illness in adults and children: psychiatric consultation in fatal illness*. SAGE Publications.
- Hodgson, K. D., Hutchinson, A. D., Wilson, C. J., y Nettelbeck, T. (2013). A meta-analysis of the effects of chemotherapy on cognition in patients with cancer. *Cancer Treatment Reviews*, 39(3), 297–304. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2012.11.001>
- Hurria, A., y Lachs, M. (2007). Is cognitive dysfunction a complication of adjuvant chemotherapy in the older patient with breast cancer? *Breast Cancer Research and Treatment*, 103(3), 259–268. <https://doi.org/10.1007/s10549-006-9383-9>
- Hurria, A., Rosen, C., Hudis, C., Zuckerman, E., Panageas, K. S., Lachs, M. S., ... Holland, J. (2006). Cognitive function of older patients receiving adjuvant chemotherapy for breast cancer: A pilot prospective longitudinal study. *Journal of the American Geriatrics Society*, 54(6), 925–931. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2006.00732.x>
- Hurria, A., Somlo, G., y Ahles, T. (2007). Renaming 'chemobrain'. *Cancer Invest*, 25(6), 373–377. <https://doi.org/10.1080/07357900701506672>
- Hutchinson, A. D., Hosking, J. R., Kichenadasse, G., Mattiske, J. K., y Wilson, C. (2012). Objective and subjective cognitive impairment following chemotherapy for cancer: A systematic review. *Cancer Treatment Reviews*. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2012.05.002>
- Iconomou, G., Mega, V., Koutras, A., Iconomou, A. V., y Kalofonos, H. P. (2004). Prospective assessment of emotional distress, cognitive function, and quality of life in patients with cancer treated with chemotherapy. *Cancer*, 101(2), 404–411. <https://doi.org/10.1002/cncr.20385>

- Janelins, M. C., Heckler, C. E., Peppone, L. J., Ahles, T. A., Mohile, S. G., Mustian, K. M., ... Morrow, G. R. (2018). Longitudinal Trajectory and Characterization of Cancer-Related Cognitive Impairment in a Nationwide Cohort Study. *Journal of Clinical Oncology*, 36, JCO.2018.78.662. <https://doi.org/10.1200/JCO.2018.78.6624>
- Janelins, M. C., Kesler, S. R., Ahles, T. A., y Morrow, G. R. (2014). Prevalence, mechanisms, and management of cancer-related cognitive impairment. *International Review of Psychiatry*, 26(1), 102–113. <https://doi.org/10.3109/09540261.2013.864260>
- Janelins, M. C., Kohli, S., Mohile, S. G., Usuki, K., Ahles, T. A., y Morrow, G. R. (2011). An update on cancer- and chemotherapy-related cognitive dysfunction: Current status. *Seminars in Oncology*, 38(3), 431–438. <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2011.03.014>
- Jansen, C. E., Cooper, B. A., Dodd, M. J., y Miaskowski, C. A. (2011). A prospective longitudinal study of chemotherapy-induced cognitive changes in breast cancer patients. *Supportive Care in Cancer*, 19(10), 1647–1656. <https://doi.org/10.1007/s00520-010-0997-4>
- Jansen, C. E., Dodd, M. J., Miaskowski, C. A., Dowling, G. A., y Kramer, J. (2008). Preliminary results of a longitudinal study of changes in cognitive function in breast cancer patients undergoing chemotherapy with doxorubicin and cyclophosphamide. *Psycho-Oncology*, 17(12), 1189–1195. <https://doi.org/10.1002/pon.1342>
- Jean-Pierre, P., y McDonald, B. C. (2016). *Neuroepidemiology of cancer and treatment-related neurocognitive dysfunction in adult-onset cancer patients and survivors*. *Handbook of Clinical Neurology* (1st ed., Vol. 138). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802973-2.00017-3>
- Jenkins, V., Shilling, V., Deutsch, G., Bloomfield, D., Morris, R., Allan, S., ... Winstanley, J. (2006). A 3-year prospective study of the effects of adjuvant treatments on cognition in women with early stage breast cancer. *British Journal of Cancer*, 94(6), 828–834. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6603029>
- Jim, H. S. L., Phillips, K. M., Chait, S., Faul, L. A., Popa, M. A., Lee, Y. H., ... Small, B. J. (2012). Meta-analysis of cognitive functioning in breast cancer survivors previously treated with standard-dose chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology*, 30(29), 3578–3587. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.39.5640>
- Joly, F., Giffard, B., Rigal, O., de Ruiter, M. B., Small, B. J., Dubois, M., ... Castel, H. (2015). Impact of cancer and its treatments on cognitive function: Advances in research from the Paris International Cognition and Cancer Task Force symposium and update since

2012. *Journal of Pain and Symptom Management*, 50(6), 830–841.
<https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2015.06.019>
- Kaiser, J., Bledowski, C., y Dietrich, J. (2014). Neural correlates of chemotherapy-related cognitive impairment. *Cortex*, 54, 33–50. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2014.01.010>
- Kayl, A. E., Wefel, J. S., y Meyers, C. A. (2006). Chemotherapy and cognition: effects, potential mechanisms, and management. *American Journal of Therapeutics*, 13(4), 362–369.
- Kesler, S. R., y Blayney, D. W. (2016). Neurotoxic effects of anthracycline- vs nonanthracycline-based chemotherapy on cognition in breast cancer survivors. *JAMA Oncology*, 2(2), 185–192. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2015.4333>
- Koleck, T. A., Bender, C. M., Sereika, S. M., Ryan, C. M., Ghotkar, P., Brufsky, A. M., ... Conley, Y. P. (2017). Associations between pathologic tumor features and preadjuvant therapy cognitive performance in women diagnosed with breast cancer. *Cancer Medicine*, 339–348. <https://doi.org/10.1002/cam4.964>
- Koppelmans, V., Breteler, M. M. B., Boogerd, W., Seynaeve, C., Gundy, C., y Schagen, S. B. (2012). Neuropsychological performance in survivors of breast cancer more than 20 years after adjuvant chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology*, 30(10), 1080–1086. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.37.0189>
- Koppelmans, V., de Groot, M., de Ruiter, M. B., Boogerd, W., Seynaeve, C., Vernooij, M. W., ... Breteler, M. M. B. (2014). Global and focal white matter integrity in breast cancer survivors 20 years after adjuvant chemotherapy. *Human Brain Mapping*, 35(3), 889–899. <https://doi.org/10.1002/hbm.22221>
- Lafayette Instrument Company (Ed.). (2002). *Grooved pegboard test user instructions*. Lafayette, Indiana.
- Lambert, M., Ouimet, L. A., Wan, C., Stewart, A., Collins, B., Vitoroulis, I., y Bielajew, C. (2018). Cancer-related cognitive impairment in breast cancer survivors: an examination of conceptual and statistical cognitive domains using principal component analysis. *Oncology Reviews*. <https://doi.org/10.4081/oncol.2018.371>
- Lange, M., Heutte, N., Noal, S., Rigal, O., Kurtz, J., Lévy, C., ... Joly, F. (2018). Cognitive Changes After Adjuvant Treatment in Older Adults with Early-Stage Breast Cancer. *The Oncologist*, (June), theoncologist.2017-0570. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2017-0570>
- Lange, M., Heutte, N., Rigal, O., Noal, S., Kurtz, J.-E., Lévy, C., ... Joly, F. (2016). Decline in Cognitive Function in Older Adults With Early-Stage Breast Cancer After Adjuvant Treatment. *The Oncologist*, 1–12. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2016-0014>

- Lee, P. E., Tierney, M. C., Wu, W., Pritchard, K. I., y Rochon, P. A. (2016). Endocrine treatment-associated cognitive impairment in breast cancer survivors: evidence from published studies. *Breast Cancer Research and Treatment*, 158(3), 407–420. <https://doi.org/10.1007/s10549-016-3906-9>
- Lepage, C., Smith, A. M., Moreau, J., Barlow-Krelina, E., Wallis, N., Collins, B., ... Scherling, C. (2014). A prospective study of grey matter and cognitive function alterations in chemotherapy-treated breast cancer patients. *SpringerPlus*, 3(1), 1–10. <https://doi.org/10.1186/2193-1801-3-444>
- Levine, P. M., Silberfarb, P. M., y Lipowski, Z. J. (1978). Mental disorders in cancer patients: a study of 100 psychiatric referrals. *Cancer*, 42(3), 1385–1391. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(197809\)42](https://doi.org/10.1002/1097-0142(197809)42)
- Lezak, M. D., Howieson, D. B., Bigler, E. D., y Tranel, D. (2012). *Neuropsychological assessment*. (Oxford University Press, Ed.) (5th ed.). New York.
- Lindner, O. C., Phillips, B., McCabe, M. G., Mayes, A., Wearden, A., Varese, F., y Talmi, D. (2014). A meta-analysis of cognitive impairment following adult cancer chemotherapy. *Neuropsychology*, 28(5), 726–740. <https://doi.org/10.1037/neu0000064>
- Lo, A. H. Y., Humphreys, M., Byrne, G. J., y Pachana, N. a. (2012). Test-retest reliability and practice effects of the Wechsler Memory Scale-III. *Journal of Neuropsychology*, 6, 212–231. <https://doi.org/10.1111/j.1748-6653.2011.02023.x>
- Lyon, D. E., Cohen, R., Chen, H., Kelly, D. L., Starkweather, A., Ahn, H., y Jackson-Cook, C. K. (2016). The relationship of cognitive performance to concurrent symptoms, cancer- and cancer-treatment-related variables in women with early-stage breast cancer: a 2-year longitudinal study. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 142(7), 1461–1474. <https://doi.org/10.1007/s00432-016-2163-y>
- Mandelblatt, J. S., Hurria, A., McDonald, B. C., Saykin, A. J., Stern, R. A., VanMeter, J. W., ... Ahles, T. (2013). Cognitive effects of cancer and its treatments at the intersection of aging: What do we know; what do we need to know? *Seminars in Oncology*, 40(6), 709–725. <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2013.09.006>
- Mandelblatt, J. S., Jacobsen, P. B., y Ahles, T. (2014). Cognitive effects of cancer systemic therapy: implications for the care of older patients and survivors. *Journal of Clinical Oncology*, 32(24), 2617–2626. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.55.1259>
- Mann, D. (1999). Memory lock; is chemo brain making you forgetful. *International Journal of Radiation Oncology, Biology and Physics*, 33, 179–182.
- Marchand, L. R., y Stewart, J. A. (2018). Breast Cancer. In *Integrative Medicine* (Fourth Edi, p. 772–784.e7). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-35868-2.00078-5>

- McCaffrey, R. J., y Westervelt, H. J. (1995). Issues associated with repeated neuropsychological assessments. *Neuropsychology Review*, 5(3), 203–221. <https://doi.org/10.1007/BF02214762>
- McDonald, B. C., Conroy, S. K., Ahles, T. A., West, J. D., y Saykin, A. J. (2012). Alterations in brain activation during working memory processing associated with breast cancer and treatment: A prospective functional magnetic resonance imaging study. *Journal of Clinical Oncology*, 30(20), 2500–2508. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.38.5674>
- McDonald, E. S., Clark, A. S., Tchou, J., Zhang, P., y Freedman, G. M. (2016). Clinical diagnosis and management of breast cancer. *Journal of Nuclear Medicine*, 57(Supplement_1), 9S–16S. <https://doi.org/10.2967/jnumed.115.157834>
- McDougall, G. J., Becker, H., Acee, T. W., Vaughan, P. W., y Delville, C. L. (2011). Symptom management of affective and cognitive disturbance with a group of cancer survivors. *Archives of Psychiatric Nursing*, 25(1), 24–35. <https://doi.org/10.1016/j.apnu.2010.05.004>
- McGinty, H. L., Phillips, K. M., Jim, H. S. L., Cessna, J. M., Asvat, Y., Cases, M. G., ... Jacobsen, P. B. (2014). Cognitive functioning in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Supportive Care in Cancer*, 22(8), 2271–2280. <https://doi.org/10.1007/s00520-014-2285-1>
- McSweeney, A. J., Naugle, R. I., Chelune, G. J., y Lüders, H. (1993). ‘ T Scores for Change’: An illustration of a regression approach to depicting change in clinical neuropsychology. *Clinical Neuropsychologist*, 7(3), 300–312. <https://doi.org/10.1080/13854049308401901>
- Mehlsen, M., Pedersen, A. D., Jensen, A. B., y Zachariae, R. (2009). No indications of cognitive side-effects in a prospective study of breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy. *Psycho-Oncology*, 18(3), 248–257. <https://doi.org/10.1002/pon.1398>
- Merriman, J. D., Von Ah, D., Miaskowski, C., y Aouizerat, B. E. (2013). Proposed Mechanisms for Cancer- and Treatment-Related Cognitive Changes. *Seminars in Oncology Nursing*, 29(4), 260–269. <https://doi.org/10.1016/j.soncn.2013.08.006>
- Mitrushina, M., y Satz, P. (1991). Effect of repeated administration of a neuropsychological battery in the elderly. *Journal of Clinical Psychology*, 47(6), 790–801. [https://doi.org/10.1002/1097-4679\(199111\)47:6<790::AID-JCLP2270470610>3.0.CO;2-C](https://doi.org/10.1002/1097-4679(199111)47:6<790::AID-JCLP2270470610>3.0.CO;2-C)
- Molinari, E., Mendoza, T. R., y Gilbert, M. R. (2018). Opportunities and challenges of incorporating clinical outcome assessments in brain tumor clinical trials. *Neuro-Oncology Practice*, (September), 1–12. <https://doi.org/10.1093/nop/npy032>

- Morean, D. F., O'Dwyer, L., y Cherney, L. R. (2015). Therapies for cognitive deficits associated with chemotherapy for breast cancer: A systematic review of objective outcomes. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 96(10), 1880–1897. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2015.05.012>
- Morse, R., Rodgers, J., Verrill, M., y Kendell, K. (2003). Neuropsychological functioning following systemic treatment in women treated for breast cancer: A review. *European Journal of Cancer*, 39(16), 2288–2297. [https://doi.org/10.1016/S0959-8049\(03\)00600-2](https://doi.org/10.1016/S0959-8049(03)00600-2)
- Myers, J. S. (2012). Chemotherapy-Related Cognitive Impairment: The breast cancer experience. *Oncology Nursing Forum*, 39(1), E31–E40. <https://doi.org/10.1188/12.ONF.E31-E40>
- Myers, J. S. (2013). Cancer- and Chemotherapy-Related Cognitive Changes: The Patient Experience. *Seminars in Oncology Nursing*, 29(4), 300–307. <https://doi.org/10.1016/j.soncn.2013.08.010>
- Nelson, C. J., Nandy, N., y Roth, A. J. (2007). Chemotherapy and cognitive deficits: Mechanisms, findings, and potential interventions. *Palliative and Supportive Care*, 5(3), 273–280. <https://doi.org/10.1017/S1478951507000442>
- Ng, T., Dorajoo, S. R., Cheung, Y. T., Lam, Y. C., Yeo, H. L., Shwe, M., ... Chan, A. (2018). Distinct and heterogeneous trajectories of self-perceived cognitive impairment among Asian breast cancer survivors. *Psycho-Oncology*, 27(4), 1185–1192. <https://doi.org/10.1002/pon.4635>
- Ng, T., Phey, X. Y., Yeo, H. L., Shwe, M., Gan, Y. X., Ng, R., ... 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*. <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2018.03.016>
- Nicolini, A., Ferrari, P., y Duffy, M. J. (2018). Prognostic and predictive biomarkers in breast cancer: Past, present and future. *Seminars in Cancer Biology*, 52(April 2017), 56–73. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2017.08.010>
- Noggle, C. A., y Dean, R. S. (2013). *The Neuropsychology of cancer and oncology*. (C. A. Noggle y R. S. Dean, Eds.). New York: Springer Publishing Company.
- Ono, M., Ogilvie, J. M., Wilson, J. S., Green, H. J., Chambers, S. K., Ownsworth, T., y Shum, D. H. K. (2015). A Meta-Analysis of Cognitive Impairment and Decline Associated with Adjuvant Chemotherapy in Women with Breast Cancer. *Frontiers in Oncology*, 5, Article 59, 19 pag. <https://doi.org/10.3389/fonc.2015.00059>
- Quimet, L. A. M. (2011). *A Quantitative Analysis of Cognitive Impairments Following Breast Cancer Treatment*. University of Ottawa.

- Oxman, T. E., y Silverfarb, P. M. (1980). Serial cognitive testing in cancer patients receiving chemotherapy. *Am J Psychiatry*, *137*(10), 1263–1265.
- Park, J.-H., Jung, Y. S., Kim, K. S., y Bae, S. H. (2017). Effects of compensatory cognitive training intervention for breast cancer patients undergoing chemotherapy: a pilot study. *Supportive Care in Cancer*, *25*(6), 1887–1896. <https://doi.org/10.1007/s00520-017-3589-8>
- Peña-Casanova, J., Blesa, R., Aguilar, M., Gramunt-Fombuena, N., Gomez-Anson, B., Oliva, R., ... Sol, J. M. (2009). Spanish Multicenter Normative Studies (NEURONORMA Project): Methods and Sample Characteristics. *Archives of Clinical Neuropsychology*, *24*(4), 307–319. <https://doi.org/10.1093/arclin/acp027>
- Peña-Casanova, J., Gramunt-Fombuena, N., Quiñones-Ubeda, S., Sanchez-Benavides, G., Aguilar, M., Badenes, D., ... Blesa, R. (2009). Spanish Multicenter Normative Studies (NEURONORMA Project): Norms for the Rey-Osterrieth Complex Figure (Copy and Memory), and Free and Cued Selective Reminding Test. *Archives of Clinical Neuropsychology*, *24*(4), 371–393. <https://doi.org/10.1093/arclin/acp041>
- Peña-Casanova, J., Quintana-Aparicio, M., Quiñones-Ubeda, S., Aguilar, M., Molinuevo, J. L., Serradell, M., ... Blesa, R. (2009). Spanish Multicenter Normative Studies (NEURONORMA Project): Norms for the Visual Object and Space Perception Battery-Abbreviated, and Judgment of Line Orientation. *Archives of Clinical Neuropsychology*, *24*(4), 355–370. <https://doi.org/10.1093/arclin/acp040>
- Peña-Casanova, J., Quiñones-Ubeda, S., Gramunt-Fombuena, N., Quintana-Aparicio, M., Aguilar, M., Badenes, D., ... Blesa, R. (2009). Spanish Multicenter Normative Studies (NEURONORMA Project): Norms for Verbal Fluency Tests. *Archives of Clinical Neuropsychology*, *24*(4), 395–411. <https://doi.org/10.1093/arclin/acp042>
- Peña-Casanova, J., Quiñones-Ubeda, S., Gramunt-Fombuena, N., Quintana, M., Aguilar, M., Molinuevo, J. L., ... Blesa, R. (2009). Spanish Multicenter Normative Studies (NEURONORMA Project): Norms for the Stroop Color-Word Interference Test and the Tower of London-Drexel. *Archives of Clinical Neuropsychology*, *24*(4), 413–429. <https://doi.org/10.1093/arclin/acp043>
- Peña-Casanova, J., Quiñones-Ubeda, S., Quintana-Aparicio, M., Aguilar, M., Badenes, D., Molinuevo, J. L., ... Blesa, R. (2009). Spanish Multicenter Normative Studies (NEURONORMA Project): Norms for Verbal Span, Visuospatial Span, Letter and Number Sequencing, Trail Making Test, and Symbol Digit Modalities Test. *Archives of Clinical Neuropsychology*, *24*(4), 321–341. <https://doi.org/10.1093/arclin/acp038>

- Poppelreuter, M., Weis, J., y Bartsch, H. H. (2009). Effects of specific neuropsychological training programs for breast cancer patients after adjuvant chemotherapy. *Journal of Psychosocial Oncology*, 27(2), 274–296. <https://doi.org/10.1080/07347330902776044>
- Quesnel, C., Savard, J., y Ivers, H. (2009). Cognitive impairments associated with breast cancer treatments: results from a longitudinal study. *Breast Cancer Research and Treatment*, 116(1), 113–123. <https://doi.org/10.1007/s10549-008-0114-2>
- Raffa, R. B., Duong, P. V., Finney, J., Garber, D. A., Lam, L. M., Mathew, S. S., ... 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>
- Reid-Arndt, S. A. (2006). The potential for neuropsychology to inform functional outcomes research with breast cancer survivors. *NeuroRehabilitation*, 21(1), 51–64.
- Reijnders, J., van Heugten, C., y van Boxtel, M. (2013). Cognitive interventions in healthy older adults and people with mild cognitive impairment: A systematic review. *Ageing Research Reviews*, 12(1), 263–275. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2012.07.003>
- Rey, A. (1941). L'examen psychologique dans les cas d'encephalopathie traumatique. *Archives de Psychologie*, 28, 286–340.
- Ribi, K. (2012). Cognitive complaints in women with breast cancer: cross-cultural considerations. *Annals of Oncology*, 23(10), 2475–2478. <https://doi.org/10.1093/annonc/mds182>
- Ruzich, M., Ryan, B., Owen, C., Delahunty, A., y Stuart-Harris, R. (2007). Prospective evaluation of cognitive function in patients with early breast cancer receiving adjuvant chemotherapy. *Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology*, 3(3), 125–133. <https://doi.org/10.1111/j.1743-7563.2007.00109.x>
- Salthouse, T. A., Schroeder, D. H., y Ferrer, E. (2004). Estimating retest effects in longitudinal assessments of cognitive functioning in adults between 18 and 60 years of age. *Developmental Psychology*, 40(5), 813–822. <https://doi.org/10.1037/0012-1649.40.5.813>
- Schagen, S. B., Das, E., y Vermeulen, I. (2012). Information about chemotherapy-associated cognitive problems contributes to cognitive problems in cancer patients. *Psycho-Oncology*, 21(10), 1132–1135. <https://doi.org/10.1002/pon.2011>
- Schagen, S. B., Klein, M., Reijneveld, J. C., Brain, E., Deprez, S., Joly, F., ... Wefel, J. S. (2014). Monitoring and optimising cognitive function in cancer patients: Present knowledge and future directions. *European Journal of Cancer Supplements*, 12(1), 29–40. <https://doi.org/10.1016/j.ejcsup.2014.03.003>

- Schagen, S. B., Muller, M. J., Boogerd, W., Mellenbergh, G. J., y van Dam, F. S. A. M. (2006). Change in cognitive function after chemotherapy: A prospective longitudinal study in breast cancer patients. *Journal of the National Cancer Institute*, 98(23), 1742–1745. <https://doi.org/10.1093/jnci/djj470>
- Schagen, S. B., Muller, M. J., Boogerd, W., Rosenbrand, R. M., Van Rhijn, D., Rodenhuis, S., y Van Dam, F. S. A. M. (2002). Late effects of adjuvant chemotherapy on cognitive function: A follow-up study in breast cancer patients. *Annals of Oncology*, 13(9), 1387–1397. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdf241>
- Schagen, S. B., Van Dam, F. S., Muller, M. J., Boogerd, W., Lindeboom, J., y Bruning, P. F. (1999). Cognitive deficits after postoperative adjuvant chemotherapy for breast carcinoma. *Cancer.*, 85(3), 640–650. <https://doi.org/3.0.CO;2-G>
- Schagen, S. B., y Wefel, J. S. (2013). Chemotherapy-related changes in cognitive functioning. *European Journal of Cancer Supplements*, 11(2), 225–232. <https://doi.org/10.1016/j.ejcsup.2013.07.007>
- Schilder, C. M., Eggens, P. C., Seynaeve, C., Linn, S. C., Boogerd, W., Gundy, C. M., ... Schagen, S. B. (2009). 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 Oncologica*, 48(1), 76–85. <https://doi.org/10.1080/02841860802314738>
- Schilder, C. M., Seynaeve, C., Beex, L. V., Boogerd, W., Linn, S. C., Gundy, C. M., ... Schagen, S. B. (2010). Effects of tamoxifen and exemestane on cognitive functioning of postmenopausal patients with breast cancer: Results from the neuropsychological side study of the tamoxifen and exemestane adjuvant multinational trial. *Journal of Clinical Oncology*. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.21.3553>
- Schilder, C. M., Seynaeve, C., Linn, S. C., Boogerd, W., Gundy, C. M., Beex, L. V., ... Schagen, S. B. (2010). The impact of different definitions and reference groups on the prevalence of cognitive impairment: a study in postmenopausal breast cancer patients before the start of adjuvant systemic therapy. *Psycho-Oncology*, 19(4), 415–422. <https://doi.org/10.1002/pon.1595>
- Schmid-Wermser, K., Nagel, G. A., y Schmid, A. H. (1974). Zur klinischen diagnose von hirnmetastasen beim bronchuskarzinom. *Schweizerische Medizinische Wochenschrift*, 104, 464–468.
- Schuurs, A., y Green, H. J. (2013). A feasibility study of group cognitive rehabilitation for cancer survivors: enhancing cognitive function and quality of life. *Psycho-Oncology*, 22(5), 1043–1049. <https://doi.org/10.1002/pon.3102>; [10.1002/pon.3102](https://doi.org/10.1002/pon.3102)

- Seigers, R., y Fardell, J. E. (2011). Neurobiological basis of chemotherapy-induced cognitive impairment: A review of rodent research. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 35(3), 729–741. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2010.09.006>
- Senkus, E., Kyriakides, S., Ohno, S., Penault-Llorca, F., Poortmans, P., Rutgers, E., ... Cardoso, F. (2015). Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 26(Supplement 5), v8–v30. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv298>
- Shilling, V., Jenkins, V., Morris, R., Deutsch, G., y Bloomfield, D. (2005). The effects of adjuvant chemotherapy on cognition in women with breast cancer-preliminary results of an observational longitudinal study. *The Breast*, 14(2), 142–150. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2004.10.004>
- Shilling, V., Jenkins, V., y Trapala, I. S. (2006). The (mis)classification of chemo-fog - Methodological inconsistencies in the investigation of cognitive impairment after chemotherapy. *Breast Cancer Research and Treatment*, 95(2), 125–129. <https://doi.org/10.1007/s10549-005-9055-1>
- Simó, M., Rifà-Ros, X., Rodríguez-Fornells, A., y Bruna, J. (2013). Chemobrain: A systematic review of structural and functional neuroimaging studies. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 37(8), 1311–1321. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.04.015>
- Simó, M., Vaquero, L., Ripollés, P., Gurtubay-Antolin, A., Jové, J., Navarro, A., ... Rodríguez-Fornells, A. (2016). Longitudinal brain changes associated with prophylactic cranial irradiation in lung cancer. *Journal of Thoracic Oncology*, 11(4), 475–486. <http://doi.org/10.1016/j.jtho.2015.12.110>
- Spielberger, C. D., Gorsuch, R. C., Lushene, R. E., Vagg, P. R., y Jacobs, G. A. (1983). *Manual for the State-Trait Anxiety Inventory*. (Consulting Psychologists Press., Ed.). Palo Alto, CA.
- Sprenen, O., y Strauss, E. (1998). *A compendium of neuropsychological tests: Administration, norms and commentary*. Oxford University Press.
- Stewart, A., Bielajew, C., Collins, B., Parkinson, M., y Tomiak, E. (2006). A meta-analysis of the neuropsychological effects of adjuvant chemotherapy treatment in women treated for breast cancer. *The Clinical Neuropsychologist*, 20(1), 76–89. <https://doi.org/10.1080/138540491005875>
- Stewart, A., Collins, B., Mackenzie, J., Tomiak, E., Verma, S., y Bielajew, C. (2008). The cognitive effects of adjuvant chemotherapy in early stage breast cancer: a prospective study. *Psycho-Oncology*, 17(2), 122–130. <https://doi.org/10.1002/pon.1210>

- Stout, N. L., Silver, J. K., Raj, V. S., Rowland, J., Gerber, L., Cheville, A., ... Chan, L. (2016). Toward a national initiative in cancer rehabilitation: Recommendations from a subject matter expert group. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 97(11). <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2016.05.002>
- Tager, F. A., McKinley, P. S., Schnabel, F. R., El-Tamer, M., Cheung, Y. K. K., Fang, Y., ... Hershman, D. L. (2010). The cognitive effects of chemotherapy in post-menopausal breast cancer patients: a controlled longitudinal study. *Breast Cancer Research and Treatment*, 123(1), 25–34. <https://doi.org/10.1007/s10549-009-0606-8>
- The Adjutant General's Office, Staff, Personnel Research Section, C. and R. B. (1944). The new Army individual test of general mental ability. *Psychological Bulletin*, 41(8), 532–538. <https://doi.org/10.1037/h0063394>
- Thielen, J. Z. (2008). *The experience of neurocognitive changes in women undergoing chemotherapy for breast cancer*. University of Connecticut.
- Van Dam, F. S. A. M., Schagen, S. B., Muller, M. J., Boogerd, W., Wall, E. V. D., Droogleever Fortuyn, M. E., ... Droogleever Fortuyn, M. E. (1998). Impairment of cognitive function in women receiving adjuvant treatment for high-risk breast cancer: High-dose versus standard-dose chemotherapy. *Journal of the National Cancer Institute*, 90(3), 210–218.
- Van Dyk, K., Ganz, P. A., Ercoli, L., Petersen, L., y Crespi, C. M. (2016). Measuring cognitive complaints in breast cancer survivors: psychometric properties of the patient's assessment of own functioning inventory. *Supportive Care in Cancer*, 24(12), 4939–4949. <https://doi.org/10.1007/s00520-016-3352-6>
- Van Gorp, W. G., Lamb, D. G., y Schmitt, F. A. (1993). Methodologic issues in neuropsychological research with HIV-spectrum disease. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 8(1), 17–33. [https://doi.org/10.1016/0887-6177\(93\)90040-8](https://doi.org/10.1016/0887-6177(93)90040-8)
- Vannorsdall, T. D. (2017). Cognitive changes related to cancer therapy. *Medical Clinics of North America*, 101(6), 1115–1134. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2017.06.006>
- Vardy, J. L., Bray, V. J., y Dhillon, H. M. (2017). Cancer-induced cognitive impairment: practical solutions to reduce and manage the challenge. *Future Oncology*, 13(9), 767–771. <https://doi.org/10.2217/fon-2017-0027>
- Vardy, J. L., y Dhillon, H. M. (2017). Survivors of cancer need support managing cancer-related cognitive impairment. *Journal of Oncology Practice*, 13(12), 791–793. <https://doi.org/10.1200/JOP.2017.027979>
- Vardy, J. L., Stouten-Kemperman, M. M., Pond, G., Booth, C. M., Rourke, S. B., Dhillon, H. M., ... Tannock, I. F. (2017). A mechanistic cohort study evaluating cognitive impairment

- in women treated for breast cancer. *Brain Imaging and Behavior*, 1–12.
<https://doi.org/10.1007/s11682-017-9728-5>
- Vardy, J. L., Wefel, J. S., Ahles, T., Tannock, I. F., y Schagen, S. B. (2007). Cancer and cancer-therapy related cognitive dysfunction: An international perspective from the Venice cognitive workshop. *Annals of Oncology*, 19(4), 623–629.
<https://doi.org/10.1093/annonc/mdm500>
- Vardy, J. L., Wong, K., Yi, Q., Park, A., Maruff, P., Wagner, L., y Tannock, I. F. (2006). Assessing cognitive function in cancer patients. *Supportive Care in Cancer*, 14(11), 1111–1118. <https://doi.org/10.1007/s00520-006-0037-6>
- Vearncombe, K. J., Rolfe, M., Wright, M., Pachana, N. A., Andrew, B., y Beadle, G. (2009). Predictors of cognitive decline after chemotherapy in breast cancer patients. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, 15(6), 951–962.
<https://doi.org/10.1017/S1355617709990567>
- Vega, J. N., Dumas, J., y Newhouse, P. A. (2016). Cognitive effects of chemotherapy and cancer-related treatments in older adults. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, 1–12. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2017.04.001>
- Von Ah, D., Storey, S., Jansen, C. E., y Allen, D. H. (2013). Coping strategies and interventions for cognitive changes in patients with cancer. *Seminars in Oncology Nursing*, 29(4), 288–299. <https://doi.org/10.1016/j.soncn.2013.08.009>
- Wagner, L. I., Sweet, J., Butt, Z., Lai, J., y Cella, D. (2009). Measuring patient self-reported cognitive function: development of the functional assessment of cancer therapy-cognitive function instrument. *Journal of Supportive Oncology*, 7(6), W32–W39.
- Wechsler, D. (1997a). *Wechsler Adult Intelligence Scale and manual (3rd ed)*. (& C. Hartourt, Brace, Ed.). San Antonio, TX.
- Wechsler, D. (1997b). *Wechsler Memory Scale and manual (3rd ed)*. (& C. Harcourt, Brace, Ed.). San Antonio, TX.
- Wefel, J. S., Lenzi, R., Theriault, R. L., Davis, R. N., y Meyers, C. A. (2004). The cognitive sequelae of standard-dose adjuvant chemotherapy in women with breast carcinoma: Results of a prospective, randomized, longitudinal trial. *Cancer*, 100(11), 2292–2299.
<https://doi.org/10.1002/cncr.20272>
- Wefel, J. S., Saleeba, A. K., Buzdar, A. U., y Meyers, C. A. (2010). Acute and late onset cognitive dysfunction associated with chemotherapy in women with breast cancer. *Cancer*, 116(14), 3348–3356. <https://doi.org/10.1002/cncr.25098>
- Wefel, J. S., Vardy, J., Ahles, T., y 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)
- Wesnes, K. (2002). Assessing cognitive function in clinical trials: latest developments and future directions. *Drug Discovery Today*, 7(1), 29–35. [https://doi.org/10.1016/S1359-6446\(01\)02068-2](https://doi.org/10.1016/S1359-6446(01)02068-2)
- Wieneke, M., y Dienst, E. (1995). Neuropsychological assessment of cognitive functioning following chemotherapy for breast cancer. *Psycho-Oncology*, 4, 61–66.
- Williams, A. L. M., Shah, R., Shayne, M., Huston, A. J., Krebs, M., Murray, N., ... Janelins, M. C. (2018). Associations between inflammatory markers and cognitive function in breast cancer patients receiving chemotherapy. *Journal of Neuroimmunology*, 314(October 2017), 17–23. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2017.10.005>
- Winocur, G., Berman, H., Nguyen, M., Binns, M. A., Henkelman, M., van Eede, M., ... Tannock, I. F. (2018). Neurobiological mechanisms of chemotherapy-induced cognitive impairment in a transgenic model of breast cancer. *Neuroscience*, 369, 51–65.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2017.10.048>
- Woods, S., Delis, D., Scott, J., Kramer, J., y Holdnack, J. (2006). The California Verbal Learning Test – second edition: Test-retest reliability, practice effects, and reliable change indices for the standard and alternate forms. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 21(5), 413–420. <https://doi.org/10.1016/j.acn.2006.06.002>
- Yao, C., Rich, J. B., Tirona, K., y Bernstein, L. J. (2017). Intraindividual variability in reaction time before and after neoadjuvant chemotherapy in women diagnosed with breast cancer. *Psycho-Oncology*, 26(12), 2261–2268. <https://doi.org/10.1002/pon.4351>

10. Anexos

Anexo 1: Características de los estudios longitudinales de deterioro cognitivo y cáncer de mama revisados

Referencia	¿Alteración cognitiva hallada?	Momentos de valoración	Pacientes en el grupo QT	¿Grupo control ?	¿Control del efecto de práctica?	Definición de deterioro cognitivo	Definición de declive cognitivo en tests neuropsicológicos	Proporción de deterioro cognitivo hallado (alteración en el grupo con QT)
(Wefel et al., 2004)	Sí	prequimioterapia (T1) 3 semanas postquimioterapia (T2) 1 año postquimioterapia (T3)	18	NO	NO Formas paralelas (si posible)	puntuaciones $z \leq 1.5$ en más de 1 test ≤ 2.0 en un solo test	puntuaciones $z \leq 1.5$ en más de 1 test ≤ 2.0 en un solo test	T1: 33% alteradas cognitivamente T2: 61% alteradas cognitivamente T3: de las mujeres que empeoraban en T2, 45% permanece estable, 45% mejora, 10% resultados mezclados
(Shilling et al., 2005)	Sí	Grupo QT: -prequimioterapia (T1) -postquimioterapia (T2) Grupo control: -basal (T1) -6 meses (T2)	50	N=43 muestra sana de conveniencia	Sí RCIpe	NR	declive cognitivo significativo en 2 o más test (de 14)	En T2: -declive significativo: 34% pacientes QT y 18.6% controles -mejora fiable al menos en una medida: 53% pacientes QT and 75% controles
(Hurria et al., 2006)	Sí	prequimioterapia (T1) 6 meses postquimioterapia (T2)	28	NO	NO	puntuaciones < 2 DE por debajo de la norma en 2 o más tests.	Empeoramiento de una 1 DE desde el pre al postest en 2 o más test en 2 o más dominios cognitivos	T1: 11% alteradas cognitivamente T2: 29% alteradas cognitivamente En T2: -50% no cambio -39% empeoran -11% mejoran

Referencia	¿Alteración cognitiva hallada?	Momentos de valoración	Pacientes en el grupo QT	¿Grupo control ?	¿Control del efecto de práctica?	Definición de deterioro cognitivo	Definición de declive cognitivo en tests neuropsicológicos	Proporción de deterioro cognitivo hallado (alteración en el grupo con QT)
(Jenkins et al., 2006)	No	<p>Grupo QT:</p> <ul style="list-style-type: none"> -prequimioterapia (T1) -4 semanas postquimioterapia (T2) -18 meses desde T1 (T3) <p>Grupo control:</p> <ul style="list-style-type: none"> -basal (T1) -6 meses (T2) -18 meses desde T1 (T3) 	85 QT 45 RT/TH	N=49 muestra sana de conveniencia	Sí RCIpe	NR	<ul style="list-style-type: none"> -declive si puntuaciones más bajas en 2 o más medidas -mejora si mejores puntuaciones en 2 o más medidas. 	<p>Empeoramiento fiable en múltiples tests:</p> <p>En T2</p> <ul style="list-style-type: none"> -QT: 20% -no-QT: 26% -controles: 18% <p>Proporciones similares de empeoramiento cognitivo en los tres grupos de estudio</p> <p>Mejora similar en 2 o más medidas en T2.</p> <p>En T3</p> <ul style="list-style-type: none"> -QT: 18% -no-QT: 14% -controles: 11% <p>Más mejora en T3 en el grupo QT</p>
(Bender et al., 2006)	Sí	<p>Grupos QT y QT+TH:</p> <ul style="list-style-type: none"> -prequimioterapia (T1) -1 semana postquimioterapia (T2) - 1 año desde T2 (T3) <p>Grupo CDIS:</p> <ul style="list-style-type: none"> -postcirugía (T1) -intervalos comparables con grupos QT (T2) - 1 año desde T2 (T3). 	19 QT 15 QT+TH	N=12 CDIS	NO	NR	<ul style="list-style-type: none"> diferencias estadísticamente significativas 	<p>mujeres QT y tamoxifeno: declive en memoria visual y verbal</p> <p>mujeres QT: declive en memoria verbal</p> <p>mujeres sin QT: mejora en la valoración final debido a efecto de práctica</p>

Referencia	¿Alteración cognitiva hallada?	Momentos de valoración	Pacientes en el grupo QT	¿Grupo control ?	¿Control del efecto de práctica?	Definición de deterioro cognitivo	Definición de declive cognitivo en tests neuropsicológicos	Proporción de deterioro cognitivo hallado (alteración en el grupo con QT)
(Schagen et al., 2006)	Sí	Grupo QT: -prequimioterapia (T1) -6 meses desde postquimioterapia (T2) Grupo control: -basal (T1) -6 meses desde T1 (T2)	28 QT altas dosis (CTC) 39 QT dosis estándar (FEC) 57 RT	N=60 muestra sana de conveniencia	Sí RCIpe	puntuaciones 2 DE por debajo de la media del grupo control sano al menos en 3 de los 24 índices	declive estadísticamente significativo en rendimiento en al menos 4 de los 24 tests	deterioro a lo largo del tiempo: 25% CTC vs 6.7% controles. mujeres en régimen CTC disminuyen su rendimiento cognitivo en comparación a sujetos sanos (estadísticamente significativo)
(Ruzich et al., 2007)	Sí	prequimioterapia (T1) 3 meses (T2) 6 meses (T3) 12 meses (T4)	35	NO	NO	1 DE o más por debajo de la media de datos normativos publicados para cada test	diferencias estadísticamente significativas	T1: mitad de pacientes con alteración ligera en 2 o más tests neuropsicológicos T3: alteración en memoria verbal a corto plazo y en aprendizaje verbal Estabilidad o incluso mejora de los demás dominios atribuidas a efecto de práctica
(Hermelink et al., 2007)	No	-prequimioterapia (T1) -hacia el final de QT (5 meses desde basal; T2).	101	NO	Sí RCIpe	-alteración cognitiva ligera: >1 resultado de test \leq 1.5 DE -alteración cognitiva moderada: además, \geq 1 resultado de test \leq 2 DE	NR	T1: puntuaciones por debajo de la media en 5 de 12 tests (1/3 muestra alteración cognitiva antes de QT): -53% alteración cognitiva ligera -32% alteración cognitiva moderada T2: 1/4 mejora, 1/4 empeora Sin patrón consistente de dominios cognitivos afectados

Referencia	¿Alteración cognitiva hallada?	Momentos de valoración	Pacientes en el grupo QT	¿Grupo control ?	¿Control del efecto de práctica?	Definición de deterioro cognitivo	Definición de declive cognitivo en tests neuropsicológicos	Proporción de deterioro cognitivo hallado (alteración en el grupo con QT)
(Hermelink et al., 2008)	No	-prequimioterapia (T1) -hacia el final de QT (5 meses desde basal; T2). -1 año desde basal (T3)	101	NO	NO	NR	NR	mejora a lo largo de las valoraciones
(Stewart et al., 2008)	Sí	-prequimioterapia (T1) -postquimioterapia (T2)	61	N=51 TH	Sí SRB para cada puntuación para cada sujeto	NR	-declive cognitivo global fiable: si 2 o más puntuaciones SRB -2.0 o menos -mejora: ≥ 2 DE por encima de lo esperado en 2 o más medidas cognitivas	declive fiable: 31% grupo QT vs 12% grupo TH
(Jansen et al., 2008)	Sí	-prequimioterapia (T1) -postquimioterapia (T2)	30	NO	Sí Formas paralelas (si posible)	<1.5 DE por debajo de las normas publicadas en 2 o más tests o 2 DE en un test	declive: disminución en 1 o más DE en 2 o más tests	T1: 13% alteradas cognitivamente declive como grupo en habilidades visoespaciales y en puntuaciones cognitivas totales mejora en función ejecutiva (Stroop)

Referencia	¿Alteración cognitiva hallada?	Momentos de valoración	Pacientes en el grupo QT	¿Grupo control ?	¿Control del efecto de práctica?	Definición de deterioro cognitivo	Definición de declive cognitivo en tests neuropsicológicos	Proporción de deterioro cognitivo hallado (alteración en el grupo con QT)
(Collins et al., 2009)	Sí	Grupo QT: -prequimioterapia (T1) -1 mes postquimioterapia (T2) -1 año desde T2 (T3) Grupo control: -valorado a intervalos comparables	53	N=40 TH	Sí SRB para cada puntuación	NR	-declive cognitivo global fiable: si 2 o más puntuaciones SRB de -2.0 o menos -mejora cognitiva fiable: 2 o más puntuaciones SRB de +2 o más	T1: -pacientes QT: mejor rendimiento en 4 medidas cognitivas (valorando memoria) T2: -pacientes QT empeoran -8% mejoran en ambos grupos -T3: declive fiable: 10% pacientes QT vs 11% pacientes TH mejora fiable: 5% pacientes QT vs 11% pacientes TH
(Mehlsen et al., 2009)	No	Grupo QT: -prequimioterapia (T1) -postquimioterapia (T2) Pacientes cardíacos: -4 días después de la hospitalización (T1) -3 meses (T2) Pacientes sanos: -basal (T1) -a las 12-16 semanas (T2).	34	N=12 sanos N=12 pacientes cardíacos	Sí RCIpe	NR	-en tests separados: reducción de la puntuación que excede RCIpe en seguimiento -declive cognitivo general: declive en 3 o más de las 21 medidas cognitivas	-declive en 2 o más medidas cognitivas: 29% pacientes QT vs 25% pacientes cardíacos vs 17% controles sanos -mejora en 3 o más medidas cognitivas: 24% pacientes cáncer vs 33% pacientes cardíacos vs 25% controles sanos

Referencia	¿Alteración cognitiva hallada?	Momentos de valoración	Pacientes en el grupo QT	¿Grupo control ?	¿Control del efecto de práctica?	Definición de deterioro cognitivo	Definición de declive cognitivo en tests neuropsicológicos	Proporción de deterioro cognitivo hallado (alteración en el grupo con QT)
(Vearncombe et al., 2009)	Sí	Grupo QT: -prequimioterapia (T1) -1 mes después de completar QT (T2) Grupo control: -a intervalos similares	138	N=21 TH RT y/o solo cirugía	Sí RCIpe	punto de corte para determinar alteración en cada medida cognitiva: 1.96 DE	-alteración en un test cognitivo específico: declive significativo utilizando RCIpe -declive en múltiples tests: declive significativo en ≥ 2 tests cognitivos	T2: -pacientes QT: declive significativo (en múltiples tests) hallado en 16.9% de este grupo
(Tager et al., 2010)	No	Grupo QT: -prequimioterapia (T1) -en el mes de completar la QT (T2) -6 meses desde T2 (T3) Grupo TH: -postcirugía antes de tratamiento (RT, TH) (T1) -6 meses después de T1 -6 meses desde T2 (T3)	30 QT	N=31 TH	NO	NR	NR	sin declive significativo en la función motora a lo largo del tiempo en el grupo QT vs mejora en el grupo control mejora general en lenguaje y habilidad visuoespacial

Referencia	¿Alteración cognitiva hallada?	Momentos de valoración	Pacientes en el grupo QT	¿Grupo control ?	¿Control del efecto de práctica?	Definición de deterioro cognitivo	Definición de declive cognitivo en tests neuropsicológicos	Proporción de deterioro cognitivo hallado (alteración en el grupo con QT)
(Quesnel et al., 2009)	Sí	<p>Grupo QT:</p> <ul style="list-style-type: none"> -prequimioterapia (T1) -postquimioterapia (T2) -3 meses desde T2 (T3) <p>Grupo RT:</p> <ul style="list-style-type: none"> -previa a RT (T1) - posterior a RT (T2) -3 meses desde T2 (T3) <p>Grupo control:</p> <ul style="list-style-type: none"> -basal 	41	<p>N=40 RT</p> <p>N=45 sanas</p>	<p>Sí</p> <p>Formas paralelas en algunos tests</p>	NR	NR	<p>pacientes QT: declive en fluencia verbal</p> <p>pacientes QT y RT: declive en memoria verbal</p>
(Ahles et al., 2010)	Sí	<p>Grupo QT:</p> <ul style="list-style-type: none"> -prequimioterapia (T1) -1,6,18 meses postquimioterapia <p>Pacientes no-QT y pacientes sanas: valoradas a intervalos equivalentes</p>	60	<p>N=45 sanas</p> <p>N=72 no-QT</p>	NO	NR	<p>diferencias estadísticamente significativas</p>	<p>Grupo QT: no mejora al mes, mejora en los dos últimos seguimientos. Rendimiento más bajo en velocidad de procesamiento en pacientes de más edad con baja reserva cognitiva basal</p> <p>controles sanos y grupo no-QT: mejora a lo largo del tiempo</p>

Referencia	¿Alteración cognitiva hallada?	Momentos de valoración	Pacientes en el grupo QT	¿Grupo control ?	¿Control del efecto de práctica?	Definición de deterioro cognitivo	Definición de declive cognitivo en tests neuropsicológicos	Proporción de deterioro cognitivo hallado (alteración en el grupo con QT)
(Debess et al., 2010)	No	Grupo QT y tamoxifeno: -antes de empezar el tratamiento adyuvante (T1) -después de 6 meses de T1 (T2) Grupo sano: -basal (T1) -6 meses desde T1 (T2)	120 (QT o tamoxifeno)	N=208 sanas	Sí Formas paralelas en algunos tests	NR	NR (% de declive o de mejora en 2 o más tests)	No se encuentra cambio
(Biglia et al., 2010)	No	-después de cirugía y antes de iniciar tratamiento (T1) -postquimioterapia o al menos a los 6 meses de TH (T2) -al año de T1 (T3)	35 QT	NO	NO	NR	diferencias estadísticamente significativas	Mejora en los tests cognitivos
(Wefel et al., 2010)	Sí	-prequimioterapia (T1) -postquimioterapia (T2) -1 año postquimioterapia (T3)	42 QT	NO	Sí RCIpe	igual que Wefel 2004	igual que Wefel 2004	T1: 24% alteradas cognitivamente T2: 65% alteradas cognitivamente T3: 61% alteradas cognitivamente
(Jansen et al., 2011)	Sí	-prequimioterapia (T1) -1 semana postquimioterapia (T2) -6 meses postquimioterapia (T3)	67 QT	NO	NO	igual que Jansen 2008	igual que Jansen 2008	T1: 23% alteradas cognitivamente T2: 52% alteradas cognitivamente T3: mejora

Referencia	¿Alteración cognitiva hallada?	Momentos de valoración	Pacientes en el grupo QT	¿Grupo control ?	¿Control del efecto de práctica?	Definición de deterioro cognitivo	Definición de declive cognitivo en tests neuropsicológicos	Proporción de deterioro cognitivo hallado (alteración en el grupo con QT)
(Biglia et al., 2012)	Sí	-prequimioterapia (T1) -postquimioterapia (T2) -evaluación emocional antes y después de 1,2,3 meses desde QT	40 QT	NO	NO	NR	diferencias estadísticamente significativas	T1: alteración no encontrada T2: declive en la función cognitiva global (MMSE) y en atención visual selectiva mejora en velocidad de procesamiento atribuida a efectos de práctica
(Hedayati et al., 2012)	Sí	Grupo experimental: -antes de diagnóstico (T1) -después de cirugía y antes de tratamiento adyuvante (T2) -6 meses después de T2 (T3) -3 meses después de T3 (T4) Grupo sano: Valorado a los mismos intervalos (después del reclutamiento y antes del diagnóstico -T1-; y 2 meses -T2-, 8 meses -T3-, 11 meses -T4- después de T1)	18 QT 45 TH 14 sin tratamiento adyuvante	N=69 sanas	Sí Formas paralelas en algunos tests	NR	diferencias estadísticamente significativas	Todos los grupos mejoran de forma significativa a lo largo del tiempo en velocidad de procesamiento y atención. Atribuida a efectos de práctica pacientes QT no mejoran en memoria. Se considera que no se halla el efecto de práctica esperado

Referencia	¿Alteración cognitiva hallada?	Momentos de valoración	Pacientes en el grupo QT	¿Grupo control ?	¿Control del efecto de práctica?	Definición de deterioro cognitivo	Definición de declive cognitivo en tests neuropsicológicos	Proporción de deterioro cognitivo hallado (alteración en el grupo con QT)
(Collins, MacKenzie, et al., 2013)	Sí	-prequimioterapia (T1) -después de cada ciclo de QT y a intervalos comparables en controles sanas (T2, T3, T4, T5, T6, T7)	60 QT	N=60 sanas emparejadas en edad y nivel educativo	Sí Uso del grupo control para calcular SRB Formas paralelas en algunos tests	2 puntuaciones estándar ≤ 2 de un total de 17 medidas cognitivas	NR	memoria de trabajo y velocidad de procesamiento: las más sensibles a QT pacientes QT no se beneficiaron del efecto de práctica en la misma medida que el grupo control. Ello se considera un indicador de disfunción cognitiva
(Ando-Tanabe et al., 2014)	No	Grupo QT: -prequimioterapia (T1) -postquimioterapia (T2) Controles valoradas a intervalos similares.	18 QT	N=20 sanas	NO	NR	diferencias estadísticamente significativas	Cambio no hallado
(Collins et al., 2014)	Sí	Igual que Collins 2013 más seguimiento a largo plazo (1 año -T8-)	56 QT	N=56 sanas	Sí igual que Collins 2013	NR	declive: puntuaciones SRB de ≤ -2 en 3 o más de las 19 medidas cognitivas mejora: puntuaciones SRB de $\geq +2$ en 3 o más de las 19 medidas cognitivas	prequimioterapia-postquimioterapia: 48% pacientes QT empeoran vs 9% controles prequimioterapia-1 año postquimioterapia: 22% QR vs 6% controles postquimioterapia-1 año postquimioterapia: proporción de mejora en pacientes QT: 30% vs 17% mejora en controles

Referencia	¿Alteración cognitiva hallada?	Momentos de valoración	Pacientes en el grupo QT	¿Grupo control ?	¿Control del efecto de práctica?	Definición de deterioro cognitivo	Definición de declive cognitivo en tests neuropsicológicos	Proporción de deterioro cognitivo hallado (alteración en el grupo con QT)
(Andryszak, Wilkość, Żurawski, et al., 2017)	Sí	Grupo QT: -prequimioterapia (T1) -durante quimioterapia (T2) -postquimioterapia (T3) Grupo sano: -mismos intervalos	30	N=29 sanas	NO	NR	diferencias estadísticamente significativas entre grupos	pacientes QT no mejoraron en fluencia semántica. Ausencia de mejora indicadora de alteración en aprendizaje
(Lange et al., 2016)	No	Grupos QT y RT: -pretratamiento (T1) -postratamiento (T2) Grupo sano: -mismos intervalos	58 QT 61 RT	N=62 sanas emparejadas por edad y nivel educativo	Sí RCIpe	NR según normas	cambio significativo: <1.645: declive; > 1.645: mejora Medidas objetivas: RCI agrupado en dominios. Cambio en un dominio considerado significativo cuando al menos una de las puntuaciones de los dominios mejora o empeora de forma significativa Medidas subjetivas: consideradas clínicamente significativas cuando la diferencia es >10% entre T1 y T2	T1: alteración cognitiva en 41% de las pacientes (grupos QT y RT) T2: declive cognitivo en 49% de los pacientes (grupos QT y RT), sobre todo memoria de trabajo no hay diferencias entre QT y RT

Referencia	¿Alteración cognitiva hallada?	Momentos de valoración	Pacientes en el grupo QT	¿Grupo control ?	¿Control del efecto de práctica?	Definición de deterioro cognitivo	Definición de declive cognitivo en tests neuropsicológicos	Proporción de deterioro cognitivo hallado (alteración en el grupo con QT)
(Lyon et al., 2016)		-prequimioterapia (T1) -durante quimioterapia (T2) -6 meses postquimioterapia (T3) -1 año postquimioterapia (T4) -2 años postquimioterapia (T5)	75	NO	Sí Formas paralelas en algunos tests	puntuación estándar de las pruebas cognitivas: media de 100 y DE de 15	diferencias estadísticamente significativas	Mejora a lo largo del tiempo en funciones cognitivas excepto memoria
(Cerulla et al., 2017)	Sí	-prequimioterapia (T1) -postquimioterapia (T2) -1 año postquimioterapia (T3)	25 FEC 26 FEC+T	NO	Sí Fuentes: estudios publicados con datos de valoraciones repetidas para corregir efecto de práctica en T2 y T3	alteración leve cuando la puntuación < 1 DE por debajo la media normativa en al menos 2 medidas neuropsicológicas sin alteración: no más de un test puntuado \leq 1 DE	diferencias estadísticamente significativas entre grupos.	T2: declive significativo en los dos grupos en medidas de memoria, atención y funciones ejecutivas (memoria de trabajo, interferencia, flexibilidad cognitiva). Más tests alterados en el grupo con taxanos T3: declive significativo en ambos grupos en velocidad de procesamiento, atención (sostenida, dividida) y en funciones ejecutivas (flexibilidad cognitiva) en comparación con T1
(Yao et al., 2017)	Sí	-prequimioterapia (T1) -postquimioterapia pero precirugía (T2) -después de cirugía, 9 meses postquimioterapia (T3)	28 QT neoadyuvante	N=20 sanas	Sí SRB	NR	diferencias estadísticamente significativas entre grupos	De T1 a T3: pacientes no mejoran tanto como controles en T3 en Stroop (evidencia de disfunción cognitiva) aumentan las quejas de alteración cognitiva de T1 a T3 en las mujeres con cáncer de mama

Referencia	¿Alteración cognitiva hallada?	Momentos de valoración	Pacientes en el grupo QT	¿Grupo control ?	¿Control del efecto de práctica?	Definición de deterioro cognitivo	Definición de declive cognitivo en tests neuropsicológicos	Proporción de deterioro cognitivo hallado (alteración en el grupo con QT)
(Lange et al., 2018)	Sí	-prequimioterapia (T1) -postquimioterapia (T2) -6 meses postquimioterapia (T3)	59 FEC 33 FEC+T 8 otros	N=62 sanas emparejadas por edad y nivel educativo	Sí RCIpe	si puntuación Z \leq 1.5 en 2 o más tests, o si Z \leq 2.0 en un solo test, se clasificaban como alteradas	declive cognitivo basado en RCI	5 patrones de cambio: 36%: alteración cognitiva pretratamiento que sigue por debajo de la normalidad una vez finaliza, sin cambios significativos (cambios paralelos al envejecimiento) 31%: alteración postratamiento (sin alteración basal) 15%: envejecimiento normal 12%: declive no patológico 6%: declive cognitivo acelerado
(Janelsins et al., 2018)	Sí	-prequimioterapia (T1) -postquimioterapia (T2) -6 meses postquimioterapia (T3)	580 adyuvante y neoadyuvante	N=363	Sí (uso de grupo control, pero método no detallado)	NR	diferencias estadísticamente significativas entre grupos	T1 a T3: declive significativo en memoria visual en pacientes con cáncer de mama. Este declive no se observa de T1 a T2 (demorado y sutil) T1 a T2: algunos tests neuropsicológicos identificaron declive significativo. Pero el declive persistente o demorado fue observado en las medidas computerizadas, las basadas en entrevistas telefónicas y en medidas de un sólo ítem.
(Ng, Dorajoo, et al., 2018)	Sí	-prequimioterapia (T1) -6 semanas postquimioterapia (T2) -12 semanas postquimioterapia (T3) -15 meses postquimioterapia (T4)	108 régimen basado en antraciclina 58 régimen basado en taxanos	NO	Sí RCI	NR	pacientes clasificadas como alteradas en cada uno de los dominios de Headminder™ si la puntuación RCI era menor de -1.5	Declive en atención: T2: 20.9% T3: 15.2% Declive en memoria: T2: 21.2% T3: 21.6%

CDIS: Cáncer Ductal *in situ*; CTC: ciclofosfamida, tiotepa, carboplatino; DE: desviación estándar; FEC: 5-fluorouracil, epirubicina, ciclofosfamida; QT: quimioterapia; MMSE: *Mini-Mental State Examination*; NR: no reportado; RT: radioterapia; RCI: *Reliable Change Index*; RCIpe: *Reliable Change Index* corregido para efecto de práctica; SRB: *Standard Regression Based*; TH: terapia hormonal ; T: taxanos

Anexo 2: Pruebas neuropsicológicas, cuestionarios utilizados y régimen de quimioterapia en los estudios longitudinales revisados

Referencia	Pruebas utilizadas (test neuropsicológicos, cuestionarios)	Fármacos
(Wefel et al., 2004)	WAIS-R: <i>Digit Span, Arithmetic, Digit Symbol</i> , WAIS-R <i>Similarities</i> , WAIS-R <i>Block Design</i> , TMT Part A y B VSRT <i>Long-Term Storage*</i> , <i>Delayed Recall*</i> NVSRT <i>Long-Term Storage*</i> , <i>Delayed Recall*</i> MAE <i>Controlled Oral Word Association*</i> <i>Booklet Category Test</i> <i>Grooved Pegboard</i> MMPI16 (escala de Depresión, Psicastenia/escala de Ansiedad) FACT—Módulo mama (* versiones paralelas)	-Dosis estándares FAC con o sin metotrexato/vinblastina posterior: 18
(Shilling et al., 2005)	WMS <i>Logical Memory, Corsi, Letters and Numbers, Digit Span</i> AVLT ROCFT y Figura de Taylor (como versiones paralelas) Stroop NART <i>Letter cancellation task</i> <i>Broadbent Cognitive Failures Questionnaire</i> GHQ12 FACT Módulo mama FACT ES (síntomas endocrinos) FACT Fatiga (solo pacientes).	- 6 ciclos FEC: 39 - 8 ciclos FEC: 3 - 6 ciclos of CMF (ciclofosfamida, metotrexato, 5-fluorouracil): 1 - 4 ciclos of AC: 1 - 4 ciclos of FEC + 4 ciclos docetaxel o 8 ciclos FEC: 6
(Hurria et al., 2006)	Pruebas cognitivas: WRAT-3 COWAT BNT HVL-R ROCFT WAIS-III <i>Block design Kohs, Digit symbol</i> TMT A y B Stroop Pruebas de valoración funcional: Índice de Katz Índice de Karnofsky <i>Lawton & Brody</i> <i>Charlson Comorbidity Index</i> GDS MMSE FACT-Módulo mama	- 8 ciclos CMF (71%) - 4 ciclos doxorubicina, ciclofosfamida (AC) (7%) - AC + paclitaxel (ACT) (18%) - ACT + trastuzumab semanal por 52 semanas (4%) 89% Terapia Hormonal

Referencia	Pruebas utilizadas (test neuropsicológicos, cuestionarios)	Fármacos
(Jenkins et al., 2006)	WMS <i>logical memory</i> , Corsi, <i>Letters and Numbers</i> , <i>digit span</i> ROCF y Figura de Taylor* AVLT Stroop NART <i>Letter cancelation task</i> Cognitive failures questionnaires GHQ12 FACT-Módulo mama, Fatiga (pacients), ES (tots) *formas paralelas	<ul style="list-style-type: none"> - FEC x 6 ciclos: 51 - FEC x 8 ciclos: 8 - CMF x 6 ciclos: 2 - 4FEC y 4 docetaxel x 8 ciclos: 3 - AC x 4 ciclos: 4 - EC x 6 ciclos: 9 - 4EC 4 paclitaxel x 8 ciclos: 5 - 4E CMF x 8 ciclos: 1 - 4E FEC x 8 ciclos: 1
(Bender et al., 2006)	WAIS-R <i>Digit Span</i> TMT A y B <i>Digit Vigilance Test</i> ROCFT AVLT <i>Grooved Pegboard Test</i> RBMT (subtest recuerdo parágrafo) BDI-II	<ul style="list-style-type: none"> - Grupo 1: 20% CMF 80% CA (ciclofosfamida y doxorubicina). De estas CA, el 50% también taxanos. - Grupo 2: CA + taxano (56%) CA solo (44%) A y taxano (25%)
(Schagen et al., 2006)	10 tests, con 24 índices WAIS-R <i>Digit Span</i> TMT A y B RAVLT ROCFT <i>Dutch adult reading test</i> Stroop <i>Word fluency subtest Dutch Aphasia Society test</i> <i>Fepsy visual searching test, visual reaction test, binary test choice, finger tapping task</i> Test D2 de atención sostenida (continuación del estudio transversal de VanDam 1998)	<ul style="list-style-type: none"> - Altas dosis con ciclofosfamida, tiotepa y carboplatino: 28 - Dosis estándar con FEC: 39 - Estadio-I: sin quimioterapia: 57 - Controles: 60
(Hermelink et al., 2007)	WMS <i>logical memory</i> , <i>Digit Span</i> , <i>digit symbol</i> , Test D2 d'atenció sostinguda TMTA y TMTB RWT FEDA EORTC-30 versión 3.0 HADS	<ul style="list-style-type: none"> - Estándar: E 90mg/m2, C 600mg/m2 cada 21 días x 4 ciclos o paclitaxel 175mg/m2 cada 21 días x 4 ciclos: 48 - Intensificada: E 150mg/m2 cada 14 días x 3 ciclos, paclitaxel 225mg/m2 cada 14 días x 3 ciclos; combinación de CMF cada 28 días x 3 ciclos: 53

Referencia	Pruebas utilizadas (test neuropsicológicos, cuestionarios)	Fármacos
(Ruzich et al., 2007)	NART WAIS-III <i>Vocabulary, Block design, Arithmetic, Letter-number sequencing, Digit symbol, Digit span</i> , WMS-III <i>Logical memory I y II, Family pictures I y II</i> COWAT RAVLT WCST TMT A i B TOL CPT HADS EORTC QLQC30 FLIC	CMF: 31 EC + CMF: 4
(Hermelink et al., 2008)	igual que Hermelink 2007	igual que Hermelink 2007
(Stewart et al., 2008)	23 puntuaciones de 18 tests cognitivos PASAT TMT A i B WCST BNT COWAT <i>Grooved Pegboard Test</i> <i>Rey Visual Learning Test</i> <i>Consonant Trigrams CCCS</i> CVLT II WAIS-III <i>Digit symbol, Digit span, Symbol search, Block Design, Arithmetic, Letter-number sequencing</i> WMS-III <i>Corsi Blocks, Logical memory II, Family Pictures</i>	FEC x 6 ciclos: 31 CEF x 6 ciclos: 5 FAC x 6 ciclos: 4 AC x 4 ciclos: 14 AC x 4 ciclos / Tax/ol (2–6 ciclos): 4 EC x 4 ciclos / Taxol (2–4 ciclos): 2 Adriamicina y cisplatino x 4 ciclos: 1
(Jansen et al., 2008)	RBANS Stroop Grooved STAI CESD LFS AFI	AC con o sin taxanos: 30
(Collins et al., 2009)	Igual que Stewart 2008	Igual que Stewart 2008

Referencia	Pruebas utilizadas (test neuropsicológicos, cuestionarios)	Fármacos
(Mehlsen et al., 2009)	<p>En total 21 medidas cognitivas: WAIS-III Coding, Symbol Search, Arithmetic, Digit span, Letter-number sequencing, Logical Memory TMT A, B ROCFT RAVLT Fluencia verbal (animales y F) Stroop Perceived Stress scale</p> <p>BDI-II Social Support Questionnaire of transactions Satisfaction with life style Profile of moods (confusion, fatigue) Pittsburgh Sleep inventory</p>	FEC: 34
(Vearncombe et al., 2009)	<p>WMS-III Visual Reproduction WAIS-III Digit span, Matrix NART AVLT SDMT TEA Visual elevator and telephone search Stroop DKEFS COWAT Purdue Pegboard</p> <p>FACT-General HADS FSIQ</p>	FEC: 70 FEC + Taxotere: 5 FEA: 1 CAF: 14 CA: 8 CA + Taxol: 30 CA + Taxotere: 1 CEA: 5 CMF: 1 C + Taxotere: 1
(Tager et al., 2010)	<p>Grooved Pegboard Finger Tapper COWAT Boston TMT WAIS-III Digit Symbol, Digit Span, Number-letter sequencing, Aritmética ROCFT FCSRT BVRT</p> <p>Self-report memory problems (escala Likert 5 puntos) BDI-II ZAS</p>	AC:14 ACT: 7 CMF: 9

Referencia	Pruebas utilizadas (test neuropsicológicos, cuestionarios)	Fármacos
(Quesnel et al., 2009)	17 variables cognitivas: WAIS-III <i>Digit span, Vocabulary, Picture Completion</i> , WMS-R <i>Visual span</i> CVLT RAVLT TMT A i B SDMT <i>Verbal Fluency test</i> Ruff 2&7 (test de atención selectiva) ROCFT Figura de Taylor CFQ EORTC	AC: 23 TAC: 12 FEC: 6
(Ahles et al., 2010)	WAIS-III <i>Vocabulary</i> WMS-III <i>Logical Memory, Faces</i> D-KEFS: <i>verbal fluency test, TMT, color word interference, sorting test</i> CVLT PASAT <i>Grooved Pegboard</i> CPT CESD STAI FSI Multiple Ability Self- Report Questionnaire (cognitive ability).	Doxorubicina / ciclofosfamida / paclitaxel: 22 Taxotere / doxorubicina / ciclofosfamida: 2 Ciclofosfamida / doxorubicina / 5-fluorouracil: 1 Doxorubicina / ciclofosfamida: 18 5-Fluorouracil / epirubicina / ciclofosfamida: 10 Ciclofosfamida / mettrexat / 5-fluorouracil: 7
(Debess et al., 2010)	ISPOCD GPS EORT-QLQ POMS SCF (de ISPOD)	FEC: 124 o tamoxifeno
(Wefel et al., 2010)	WAIS-R <i>Digit span, Digit symbol</i> TMT A y B HVLT total COWA BDI-II STAI FACT	FAC +/- taxano (no pueden dividir brazos): 42
(Biglia et al., 2010)	<i>Numeric Matrix Test</i> RAVLT BDI y otras escalas de sexualidad, imagen corporal...	FEC: 17 FEC + taxano: 17 TH: 1 Trastuzumab: algunas

Referencia	Pruebas utilizadas (test neuropsicológicos, cuestionarios)	Fármacos
(Jansen et al., 2011)	Igual que Jansen 2008	AC con o sin taxanos
(Biglia et al., 2012)	Spinnler y Tognoni (adaptación italiana pruebas): <i>Attentive Matrices</i> <i>Digit Span Forward</i> <i>Phonemic Word Fluency</i> <i>Short Story-immediate recall</i> <i>Short Story-delayed recall</i> TMT A y B RAVLT <i>Raven's Progressive Matrice</i> <i>Mini-Mental Adjustment to Cancer (Mini-MAC)</i> EORTC-QLQ30 <i>Karnofsky Performance Status</i> FACT-Cog MADRS <i>Self-perceived Cognitive Impairment</i> <i>Estrategias de coping</i>	FEC: 17 FEC + taxano: 18 A + taxano: 5
(Hedayati et al., 2012)	<i>Cognitive Stability Index</i> (10 subtests, 4 dominios): atención, memoria, velocidad de respuesta, velocidad de procesamiento de información. BDI-II <i>Beck anxiety scale</i> EORTC-QLQ30.	FEC: 9 TAC: 9
(Collins, MacKenzie, et al., 2013)	WAIS-III <i>Digit symbol, Symbol search, Digit span, Letter-number sequencing</i> TMT PASAT CCC CNS-VS <i>processing speed, reaction time, flexibility index, Working memory, visual memory, verbal memory</i> COWA HVLt-R BVMt-R POMS	FEC + T (6 casos con herceptin): 42 FEC: 5 CT (1 cas con herceptin): 7 AC + T: 3 AC: 2 otros: 1
(Ando-Tanabe et al., 2014)	WMS-III <i>Logical memory I, II, Visual reproduction I, II, Verbal paired associates I, II, Verbal memory (immediate total, recall), Digit span, Digit symbol, Block design</i> <i>Verbal fluency test-letter</i> <i>Verbal fluency test-category</i> <i>KWCST-Categories Achieved</i> <i>KWCST-Perseverative Errors Nelson type</i> <i>KWCST-Perseverative Errors Milner type</i> HADS	AC + paclitaxel: 16 EC + paclitaxel: 1 AC + docetaxel: 1

Referencia	Pruebas utilizadas (test neuropsicológicos, cuestionarios)	Fármacos
(Collins et al., 2014)	Igual que Collins 2009	FEC + T: 39 FEC: 5 CT: 65 AC+ T: 3 AC: 2 Otros: 1
(Andryszak, Witkość, Żurawski, et al., 2017)	Fluencia semántica (animales, frutas y vegetales). Fluencia fonética (polonés).	AC: 30
(Lange et al., 2016)	WAIS-III <i>Digit span</i> , <i>Letter-number sequencing</i> , <i>Arithmetics</i> TMT A y B Fluencia categorial y fonética ROCFT G&B Test	FEC + docetaxel (59%) FEC sin docetaxel (33%) Otros (8%)
(Lyon et al., 2016)	CNS <i>Vital Signs</i> ™	Doxorubicina, ciclofosfamida, docetaxel (TAC):39 Docetaxel, ciclofosfamida (TC): 21 Docetaxel, carboplatino, trastuzumab: 11 Ciclofosfamida, metotrexato, 5-fluororacil: 2
(Cerulla et al., 2017)	WAIS-III <i>Digit span</i> , <i>Letter-number sequencing</i> , <i>Vocabulary</i> , <i>Coding</i> , WMS-III <i>Logical Memory I i II</i> Orientación de líneas WCST <i>Gooved Pegboard</i> Stoop Test TMT A y B Fluencia categorial y fonética ROCFT CVLT-II	FEC: 25 FEC y taxanos: 26
(Yao et al., 2017)	Stroop computerizado HADS PAOFI FACT-Cog	Doxorubicina, ciclofosfamida, paclitaxel (AC + P): 4 5-Fluorouracil, epirubicina, ciclofosfamida, docetaxel (FEC + D): 20 Doxorubicina, ciclofosfamida, docetaxel, trastuzumab (AC + D/T): 1 Docetaxel, carboplatino, trastuzumab (TCH): 1 Docetaxel: 1 Desconocido: 1
(Lange et al., 2018)	Mismas que Lange 2016	Mismas que Lange 2016

Referencia	Pruebas utilizadas (test neuropsicológicos, cuestionarios)	Fármacos
(Janelsins et al., 2018)	<p>CANTAB Computerized neuropsychological assessment: <i>-Delayed Match to Sample test</i> <i>-Verbal Recognition Memory test</i> <i>-Rapid Visual Processing test</i> <i>-One Touch Stocking</i></p> <p>Papel y lápiz: -HVLt-R -TMT-A -TMT-B -COWA</p> <p>Tests cognitivos (teléfono): -RAVLT <i>-digits backward</i> <i>-category fluency</i> <i>-backward counting</i></p> <p><i>-MD Anderson Symptom Inventory</i> modificado (un sólo ítem) -Escala de Likert para dominios cognitivos específicos (recordar cosas, prestar atención, multitarea)</p> <p>-WRAT-4 subescala lectura -STAI -ítem del FSI Multidimensional</p>	Ciclofosfamida: 442 (76.2) Docetaxel: 306 (52.8) Doxorubicina: 254 (43.8) Paclitaxel: 236 (40.7) Carboplatino: 115 (19.8) Epirubicina: 17 (2.9) 5-Fluorouracil: 13 (2.2) Metotrexato: 1 (0.2) Desconocido: 29 (5.0)
(Ng, Dorajoo, et al., 2018)	Headminder (test neuropsicológico computerizado) FACT-Cog (quejas subjetivas) EORTC-QLQ-C30 <i>Beck Anxiety Inventory</i> <i>Brief Fatigue Inventory</i>	Basado en antraciclinas: 108 (65.1) Basado en taxanos: 58 (34.9)

Pruebas cognitivas y cuestionarios: AFI: Attentional Function Index; BDI-II: Beck Depression Inventory; BNT: Boston Naming Test; BVMT-R: Brief Visuospatial Memory Test-Revised; BVRT: Benton Visual Retention Test; CANTAB: Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery; CCC: Auditory Consonant Trigrams Test; CESD: Center for Epidemiological Study Depression; CNS-VS: Computerized Cognitive Test-Vital Signs; COWAT: Controlled Oral Word Association; CFQ: Cognitive Failures Questionnaire; CPT: Continuous Performance Test; DKEFS: Delis-Kaplan Executive Function Scale; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; FACT: Functional Assessment Cancer Treatment; FCSRT: Free and Cued Selective Reminding Test; FEDA: Questionnaire for self-perceived deficits in attention; FLIC: Functional Living Index; FSI: Fatigue Symptom Inventory; G&B Test: Grober and Buschke Test; GDS: Global Deterioration Scale; GPS: General Perceived Efficacy; GHQ: General Health Questionnaire; HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale; HVLt: Hopkins Verbal Learning Test; HSCS: High Sensitivity Cognitive Screen; ISPOCD: International Study of Postoperative Cognitive Dysfunction; KWCST: Keio Version Wisconsin Card Sorting Test; LFS: Lee Fatigue Scale
 MAE: Multilingual Aphasia Examination; MADRS: Montgomery Asberg Depression Rating Scale; MMSE: Mini-mental Status Examination; MOCA: Montreal Cognitive Assessment; NART: National Adult Reading Test; NVSRT: Non-Verbal Selective Reminding Test; PASAT: Paced Auditory Serial Addition Test; PAOFI: Patient Assessment of Own Functioning Inventory; POMS: Profile of Mood States; RBMT: Rivermead Behavioral Memory Test; ROCFT: Rey-Osterrieth Complex Figure Test; RWT: Regensburg Word Test; SCF: Subjective Cognitive Functioning; SDMT: Symbol Digit Modalities Test; STAI: Spielberger State Anxiety Inventory; TEA: Test of Everyday Attention; TH: tratamiento hormonal; TMT: Trail Making Test; TOL: Tower of London; VSRT: Verbal Selective Reminding Test; WCST: Wisconsin Card Sorting Test; WRAT: Wide Range Achievement Test; ZAS: Zung Anxiety Scale. **Fármacos:** A: adriamicina; C: ciclofosfamida; E: epirubicina; F: 5-fluorouracil; M: metotrexato; T: taxanos; H: trastuzumab

