



Universidad Nacional Mayor de San Marcos

Universidad del Perú. Decana de América

Dirección General de Estudios de Posgrado

Facultad de Medicina

Unidad de Posgrado

**Cambios cognitivos inducidos por quimioterapia en
pacientes con cáncer de mama en el Instituto Nacional de
Enfermedades Neoplásicas: estudio prospectivo
longitudinal**

TESIS

Para optar el Grado Académico de Doctor en Neurociencias

AUTOR

Sandro Angel Aníbal CASAVILCA ZAMBRANO

ASESOR

Dr. Manuel Hernán IZAGUIRRE SOTOMAYOR

Lima, Perú

2022



Reconocimiento - No Comercial - Compartir Igual - Sin restricciones adicionales

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Usted puede distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir del documento original de modo no comercial, siempre y cuando se dé crédito al autor del documento y se licencien las nuevas creaciones bajo las mismas condiciones. No se permite aplicar términos legales o medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otros a hacer cualquier cosa que permita esta licencia.

Referencia bibliográfica

Casavilca S. Cambios cognitivos inducidos por quimioterapia en pacientes con cáncer de mama en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas: estudio prospectivo longitudinal [Tesis de doctorado]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Medicina, Unidad de Posgrado; 2022.

Metadatos complementarios

Datos de autor	
Nombres y apellidos	SANDRO ANGEL ANÍBAL CASAVILCA ZAMBRANO
Tipo de documento de identidad	DNI
Número de documento de identidad	21462728
URL de ORCID	https://orcid.org/0000-0001-8406-739X
Datos de asesor	
Nombres y apellidos	MANUEL HERNÁN IZAGUIRRE SOTOMAYOR
Tipo de documento de identidad	DNI
Número de documento de identidad	08732866
URL de ORCID	https://orcid.org/0000-0002-0768-7402
Datos del jurado	
Presidente del jurado	
Nombres y apellidos	JOSÉ CARLOS DEL CARMEN SARA
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	06980022
Miembro del jurado 1	
Nombres y apellidos	JOSÉ CARLOS DELGADO RIOS
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	21860286
Miembro del jurado 2	
Nombres y apellidos	ELÍAS ERNESTO AGUIRRE SIANCAS
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	10179548
Línea de investigación	Neurociencias

Grupo de investigación	CINEURON-LOAM Circulo de Investigación de Neurociencias en Oncología del Laboratorio Mixto Internacional IRD - INEN
Agencia de financiamiento	Concytec proyecto 102 – 2018 Fondecyt
Ubicación geográfica de la investigación	Lima - Perú
Año o rango de años en que se realizó la investigación	Entre junio de 2019 y marzo de 2020
URL de disciplinas OCDE	Neurociencias https://purl.org/pe-repo/ocde/ford#3.01.04 Oncología https://purl.org/pe-repo/ocde/ford#3.02.21 Psicología https://purl.org/pe-repo/ocde/ford#5.01.02



Universidad Nacional Mayor de San Marcos

Universidad del Perú, DECANA DE AMÉRICA

FACULTAD DE MEDICINA

Vicedecanato de Investigación y Posgrado

SECCION DOCTORADO



ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS PARA OPTAR EL GRADO DE DOCTOR

EN LA CIUDAD DE LIMA, AL 01 DÍA DEL MES DE FEBRERO DEL AÑO DOS MIL VEINTIDÓS, SIENDO LAS 3:00 PM, ANTE EL JURADO DE SUSTENTACIÓN, BAJO LA PRESIDENCIA DEL DR. **JOSÉ CARLOS DEL CARMEN SARA** Y LOS MIEMBROS DEL MISMO:

- | | |
|--|-------------------|
| ➤ Dr. JOSÉ CARLOS DEL CARMEN SARA | PRESIDENTE |
| ➤ Dr. JOSÉ CARLOS DELGADO RIOS | MIEMBRO |
| ➤ Dr. ELÍAS ERNESTO AGUIRRE SIANCAS | MIEMBRO |
| ➤ Dr. MANUEL HERNÁN IZAGUIRRE SOTOMAYOR | ASESOR |

EL POSTULANTE AL GRADO DE DOCTOR, ES MAGISTER EN MEDICINA CON MENCIÓN EN PATOLOGÍA ONCOLÓGICA, DON: **SANDRO ANGEL ANÍBAL CASAVILCA ZAMBRANO**, PROCEDIÓ A LA EXPOSICIÓN Y SUSTENTACIÓN PÚBLICA DE SU TESIS TITULADA: "**CAMBIOS COGNITIVOS INDUCIDOS POR QUIMIOTERAPIA EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS: ESTUDIO PROSPECTIVO LONGITUDINAL**", PARA OPTAR EL GRADO ACADÉMICO DE DOCTOR EN NEUROCIENCIAS.

CONCLUIDA LA EXPOSICIÓN, SE PROCEDIÓ A LA EVALUACIÓN CORRESPONDIENTE, LA CUAL OBTUVO LA SIGUIENTE CALIFICACIÓN: "**B**" **MUY BUENO 18 (DIECIOCHO)** A CONTINUACIÓN EL PRESIDENTE DEL JURADO RECOMIENDA QUE LA FACULTAD DE MEDICINA, PROPONGA QUE SE LE OTORQUE AL MAGISTER: **SANDRO ANGEL ANÍBAL CASAVILCA ZAMBRANO**, EL GRADO ACADÉMICO DE **DOCTOR EN NEUROCIENCIAS**.

SE EXPIDE LA PRESENTE ACTA EN DIGITAL Y SIENDO LA 4:00 PM. SE DA POR CONCLUIDO EL ACTO ACADÉMICO DE SUSTENTACIÓN.

DR. JOSÉ CARLOS DEL CARMEN SARA
PRESIDENTE DEL JURADO DE SUSTENTACIÓN

DR. JOSÉ CARLOS DELGADO RIOS
MIEMBRO DEL JURADO DE SUSTENTACIÓN

DR. ELÍAS ERNESTO AGUIRRE SIANCAS
MIEMBRO DEL JURADO DE SUSTENTACIÓN

DR. MANUEL HERNÁN IZAGUIRRE SOTOMAYOR
ASESOR DE LA TESIS

JURADO DE SUSTENTACIÓN

Dr. JOSÉ CARLOS DEL CARMEN SARA, PRESIDENTE

Dr. JOSÉ CARLOS DELGADO RIOS, MIEMBRO

Dr. ELÍAS ERNESTO AGUIRRE SIANCAS, MIEMBRO

DEDICATORIA

Dedicado a mi esposa e hijas quienes han sido mi apoyo, a mis padres y a mis maestros que han sido mi guía y a mis compañeros con quienes hemos compartido retos y experiencias.

AGRADECIMIENTO

A mi asesor, al equipo de trabajo del Banco de tejidos tumorales del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas y al Instituto Peruano de Neurociencias, quienes participaron y contribuyeron con el desarrollo de esta tesis, haciéndola posible.

ÍNDICE GENERAL

Página del jurado	ii
Dedicatoria	iii
Agradecimiento	iv
Índice	v
Lista de tablas	vii
Lista de figuras	viii
Resumen	ix
Abstract	x
CAPÍTULO 1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. Situación Problemática.....	1
1.2. Formulación del Problema	2
1.3. Justificación teórica.....	3
1.4. Justificación práctica.....	4
1.5. Justificación social	4
1.6. Objetivos:.....	4
1.6.1. Objetivo general	4
1.6.2. Objetivos específicos.....	4
CAPÍTULO 2. MARCO TEÓRICO	6
2.1. Marco Filosófico o epistemológico de la investigación	6
2.2. Antecedentes del Problema	6
2.3. Bases Teóricas.....	10
2.3.1. Teorías o enfoques teóricos de la cognición	10
2.3.2. Esquemas terapéuticos en cáncer de mama.....	15
2.3.3 Marcos Conceptuales	17
2.4 Hipótesis y variables	19
2.4.1. Hipótesis general	19
2.4.2. Identificación de variables.....	20
CAPÍTULO 3. METODOLOGÍA	25

3.1. Tipo y Diseño de Investigación	25
3.2. Unidad de análisis	25
3.3. Población de estudio	25
3.4. Tamaño de la muestra	25
3.5. Selección de la muestra	26
3.6. Técnicas de recolección de Datos	26
3.7. Análisis estadístico.....	28
CAPÍTULO 4: RESULTADOS	29
4.1. Resultados	29
CAPÍTULO 5: DISCUSIÓN.....	49
CONCLUSIONES	57
RECOMENDACIONES.....	58
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	59
ANEXOS	70

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Revisión de publicaciones sobre rendimiento cognitivo y quimioterapia en pacientes con cáncer de mama.....	10
Tabla 2. Operacionalización de variables.....	20
Tabla 3. Descripción de las características basales de las pacientes incluidas en el estudio (N=124).....	33
Tabla 4. Esquemas y ciclos de quimioterapia.....	34
Tabla 5. Comparación de los puntajes del IFS, FER y ACE.....	35
Tabla 6. Comparación de los puntajes del IFS, FER y ACE según nivel de estudios...36	
Tabla 7. Comparación de los puntajes del IFS, FER y ACE según lugar de nacimiento.....	38
Tabla 8. Comparación de los puntajes del IFS, FER y ACE según procedencia.....	40
Tabla 9. Pacientes con descenso sostenido de rendimiento cognitivo de E1 a E3.....	41
Tabla 10. Coeficientes estimados con intervalos de confianza del modelo multivariado.....	44
Tabla 11. Comparación del número de ciclos de quimioterapia según diferencias entre evaluaciones sucesivas.....	46
Tabla 12. Riesgo por dominio de sufrir cambios la capacidad cognitiva en el tiempo al recibir quimioterapia.....	47
Tabla 13: Cantidad de pacientes citadas y filtradas por modulo.....	73
Tabla 14: Detalle de cada motivo de rechazo.....	73
Tabla 15: Lista de pacientes rechazadas.....	74

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Flujograma del seguimiento de los pacientes.....	31
Figura 2. Prevalencia de deterioro cognitivo por cada evaluación.....	34
Figura 3. Comportamiento del riesgo por dominio de sufrir cambios en la capacidad cognitiva en el tiempo al recibir quimioterapia.....	47

RESUMEN

INTRODUCCIÓN:

Los cambios cognitivos en las pacientes con cáncer de mama que reciben quimioterapia han sido previamente reportados. El cáncer de mama es la neoplasia más frecuente en las mujeres peruanas y es la segunda causa de muerte relacionada con el cáncer en el Perú. La población peruana presenta características étnicas y socio-biológicas particulares, siendo necesario generar estudios que nos permitan determinar la magnitud de este problema.

OBJETIVO:

Generar información y explorar indicadores asociados al efecto de la quimioterapia en la cognición en las pacientes con cáncer de mama, del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN). Identificar las terapias que se asocian con mayor frecuencia a disminución del rendimiento cognitivo.

METODOLOGÍA:

Estudio longitudinal (prospectivo, observacional, analítico de seguimiento de casos). Participaron 124 pacientes de entre 28 y 64 años, con cáncer de mama temprano, que no habían recibido quimioterapia previa y que cumplieron los criterios de inclusión.

RESULTADOS:

Se utilizaron las pruebas cognitivas breves previamente validadas en nuestra población: “INECO Frontal Screening” (IFS), “Addenbrooke's cognitive examination” (ACE) y “Facial Emotion Recognition” (FER). Se realizó un análisis lineal mixto en el grupo de 34 pacientes que continuaron hasta el final del estudio. La prueba FER detectó disminución de rendimiento cognitivo en 21% de las pacientes, mientras que el test ACE mostró un 15% y el test IFS 12%. Las pacientes que contaban con escolaridad de secundaria o más, mostraron un mejor desempeño cognitivo.

CONCLUSIONES:

La quimioterapia tuvo un efecto significativo en alterar el rendimiento cognitivo. Las pacientes en tratamiento con un regimen de taxanos, hormonas ó su combinacion fueron las que presentaron mas alteraciones.

PALABRAS CLAVE: Antineoplásicos, cáncer de mama, cognición social, disfunción cognitiva, quimioterapia, teoría sociobiológica informacional.

ABSTRACT

INTRODUCTION:

Cognitive changes in breast cancer patients receiving chemotherapy have been previously reported. Breast cancer is the most frequent neoplasm in Peruvian women and is the second cause of cancer-related death in Peru. The Peruvian population presents particular ethnic and socio-biological characteristics, being necessary to generate studies that allow us to determine the magnitude of this problem.

OBJECTIVE:

In order to generate information and explore indicators associated with the impact of chemotherapy on cognition among cancer patients at the National Institute of Neoplastic Diseases (INEN). To identify the treatments most frequently associated with decreased cognitive performance.

METHODOLOGY:

Longitudinal study (prospective, observational, analytical case-follow-up). 124 patients aged 28-64 years, with early breast cancer, who had not received prior chemotherapy and who met the inclusion criteria, participated.

RESULTS:

Brief cognitive tests previously validated in our population were used: the "INECO Frontal Screening" (IFS), "Addenbrooke's cognitive examination" (ACE) and "Facial Emotion Recognition" (FER). A linear mixed analysis was performed in the group of 34 patients who continued until the end of the study. The FER test detected a decrease in cognitive performance in 21% of the patients, while the ACE test showed 15% and the IFS test 12%. Patients with secondary schooling or more showed better cognitive performance.

CONCLUSIONS:

Chemotherapy had a significant effect on altering cognitive performance. Patients treated with a regimen of taxanes, hormones or their combination were those who presented more alterations.

KEY WORDS: antineoplastics, breast cancer, chemotherapy, cognitive dysfunction, informational sociobiological theory, social cognition.

CAPÍTULO 1. INTRODUCCIÓN

1.1. Situación Problemática

La incidencia de cambios cognitivos en pacientes que se encuentran en tratamiento de quimioterapia por cáncer de mama, se presenta entre 16% y 75% (Argyriou, Assimakopoulos, Iconomou, Giannakopoulou, & Kalofonos, 2011); aunque investigaciones sistematizadas no aparecen hasta 1990 (Ahles & Saykin, 2007). Nadine Tchen *et al.*, 2003, concluyen que la quimioterapia causa disfunción cognitiva, haciendo énfasis en priorizar el estudio de estrategias para reducir este efecto tóxico de la terapia adyuvante, en mujeres con cáncer de mama.

El 2011, Jensen *et al.*, en un estudio prospectivo longitudinal respecto a deterioro cognitivo, han encontrado una incidencia de 23%, en las pacientes con cáncer de mama tratadas con quimioterapia adyuvante que recibieron doxorubicina y ciclofosfamida (AC) solo o seguido de un taxano (Jansen, *et al.*, 2011). En una muestra de 71 pacientes con cáncer de mama en etapa temprana, reclutadas de dos Clínicas Oncológicas del área de la Bahía de San Francisco, a quienes se les pidió participar si tenían entre 18 y 65 años; se evaluaron las asociaciones entre los cambios en la función cognitiva y las covariables potenciales, incluyendo ansiedad, depresión, fatiga, nivel de hemoglobina, estado menopáusico y percepción de la función cognitiva. Este puede caracterizarse por dificultad para mantener la atención, enfocarse en tareas o concentración, recordar cosas como nombres y fechas, emplear más tiempo que antes en tareas de rutina, dificultad para trabajar con números, pérdida de fluidez en la conversación, etc.

Al respecto la toxicidad que producen los agentes terapéuticos y que también alcanzan a las células no tumorales, se debe a factores tanto genéticos como hormonales, micro trombos y factores inmunológicos, como el efecto de citoquinas y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) (Wang *et al.*, 2015). Cabe mencionar que estudios previos han asociado las variaciones en la secuencia de TNF α (Jin, Zhao,

Sun y Knag, 2014) y las variantes alélicas de apolipoproteína E (APOE) (Liu, Zhang y Pan *et al.*, 2016), con desórdenes neurológicos y cáncer; más estas variaciones no han sido estudiadas aún en pacientes que presenten disminución en el rendimiento cognitivo por tratamiento de cáncer. En el daño neurodegenerativo asociado a cambios epigenéticos como la metilación del ADN, la medición directa es invasiva, encontrándose en la medición de metilación de células sanguíneas circulantes una alternativa para estudios en metilación a este nivel (Ai *et al.*, 2012).

Los efectos de la quimioterapia basada en taxanos sobre el funcionamiento cognitivo entre los pacientes con cáncer de mama son variables, pero relativamente consistentes con tres dominios afectados: atención y concentración, depresión y función ejecutiva (Ibrahim *et al.*, 2021). La información en el Perú sobre este tema es limitada y no se ha estudiado a profundidad. En el INEN, no está definida la posición del oncólogo en el proceso de toma de decisiones, en pacientes con cáncer que presentan disminución del rendimiento cognitivo debido a la quimioterapia. Se hace necesario incorporar la evaluación de los cambios en el rendimiento cognitivo, en las pacientes en tratamiento por cáncer de mama como parte integral de la atención del paciente oncológico, así como del enfoque interdisciplinario de la enfermedad, que incorpore el soporte psico-oncológico.

1.2. Formulación del Problema

¿Cuáles son los cambios cognitivos inducidos por quimioterapia en pacientes con cáncer de mama en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) durante el 2019-2020?

Problema Específico:

- ¿Qué funciones cognitivas son las más afectadas?
- ¿Cuál de los esquemas terapéuticos produce deterioro cognitivo?

- ¿Cuáles son los cambios en las funciones ejecutivas de cognición social y su relación con la quimioterapia administrada?

1.3. Justificación teórica

En el Perú se diagnostican todos los años, aproximadamente 4500 casos nuevos de cáncer de mama y para el año 2020, GLOBOCAN proyectó 4914 casos nuevos (<http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>), constituyéndose en un problema de salud pública en ascenso y que afecta a la población económicamente activa.

Para el tratamiento, las guías prácticas de la Institución (INEN, 2011), indican tratamiento adyuvante de tipo hormonal y/o quimioterapia en todos los casos; en casos especiales, se indica terapia biológica anti-HER 2 Neu con Transtuzumab, considerando para la elección de la terapia, el tipo de cáncer.

La población de mujeres peruanas con cáncer de mama presenta características particulares en comparación con otras poblaciones. Esta población presenta una alta ancestría indígena y una distribución epidemiológica diferente a la reportada en la población caucásica, es decir, se presenta en pacientes 10 años más jóvenes; en consecuencia, es necesario generar información sobre el tema. En la revisión bibliográfica existe un vacío de información sobre el tema; no obstante, es necesario identificar los efectos de la quimioterapia (basada en taxanos principalmente) sobre el funcionamiento cognitivo; así como el proceso biológico que los ocasiona para mejorar la calidad de vida de las pacientes peruanas.

1.4. Justificación práctica

La incidencia de cambios en el rendimiento cognitivo en mujeres con cáncer de mama que reciben quimioterapia se reporta en rangos de 16% a 75% (Argyriou *et al.*, 2011), siendo este tipo de cáncer el que más presenta este efecto. Lamentablemente la información sobre el tema es escasa pero necesaria para entender el efecto que genera la elección de una determinada quimioterapia en cáncer de mama sobre la cognición, por lo que generar información y explorar indicadores asociados al efecto de la quimioterapia sobre el deterioro cognitivo, permitirá individualizar el tratamiento y recomendar esquemas terapéuticos que disminuyan este efecto en la paciente.

1.5. Justificación social

Las mujeres con cáncer de mama que presentan alteraciones del rendimiento cognitivo se ven afectadas en su día a día, viendo alterado su rol en el hogar y en el trabajo, en su autoestima y relaciones interpersonales; lo que afecta directamente en su calidad de vida y en la continuidad de su tratamiento. El identificar a la población de riesgo de presentar alteraciones del rendimiento cognitivo permitirá brindar un soporte complementario a este grupo, de manera que se pueda mejorar su manejo oncológico y de salud mental, previniendo la referencia tardía a los servicios de psicología y facilitando su proceso de adaptación a su nueva condición y entorno social.

1.6. Objetivos:

1.6.1. Objetivo general

Identificar los cambios cognitivos inducidos por quimioterapia en las pacientes con cáncer de mama en el INEN durante el 2019-2020.

1.6.2. Objetivos específicos

- Identificar las funciones cognitivas más afectadas en las pacientes con cáncer de mama en el INEN durante el 2019 - 2020.
- Identificar los esquemas terapéuticos asociados al deterioro cognitivo con mayor frecuencia en las pacientes con cáncer de mama en el INEN durante el 2019 - 2020.
- Identificar los cambios en las funciones ejecutivas de cognición social y su relación con la quimioterapia recibida en las pacientes con cáncer de mama en el INEN durante el 2019 - 2020.

CAPÍTULO 2. MARCO TEÓRICO

2.1 Marco Filosófico o epistemológico de la investigación

La información psíquica cognitiva consciente se procesa y se adquieren conocimientos. Es la sociobiología informacional que propone el profesor Pedro Ortiz (Ortiz, 1997), la que contextualiza al individuo social y culturalmente, centrándose en cómo la gente percibe e interpreta la información generada en su entorno. Incluso, el profesor Ortiz plantea desde el punto de vista evolutivo, la evidencia de una fuerte relación entre el tamaño del cerebro y la magnitud del contacto social entre los individuos de una especie. De tal manera que se adelanta en preguntarse si la complejidad de nuestro cerebro no es, al menos en parte, producto de la complejidad social que nuestra especie ha alcanzado. La neurociencia cognitiva pretende explicar cómo el cerebro produce las actividades mentales (Maureira, 2010).

2.2 Antecedentes del Problema

Catherine Bender *et al.*, (Pennsylvania, 2001), de la Universidad de Pittsburgh, publican un artículo de revisión de cuatro estudios sobre el efecto de la quimioterapia adyuvante y cambios hormonales reproductivos sobre la función cognitiva en mujeres con cáncer de mama pre y postmenopáusicas, y encuentran que las mujeres postmenopáusicas muestran mayores dificultades de memoria que las mujeres premenopáusicas, cuando son sometidas a quimioterapia por cáncer de mama.

Un estudio de revisión crítico de publicaciones en PubMed, desde 1995 a 2009, sobre el deterioro cognitivo inducido por quimioterapia en pacientes con cáncer de mama, fue realizada el 2011 por Andreas Argyriou *et al.*, quienes reportan una incidencia con un amplio rango de variación, entre el 16% y el 75%. Atribuyen estos hallazgos a la variada metodología utilizada para la evaluación neurológica, lo que constituye una limitación del estudio. Otros factores que pueden ser asociados con un riesgo

incrementado de disminución del rendimiento cognitivo son: La edad avanzada, historia de traumatismo encefálico, otras enfermedades neurológicas, desórdenes del desarrollo y micro-metástasis a Sistema Nervioso Central (SNC)(Andreas Argyriou *et al.*, 2011) (Le Rhun, Taillibert, & Chamberlain, 2018).

Con la intención de perfeccionar el análisis del efecto de la quimioterapia en el rendimiento cognitivo en pacientes neoplásicos, (Jeffrey Wefel *et al.*, 2011), la “International Cognitive and cancer Task Force conference”, realiza las siguientes recomendaciones:

- El diseño de estudio debe ser preferentemente prospectivo, longitudinal doble ciego, incluir un grupo control, con evaluación cognitiva previa a empezar el tratamiento y con un periodo largo de seguimiento.
- El grupo de investigación puede incluir neuropsicólogos, psicólogos y profesionales con experiencia en el tipo de cáncer y el tratamiento de interés (por ejemplo, enfermeras u oncólogos).
- Se plantea la necesidad de determinar la incidencia, dominios, duración y el efecto funcional de la disfunción cognitiva, así como los factores de riesgo y la etiopatogenia subyacente.

Aaldriks *et al.*, (Países Bajos, 2013), evaluaron la condición nutricional y el rendimiento cognitivo de 55 mujeres con cáncer de mama (> 70 años) y en un estudio de cohorte, determinan el riesgo de muerte, no encontrando asociación con el desempeño en el rendimiento cognitivo evaluado mediante el Mini Mental Stated Examination (MMSE), el Cuestionario Informativo sobre el Deterioro Cognitivo en Ancianos (IQCODE) y el Indicador Groningen de Fragilidad (GFI). Las condiciones asociadas a mayor mortalidad en las pacientes geriátricas fueron la desnutrición y la fragilidad.

Florence Joly *et al.*, (2015), en un estudio de revisión de la “International Cognitive and Cancer Task Force Conference” - 2012, señalan que del 20% al 30% de las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama, presentan deterioro cognitivo antes de

iniciar el tratamiento. Actualmente, están en curso estudios que evalúan los mecanismos relacionados a la disminución del rendimiento cognitivo relacionado a quimioterapia, utilizando técnicas avanzadas de neuroimagen y técnicas que integran la evaluación de los factores genéticos.

Investigaciones recientes, que incluyen trabajos con modelos animales y estudios de imágenes, revelan que la quimioterapia genera alteración cognitiva de manera directa, principalmente en la región frontal (funciones ejecutivas y procesos de memoria).

Bonilla Santos *et al.*, (Colombia, 2016), encuentran niveles más bajos de rendimiento cognitivo, en el proceso de memoria verbal de las pacientes con cáncer de mama que recibieron quimioterapia. No obstante, se observaron un número significativo de intrusiones, presumiblemente debido a esfuerzos compensatorios en procesos cognitivos. Se evaluaron 14 pacientes después de recibir tratamiento con quimioterapia por cáncer de mama en estadios II y III, frente a un grupo de referencia que no presentaba antecedentes de cáncer de mama, que fue pareado por las variables de edad, género, nivel educativo y estrato socioeconómico.

Filipa Fontes *et al.*, (Portugal, 2016), reporta los resultados de la prueba de evaluación cognitiva Montreal (MOCA) en una cohorte de 475 pacientes con cáncer de mama en el Instituto Portugués de Oncología. En esta cohorte, el 55,9% presentaba deterioro cognitivo un año antes del tratamiento y el 28,2%, tres años antes. La prevalencia del deterioro cognitivo fue de entre 7,2% y 8,2%.

Kinta Beaver *et al.*, (Reino Unido, 2016), publican un estudio cualitativo basado en entrevistas y análisis temático, realizado en 20 pacientes con cáncer de mama que reciben tratamiento de quimioterapia adyuvante entre mayo del 2012 y abril del 2013. Ellos encuentran que en particular hacia el final de la quimioterapia hubo momentos clave en los que la información y el apoyo emocional eran más necesarios. El apoyo continuo a las pacientes con quimioterapia adyuvante por cáncer de mama es de vital importancia en el desarrollo de servicios e intervenciones

que se adapten a las necesidades complejas de estos pacientes y potencialmente, prevenir la referencia tardía a los servicios de psicología. La extensión de la quimioterapia durante varios meses permitió a los participantes cambiar de aceptación pasiva a una preferencia por la participación activa en la toma de decisiones. Cuando se llega a los ciclos finales de la quimioterapia los efectos secundarios se encuentran en su punto más tóxico y si la cirugía es eminente, es necesario un mayor soporte en la toma de decisiones por parte del personal de salud (Beaver, Williamson, & Briggs, 2016).

Los oncólogos generalmente no están preparados para afrontar aquellas circunstancias en las que el rendimiento cognitivo se ve afectado debido a la quimioterapia y no está claro cómo este hecho, afecta la toma de decisiones en el manejo de las pacientes. Kah Poh Loh *et al.*, (2016), realizan un estudio de revisión sobre el rendimiento cognitivo en pacientes mayores con cáncer, encontrando una prevalencia que varía entre 19% y 51%, y en donde sugiere que diversos mecanismos juegan un papel en la disminución del rendimiento cognitivo relacionado con quimioterapia, que incluye la inflamación, variaciones a nivel hormonal, mutaciones, desequilibrio entre la producción de especies reactivas del oxígeno, la reducción de la plasticidad sináptica, variaciones significativas de factor de crecimiento y el deterioro de la neurogénesis hipocampal. El uso de pruebas neuropsicológicas de rutina estandarizadas, breves y precisas se constituye así en una necesidad en la práctica clínica. El deterioro en el rendimiento cognitivo relacionado con la quimioterapia ha sido designado, como un área de prioridad para la investigación por el Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos (<https://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento/investigacion/cerebro-en-quimio>).

Ibrahim *et al.*, el 2021, en un metaanálisis que incluye 11 estudios y 1057 pacientes con cáncer de mama que recibieron quimioterapia, de las cuales 820 (77%) recibieron quimioterapia basada en taxanos, observaron que los dominios más afectados en todos los casos fueron la atención y concentración, depresión y función ejecutiva. La terapia con taxanos no evidenció un riesgo estadísticamente

significativo en el rendimiento cognitivo en la velocidad de procesamiento, la memoria visual, la función visoespacial y la motora.

2.3. Bases Teóricas

2.3.1. Teorías o enfoques teóricos de la cognición

En el enfoque holístico (Belmonte, 2015), la función del cerebro se ha dirigido evolutivamente en forma de actividad neuronal hacia la supervivencia, mediante una emulación de los aspectos más destacados del mundo exterior, prioritarios para la misma. La cognición no necesita ser aprendida, es más bien un estado funcional resultado de la evolución que nos da la capacidad de ver, escuchar, o aprender a hablar.

El Doctor Pedro Ortiz en su libro “Introducción a la Medicina Clínica: El Examen Neurológico Integral” (Ortiz, 1999), describe el sistema cognitivo humano, de modo similar al sistema afectivo, con dos niveles el *neocortical* consciente y *paleocortical* heterotípico inconsciente. Este último comprende: 1) los procesos funcionales de la sensibilidad somática, 2) el sistema de memoria cognitivo-ejecutiva paleocortical, con sus redes de integración subcortical y 3) los procesos funcionales de la motilidad somática.

Tabla 1. Revisión de publicaciones sobre rendimiento cognitivo y quimioterapia en pacientes con cáncer de mama.

Autor/Fecha/Lugar (referencia)	Diseño/Muestra	Esquema de tratamiento	Pruebas cognitivas	Resultados
Tchen, N <i>et al.</i>, 2003, Toronto-Canadá (Tchen <i>et al.</i>, 2003)	Cohorte prospectiva N=110 mujeres menores de 60 años con cáncer de mama N=100 controles pareadas por edad	CEF: ciclofosfamida, epirubicina, fluorouracilo CMF: ciclofosfamida, metotrexate, fluorouracilo AC: doxorubicina, ciclofosfamida	HSCS MMSE CPT TMT A y B	Alrededor del 50% de pacientes tuvieron bajo rendimiento cognitivo comparado con casi el 20% de los controles. Los resultados no fueron influenciados por edad, educación y menopausia (P = 0,008). El desempeño fue peor en los dominios de lenguaje, atención, concentración, autorregulación y planificación.
Falleti MG, <i>et al.</i>, 2005, Melbourne-Australia (Falleti, Sanfilippo, Maruff, Weih, & Phillips, 2005)	Meta-análisis de seis estudios (cinco transversales y uno prospectivo). N= 208 casos de mujeres con cáncer de mama. N= 122 controles.	CMF: ciclofosfamida, metotrexate, 5-fluorouracilo FEC : 5-fluorouracilo, epidoxorubicina, ciclofosfamida CTC: ciclofosfamida, tiotepa, carboplatino combinado con FEC CAF: ciclofosfamida, doxorubicina, 5-fluorouracilo CA: ciclofosfamida, doxorubicina	<i>Evaluación amplia y detallada de los siguientes dominios:</i> Atención, memoria, función motora y lenguaje	El efecto estimado para cada dominio de los estudios transversales fue el siguiente: atención, 29,51%; función ejecutiva, 25,41%; memoria, 28,68%; función motora, 9,84%; lenguaje, 2,46%; y capacidad espacial, 4,10%. Para el estudio prospectivo, el porcentaje de efectos fue: atención, 20,00%; función ejecutiva, 33,33%; memoria, 26,66%; función motora, 13,33%; lenguaje, 0.00%; y la capacidad espacial, 6,67%. Sólo algunos aspectos de la atención se ven afectados negativamente por el proceso de tratamiento de quimioterapia adyuvante; aunque podrían ser influenciados por el estado menopáusico y/o anemia

Jansen CE, et al., 2011 San Francisco-USA (Jansen et al., 2011)	Longitudinal observacional N= 71 mujeres con cáncer de mama.	Doxorubicina Doxorubicina seguido de taxanos Ciclofosfamida (AC) AC seguido de taxanos	RBANS, Stroop test, Grooved Pegboard, AFI, CES-D, STAI-S y LFS	<p>El 23% presentó deterioro cognitivo antes de iniciar la quimioterapia.</p> <p>Durante la quimioterapia, se encontraron incrementos significativos en puntuaciones de depresión ($P<0,001$) y fatiga ($P<0,001$), mientras que se observaron disminuciones significativas en niveles de hemoglobina ($P<0,001$) y percepción del funcionamiento cognitivo ($P<0,001$). Todas estas puntuaciones regresaron a niveles de pre-tratamiento a los 6 meses después del término.</p> <p>El 52% de las mujeres experimentaron alguna disminución en áreas cognitivas después del término de quimioterapia. Los dominios más afectados fueron: atención ($P=0,022$), habilidad visuo-espacial ($P<0,001$), memoria retardada ($P=0,006$), función motora ($P=0,043$) y la puntuación cognitiva total ($P<0,001$).</p>
Aaldriks AA et al., 2013, Delft-Paises Bajos (Aaldriks et al., 2013)	Cohorte prospectiva N= 55 mujeres (rango de 70 a 88 años y una edad media de 76 años), con cáncer de mama.	Monoterapia Combinación de quimioterapia Quimioterapia + trastuzumab Quimioterapia + bevacizumab Trastuzumab	MNA, GFI, IQCODE, y MMSE	<p>La MNA indicó que 23 (42%) pacientes estaban en riesgo de desnutrición o estaban desnutridos presentando fragilidad medida por el GFI en el 51%.</p> <p>El IQCODE fue indicativo de la disminución cognitiva en 10 (18%) pacientes. Cinco (9%) pacientes tenían una puntuación de MMSE de 24 puntos o menos, lo que indicó disfunción cognitiva grave.</p>

Fontes F <i>et al.</i>, 2016, Porto-Portugal (Fontes, Pereira, Castro-Lopes, & Lunet, 2016)	Cohorte prospectiva N=475 mujeres con cáncer de mama con una edad media de 54,7 años.	Quimioterapia <ul style="list-style-type: none"> • Doxorubicin (DX) + AC • DX + AC + docetaxel • DX + AC + paclitaxel • Cyclophosphamide + docetaxel • Carboplatin + docetaxel • 5FU + Epirubicin + AC • 5FU + Epirubicin + AC + docetaxel • 5FU + AC + methotrexate 	MoCA, TNSc y CTCAE	La prevalencia de deterioro cognitivo varió de 7,2% a 8,2% ($p = 0,466$), aunque el 55,9% y el 28,2% de las personas con deterioro cognitivo a uno y tres años, respectivamente, ya presentaban esta condición antes del tratamiento. La variación en la prevalencia de enfermedad cerebrovascular (del 0,6% al 1,5%, $p = 0,125$) y Neuropatía periférica inducida por quimioterapia, (del 14,1% al 12,6%, $P = 0,127$) no fue estadísticamente significativa. Se identificaron metástasis cerebrales en tres pacientes (0,6%, IC del 95%) en la evaluación trienal.
		Radioterapia		
		Braquiterapia		
		Terapia endocrina		
		Inmunoterapia		

Bonilla Santos J et al., 2016, Huila-Colombia (Bonilla Santos et al., 2016)	Estudio comparativo. N= 14 mujeres con cáncer de mama con edades entre 33 y 59 años (media de 46,71) Grupo de referencia	Doxorubicin y Cyclophosphamide (AC) AC y paclitaxel AC, paclitaxel y acetato de goserelín AC y docetaxel Paclitaxel y trastuzumab	<i>Evaluación amplia y detallada de los siguientes dominios:</i> Atención, memoria, velocidad de procesa-miento, funciones ejecutivas, y estado emocional	En las sub-pruebas utilizadas para evaluar los procesos de atención, velocidad de procesamiento y funciones ejecutivas, así como la codificación y almacenamiento de la memoria, se presentó un comportamiento homogéneo, por lo que no se encontraron diferencias significativas entre los grupos, aun cuando el grupo de estudio tuvo un menor rendimiento en la mayoría de las pruebas. Las sub-pruebas utilizadas para evaluar el proceso de recuperación de memoria mostraron diferencias significativas en memoria verbal con claves (p=0,038), y en memoria verbal espontánea (p=0,013), siendo el grupo de estudio quien presentó menor rendimiento. En la sub-prueba de dígitos a la inversa, también se encontraron diferencias significativas entre los grupos a favor del grupo de referencia (P = 0,042).
--	--	--	--	--

HSCS: High Sensitivity Cognitive Screen; MMSE: Mini Mental State Examination; CPT; Conner's Performance Test; TMT A y B: Trail Making Test parte A y B; RBANS: Repeatable Battery of Adult Neuropsychological Status; AFI: Attentional Function Index; CES-D: Center for Epidemiological Studies-Depression; STAI-S: Spielberger State Anxiety Inventory; LFS: Lee Fatigue Scale; MNA: Mini Nutritional Assessment; GNI: Groningen Frailty Indicator; IQCODE: Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly; MoCA: Montreal Cognitive Assessment; TNSc: Total Neuropathy Score, clinical version; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, V.4.0

Fuente: Casavilca et al., 2017

2.3.2. Esquemas terapéuticos en cáncer de mama

Según el Reporte mundial de cáncer (International Agency for Research on Cancer, 2014), el cáncer de mama es el cáncer más común en las mujeres en todo el mundo. Factores de riesgo de cáncer de mama bien caracterizados incluyen la edad, la historia familiar, los factores reproductivos, la densidad mamaria y la atipia en una biopsia benigna previa de mama. Los agentes que causan cáncer de mama incluyen el consumo de alcohol, el uso de anticonceptivos combinados de estrógenos y progestágenos, la terapia de reemplazo hormonal post menopausia y la exposición a la radiación. Una pequeña proporción de cánceres de mama se deben a mutaciones heredadas en genes de susceptibilidad al cáncer de mama de alta penetrancia (BRCA1 y BRCA2). Varios genes de baja penetración también se han asociado con cáncer de mama y hay muchos loci que están relacionados con un mayor riesgo.

Estudios moleculares y genéticos recientes han enfatizado que el cáncer de mama es un grupo altamente heterogéneo de enfermedades, que difieren en su pronóstico y respuesta al tratamiento. La mejora de la comprensión de las vías moleculares y de las alteraciones que subyacen a los diferentes subtipos de cáncer de mama, están conduciendo a un enfoque más específico y personalizado para el tratamiento. La tecnología de microarreglos de ADN para la expresión génica y perfil genético, que permite que miles de genes sean examinados simultáneamente, se ha utilizado para clasificar el cáncer de mama, desarrollar firmas moleculares para un pronóstico "bueno" versus "pobre" e identificar tumores que pueden o no pueden responder a una terapia en particular.

Este tipo de análisis no sólo ha confirmado los dos grandes subconjuntos de cáncer de mama – Receptores de estrógeno (ER)-positivo y ER negativo, sino que también trajo a la discusión diferencias dentro de las categorías de ER. En los tumores ER-positivos, el subconjunto luminal B tiene un peor pronóstico que el subconjunto luminal A, probablemente impulsado al menos en parte por una mayor actividad proliferativa. Dentro del grupo ER-negativo, los grupos triples negativos (ER-, PR- y HER2-negativos) y "basales" son ahora reconocidos; estos grupos no son sinónimos,

pero muestran una considerable superposición. El grupo de tipo basal comprende tumores que expresan proteínas encontradas en la capa de células mioepiteliales contráctiles de mama normal (por ejemplo, CK14, CK5/6), y un subconjunto de estos tumores tienen una propensión a la recurrencia temprana, especialmente con metástasis en el cerebro y los pulmones. Este tipo de comprensión ya está determinando estrategias de manejo y conducirá, a través de ensayos clínicos, a terapias mejor dirigidas.

Ping Tang y Gary Tse., (2015), en un artículo de actualización sobre el uso de inmunohistoquímica como sustituto del perfil genético; describe a los cánceres de mama invasivos (CMI), como heterogéneos con características moleculares y patológicas distintas, donde la clasificación morfológica, el grado histológico, estado del receptor de estrógeno (ER), receptor de progesterona (PR) y factor de crecimiento epidérmico humano receptor-2 (HER2), junto con la proliferación tumoral, se usan para guiar el manejo clínico. El análisis de inmunohistoquímica de rutina (IHC) para ER, PR, y HER2 proporciona información crítica, pronóstica y predictiva para el CMI.

Guías Clínicas para el manejo de cáncer de mama invasivo de la Sociedad Europea de Oncología Médica (Senkus *et al.*, 2015), recomiendan terapia endocrina para cáncer de mama luminal A, solo considerando quimioterapia para las pacientes con alta carga tumoral, ganglios linfáticos positivos o metástasis. Las pacientes con cáncer de mama luminal B Her2 negativo, deberán ser tratadas con terapia endocrina y quimioterapia en todos los casos. El tratamiento del cáncer de mama luminal B Her2 positivo, incluye además de terapia endocrina y quimioterapia, tratamiento a blanco terapéutico con Anti Her2. Las pacientes con CMI no luminal, Her2 positivo, deben ser tratadas con quimioterapia y anti Her2. El tratamiento para pacientes con cáncer ductal triple negativo es quimioterapia.

2.3.3. Marcos Conceptuales

Test Addenbrookes's Cognitive Examination (ACE)

El ACE evalúa seis dominios cognitivos. La puntuación máxima que se obtiene es 100: Orientación (10 puntos), atención (8 puntos), memoria (35 puntos), fluencia verbal (14 puntos), lenguaje (28 puntos) y habilidades visuo-espaciales (5 puntos). Además, facilita estimar los 30 puntos del Minimental State Examination (MMSE), debido a que se encuentran en el cuestionario. Si se compara ambas pruebas, mientras el MMSE asigna 3/30 puntos a la función memoria, el ACE le asigna 35/100. El punto de corte eficiente para el ACE en la detección de casos con demencia en el estudio peruano fue de 86 sobre 100, basado en la mayor sensibilidad y especificidad y reforzado por el hecho de que, con este punto de corte, la asignación de demencia no depende del sexo, edad ni años de educación (Custodio, Lira, Montesinos, & Gleichgerrcht, 2012).

Test INECO Frontal Screening (IFS)

Es una prueba cognitiva breve para evaluar funciones ejecutivas, que incluye 8 subtests: Programación motora (3 puntos), control motor inhibitorio (3 puntos), instrucciones conflictivas (3 puntos), recuento de dígitos en orden inverso (6 puntos), memoria de trabajo espacial (4 puntos), memoria de trabajo verbal (2 puntos), capacidad de abstracción (3 puntos) y control inhibitorio verbal (6 puntos). El IFS tiene un puntaje total posible de 30 puntos y puede tomar 10 minutos para ser administrado y puntuado. Se considerará alteraciones ejecutivas y de cognición social un puntaje de 23 o menor. En la versión peruana el IFS demostró una sensibilidad de 94,12 % y especificidad de 94,2 %, demostrando una capacidad discriminatoria significativamente superior al Frontal Assessment Battery (FAB) (Custodio *et al.*, 2016).

Cáncer de mama Luminal A

Cáncer de mama que se origina en el epitelio de la unidad ducto lobulillar, con receptores hormonales positivos y bajo índice proliferativo (Menor de 20%) (Gnant, Thomssen, & Harbeck, 2015).

Cáncer de mama Luminal B

Cáncer de mama que se origina en el epitelio de la unidad ducto lobulillar, con receptores hormonales positivos y alto índice proliferativo (Igual o mayor de 20%) y/o Her2Neu positivo.

Cáncer de mama Her2 Positivo

Cáncer de mama que expresa Her2 positivo 3(+) en más del 10%, producto de la amplificación del Gen EGFR2 (Her2) de la familia de Receptores de Factor de Crecimiento (EGFR).

Cáncer de mama triple negativo

Cáncer de mama que no expresa receptores hormonales ni Her2Neu y se sobrepone con el Carcinoma de células basales.

2.4 Hipótesis y variables

2.4.1. Hipótesis general

Los cambios en la cognición y en las funciones ejecutivas de cognición social que se presentan en pacientes con cáncer de mama del INEN se deben a los esquemas terapéuticos de quimioterapia utilizados.

Hipótesis específica 1:

Las funciones cognitivas más afectadas son funciones ejecutivas de cognición social.

Hipótesis específica 2:

Los esquemas terapéuticos adyuvantes con Antraciclinas o terapia combinada con taxanos, tratamiento hormonal y quimioterapia se pueden asociar a cambios cognitivos.

Hipótesis específica 3:

La terapia combinada con taxanos aplicada a pacientes con cáncer de mama en el INEN, alteran el rendimiento cognitivo principalmente de funciones ejecutivas y de cognición social.

2.4.2. Identificación de variables

Variable 1: Cambios cognitivos.

Variable 2: Quimioterapia.

Tabla 2. Operacionalización de variables.

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Dimensiones	Indicadores	Unidad de medida	Escala	Valor final	Instrumento
Cambios cognitivos	Capacidad del ser humano de procesar la información a partir de la percepción	Se considerará disfunción cognitiva un ACE con un punto de corte menor de 86 sobre 100	Nivel de orientación	-Evaluación de orientación en tiempo, espacio y persona.	1 punto por cada respuesta correcta. Máximo: 10 puntos	De intervalo	0-10	ACE
			Nivel de atención y concentración	-Evaluación de la orientación, registro y capacidad de recuerdo inmediato.	1 punto por cada respuesta correcta. Máximo: 8 puntos	De intervalo	0-8	ACE
			Nivel de memoria	- Evaluación de la capacidad de recuerdo tardío, memoria anterógrada y retrógrada.	1 punto por cada respuesta correcta. Máximo: 35 puntos	De intervalo	0-35	ACE
			Nivel de fluencia verbal	- Evaluación de Letras y el Lenguaje por categorías.	1 punto por cada respuesta correcta. Máximo:14 puntos	De intervalo	0-14	ACE
			Nivel de lenguaje	- Evaluación de la capacidad de denominación de	1 punto por cada respuesta correcta. Máximo:28 puntos	De intervalo	0-28	ACE

	objetos, comprensión, repetición y conocimiento semántico.				
Nivel de habilidad visuo-espacial	- Evaluación de percepción y comprensión de imágenes 2D y 3D. - Valoración del código horario y mecanismos de transcodificación semántica.	1 punto por cada respuesta correcta. Máximo:5 puntos	De intervalo	0-5	ACE
Nivel de funciones ejecutivas	Evaluación de Instrucciones conflictivas	1 punto por cada respuesta correcta. Máximo: 3 puntos	De intervalo	0-3	INECO
	Evaluación de control inhibitorio motor	1 punto por cada respuesta correcta. Máximo: 3 puntos	De intervalo	0-3	INECO
	Evaluación de	1 punto por cada			

comprensión de dígitos en orden inverso	respuesta correcta. Máximo: 6 puntos	De intervalo	0-6	INECO
Evaluación de memoria de trabajo verbal	1 punto por cada respuesta correcta. Máximo: 2 puntos	De intervalo	0-2	INECO
Evaluación de trabajo espacial	1 punto por cada respuesta correcta. Máximo: 4 puntos	De intervalo	0-4	INECO
Evaluación de abstracción	1 punto por cada respuesta correcta. Máximo: 3 puntos	De intervalo	0-3	INECO
Control inhibitorio verbal	1 punto por cada respuesta correcta. Máximo: 6 puntos	De intervalo	0-6	INECO

Esquemas terapéuticos en cáncer de mama	Son los medios empleados y su forma de aplicarlos en el tratamiento del cáncer de mama	Quimioterapia y terapia hormonal combinadas	Medicamento aplicado para quimioterapia y medicamentos en terapias combinadas según la clasificación de cáncer de mama diagnosticado (Guía de práctica clínica de cáncer de mama- INEN 2014)		
			Frecuencia de administración de	Dosis de carga del medicamento	Varía según medicamento

medicamento	según la clasificación de cáncer de mama diagnosticado (Guía de práctica clínica de cáncer de mama- INEN 2014)	administrado	
	Número de cursos	Escala de razón	1-48 semanas
Duración total del tratamiento	Número de meses según la Guía de práctica clínica de cáncer de mama- INEN 2014.	Escala de razón	1-6 meses
Estado hormonal	Pre menopáusica, post menopáusica	Nominal	Menopáusica No menopáusica

CAPÍTULO 3. METODOLOGÍA

3.1. Tipo y Diseño de Investigación

Estudio longitudinal (prospectivo, observacional, analítico de seguimiento de casos).

3.2. Unidad de análisis

Pacientes del INEN en tratamiento de cáncer de mama durante el periodo 2019 - 2020.

3.3. Población de estudio

Las personas seleccionadas para participar en el estudio fueron mujeres con cáncer de mama cuyo diagnóstico fue confirmado por el INEN y que además cumpla los criterios de inclusión. Toda persona que cumpla al menos un criterio de exclusión no fue considerada como parte del estudio.

3.4. Tamaño de la muestra

Mediante el uso del programa online Openepi (<http://www.openepi.com/>) se calculó el número mínimo de muestras necesarias para un estudio longitudinal de frecuencia calculada. Se consideró un nivel de confianza de 80%. Se obtuvo que el número mínimo necesario sería de 106 pacientes en total.

3.5. Selección de la muestra

El muestreo fue no probabilístico, por casos consecutivos. Las personas seleccionadas para participar en el estudio fueron mujeres con cáncer de mama cuyo diagnóstico haya sido confirmado por el INEN y que además cumpla los siguientes criterios de inclusión.

Criterios de inclusión:

- Mujeres de 18 a 65 años
- Que reciban quimioterapia o terapia combinada de terapia hormonal y quimioterapia.
- Al menos cuatro años de estudios escolarizados.
- Presenten valores estándar durante el test de función cognitiva.
- Consentimiento informado firmado.

Criterios de exclusión:

- Presencia de metástasis.
- Algún tipo de desorden neurológico.
- Dosaje alterado de vitamina B12, TSH, T3 y/o T4.
- Presentar algún tipo de enfermedad autoinmune.
- Pacientes embarazadas.
- Si reciben tratamiento adicional.
- Síntomas de depresión, (i.e. Inventario de depresión de Beck II).
- Pacientes con trastorno cognitivo vascular, basado en la evaluación de los factores de riesgo vascular e índice de Hachinski modificado.

3.6. Técnicas de recolección de Datos

Filtrado de la lista de pacientes citados

Se descargaron las listas de pacientes citados para cada día y se revisó en el sistema SISINEN si cumplían con los criterios de inclusión del proyecto.

Evaluación a las pacientes seleccionadas

Al aceptar participar se procedió a la firma del consentimiento informado. Para confirmar se les consultó sobre el nivel de instrucción (considerado como criterio de inclusión, fue al menos 4to grado de primaria); así como sobre problemas de salud previos, para confirmar que no haya recibido quimioterapia anteriormente en otra institución o enfermedades autoinmunes o neurológicas.

Una psicóloga procedió a aplicar el test de Beck Depression Inventory-II (BDI-II), para depresión y si la paciente obtenía un puntaje menor a 14 puntos era excluida del estudio. Si obtenía un puntaje de 14 o más en el test de BDI-II, se procedió a aplicar los TEST de “INECO Frontal Screening” (IFS), Test de reconocimiento de emociones básicas (FER) y “Addenbrooke's cognitive examination” (ACE).

Finalmente, se le tomaba la muestra de sangre para dosaje de vitamina B12, TSH, T3 y T4. A todas las participantes enroladas en el estudio se les realizó una evaluación antes del inicio del tratamiento de la quimioterapia. Se realizó una encuesta socio-demográfica y test validados para medir la función cognitiva. Con estos datos se establecieron las características basales de las pacientes antes de su exposición a la quimioterapia. Luego de la firma del consentimiento informado, se introdujeron los resultados de las encuestas a una base de datos virtual en el Banco de Tejidos Tumorales del INEN. Una vez iniciada la quimioterapia, se realizaron 3 controles de test cognitivos aplicando el IFS, ACE y Test de Reconocimiento de Expresiones Faciales Emocionales (FER); a los 3, 6 y 9 meses.

El último control se vio afectado por la pandemia porque dificultó el acceso a los pacientes, por lo que tuvo que ser suspendido, cumpliendo parcialmente la cobertura. Los puntos de evaluación representan las siguientes situaciones: durante el tratamiento (3 meses), finalizado el tratamiento (6 meses) y 3 meses post tratamiento (9 meses). Estudios anteriores usualmente evalúan de uno hasta dos puntos. En este

estudio proponemos incluso evaluar si el posible cambio cognitivo asociado a quimioterapia es estable en el tiempo, aun cuando el tratamiento no es aplicado.

3.7 Análisis estadístico

Test Psicológicos

Se realizó un análisis descriptivo de las variables lugar de residencia, nivel de educación, estado civil, situación laboral, gestaciones, aborto espontáneo y esquema de tratamiento recibido a través de frecuencias y porcentajes. Las variables edad al momento de la evaluación, edad de menarquia, edad de menopausia, años de instrucción, número de ciclos de quimioterapia, así como de los puntajes de los test “INECO Frontal Screening” (IFS), “Facial Emotion Recognition” (FER) y “Addenbrooke’s Cognitive Examination” (ACE), se reportaron a través de medidas de resumen (promedio y desviación estándar) en cada evaluación sucesiva.

Esquemas de quimioterapia

Los esquemas de quimioterapia se agruparon individualmente para cada paciente y se agruparon homogéneamente de acuerdo con su género farmacológico (Tabla 3), con el fin de valorar la relación de los esquemas de quimioterapia y su efecto en el tiempo sobre los puntajes de los tests.

Análisis multivariado

Para evaluar los cambios en el rendimiento cognitivo a través del tiempo y acorde con el diseño del estudio, se eligió un modelo lineal mixto de medidas repetidas (LMM). Se establecieron 4 puntos de corte para cada evaluación (E0, E1, E2 y E3); según como sigue: E0 - para la **Línea Basal** de puntajes (previo al inicio de la quimioterapia), E1 - para la **Evaluación 1** (3 meses de iniciado el tratamiento), E2 - para la **Evaluación 2** (6 meses iniciado el tratamiento) y E3 - para la **Evaluación 3** (9 meses iniciado el tratamiento). Para ajustar el modelo se consideraron efectos fijos

y aleatorios (factores “dentro” y “entre” pacientes). Las variables de efecto fijo fueron: la evaluación 0 (Línea Basal), la edad, nivel de educación, número de embarazos normales, número de abortos y menopausia. Como variable aleatoria se consideró cada paciente como tal y como variable dependiente, los puntajes de cada evaluación en los cortes (Evaluación 1, 2 y 3); correspondientes a los 3, 6 y 9 meses iniciado el tratamiento. Los esquemas de quimioterapia se incluyeron como covariable de interacción en el tiempo.

Además, se utilizó la matriz de estructura de Toeplitz y un modelo de estructura autorregresiva (AR1). Como referencia de estimación de parámetros de varianza para cada análisis se usó el Criterio de Información de Akaike (AIC, por sus siglas en inglés) y para evaluar el adecuado ajuste se analizó la distribución de los residuos. Un valor $P < 0,05$ fue considerado para una diferencia o relación estadísticamente significativa. Se utilizaron los paquetes PostgreSQL 12, SPSS 27 y R Studio 1.3.1093.

3.8 Aspectos éticos

Todas las participantes del estudio debieron consentir su participación mediante la firma del Consentimiento Informado para la aplicación de los test cognitivos (Anexo 2).

Tal como sigue, se abordaron a las pacientes que luego del filtrado cumplían con los criterios de inclusión que permitía evaluar el SISINEN (con diagnóstico de cáncer de mama infiltrante, edad de 18 a 65 años y no haber recibido quimioterapia previa); posterior a esto se solicitó a la paciente la autorización de participación en el estudio mediante la firma del consentimiento informado (Anexo 1 y 2). En cada entrevista se recalcó a los pacientes los compromisos asumidos entre ambas partes, se le explicaba el objetivo del estudio y se resolvían todas sus dudas.

CAPÍTULO 4: RESULTADOS

4.1. Resultados

De las 141 pacientes reclutadas, se excluyeron 17 pacientes por presentar durante el estadiaje ulterior, presencia de metástasis y Estadio Clínico IV, según la “AJCC Cáncer Staging Manual, Eighth Edition”(Hortobagyi *et al.*, 2018). El estudio incluyó 124 pacientes con un rango de edad de 28 a 64 años, todas evaluadas con los test “INECO Frontal Screening” (IFS), “Facial Emotion Recognition” (FER) y “Addenbrooke’s Cognitive Examination” (ACE), antes de iniciar su tratamiento con quimioterapia (E0) y en tres evaluaciones subsecuentes, después de iniciado el tratamiento con quimioterapia (E1, E2 y E3), aproximadamente cada 3 meses. El total de pacientes que completaron cada una de las evaluaciones, se muestra en el flujograma de seguimiento de la Figura 1.

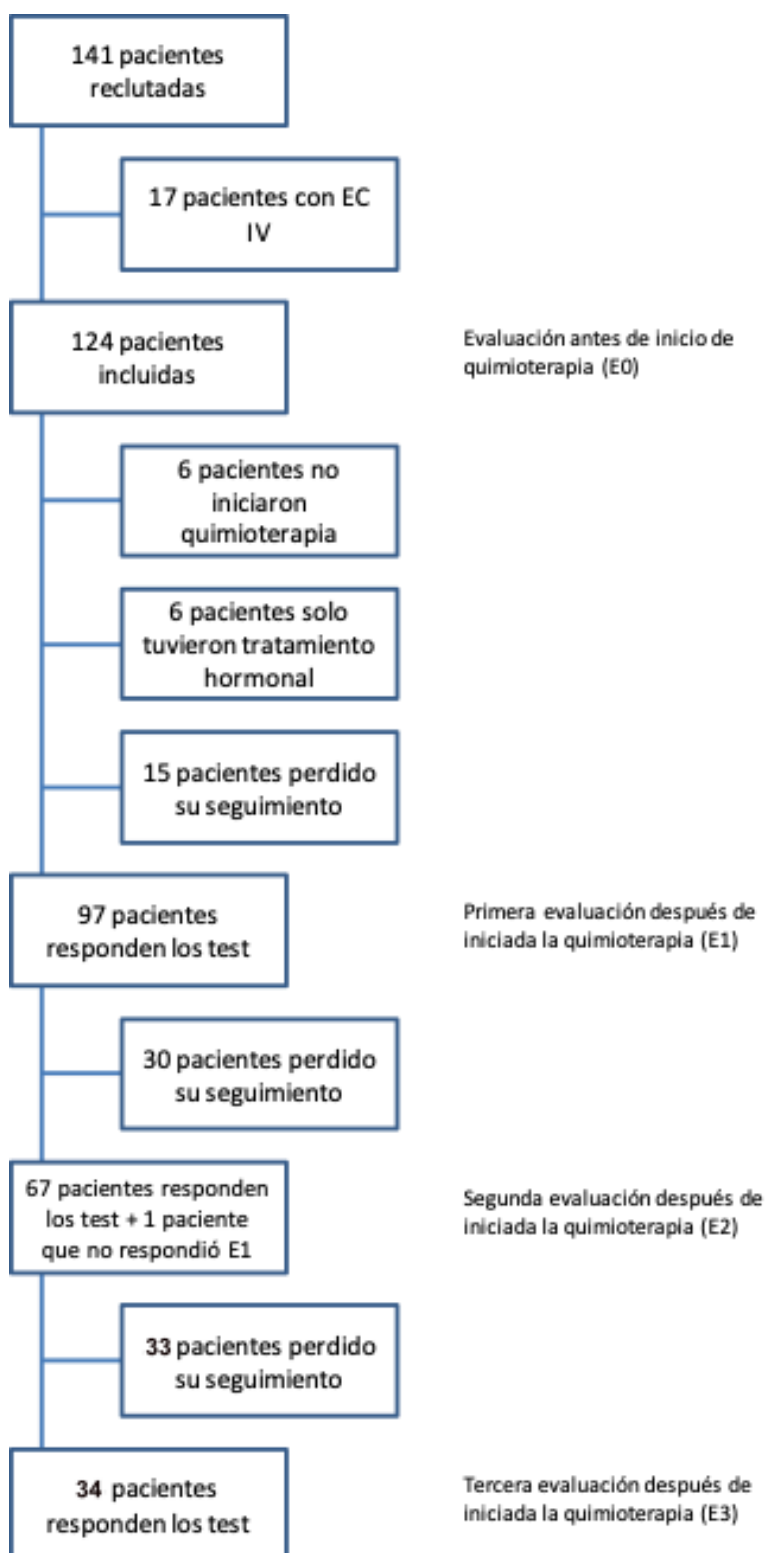


Figura 1. Flujograma del seguimiento de los pacientes.

4.1.1 Características basales:

La Tabla 4 muestra las características basales (antes del inicio del tratamiento con quimioterapia), de las pacientes incluidas en el estudio.

La edad media al diagnóstico de cáncer de mama invasivo fue de 48,3 años con una desviación estándar (DE) de 8,98. La edad promedio de menarquia fue $13 \pm 1,7$ años. La edad promedio de menopausia fue $46,5 \pm 4,9$ años, hubo 63 pacientes (50,8%) que no se encontraban en menopausia.

Hubo 72 mujeres (58,1%) que refieren su residencia en la región Lima y 52 (41,9%) refirieron su residencia en otras regiones del país. Noventa y una mujeres (73,4%) refieren tener estudios secundarios completos y 33 (26,6%) refieren no haber concluido sus estudios secundarios.

El tiempo promedio de instrucción fue 11,4 años. Hubo 31 mujeres (25,0%) que refirieron ser convivientes, 42 mujeres (33,9%) refieren ser casadas, 50 (40,3%) refieren ser solteras (incluye las separadas, divorciadas y viudas), una mujer (0,8%) no refirió su estado civil.

Cinco mujeres (4%) indicaron estar empleadas, 54 (43,5%) refirieron estar sin actividad laboral (pacientes con empleo que al momento de la evaluación no se encontraban laborando), 19 (15,3%) refieren ser trabajadoras independientes y 46 mujeres (37,1%) refirieron estar desempleadas.

Hubo 16 mujeres (12,9%) que refieren nunca haber gestado, 15 (12,1%) refieren una sola gestación, 26 (21%) refirieron haber tenido dos gestaciones y 67 mujeres (54%) refieren haber tenido más de dos gestaciones. Hubo 72 mujeres (58,1%) que refieren

nunca haber abortado, 33 (26,6%) refieren un aborto y 19 (15,3%) refirieron haber tenido dos abortos o más.

4.1.2 Esquemas y ciclos de quimioterapia:

El esquema de quimioterapia más frecuente fue el clorhidrato de doxorubicina (Adriamycin) y ciclofosfamida, seguidos de tratamiento con paclitaxel (Taxol) [Adriamycin - Ciclofosfamida (AC) + Paclitaxel], recibido por 71 pacientes (57,3%). El número promedio de ciclos recibidos fue 10,8 (Tabla 4).

Tabla 3. Descripción de las características basales de las pacientes incluidas en el estudio (N=124).

VARIABLES CONTINUAS	Promedio, (DE)
Edad, años	48,3 (8,9)
Edad de menarquia, años	13,0 (1,7)
Edad de menopausia (N=61), años	46.5 (4.9)
Años de instrucción	11,4 (3,3)
VARIABLES CATEGÓRICAS	
Lugar de residencia	
Región Lima	72 (58,1)
Otras regiones	52 (41,9)
Nivel de educación	
Secundaria completa	91 (73,4)
Secundaria incompleta	33 (26,6)
Estado civil	
Convivientes	31 (25,0)
Casadas	42 (33,9)
Solteras ^a	50 (40,3)
No reportan	1 (0,8)
Situación laboral	
Empleadas	5 (4,0)
Sin actividad actual	54 (43,5)
Independientes	19 (15,3)
Desempleadas	46 (37,1)
Gestaciones	
0	16 (12,9)
1	15 (12,1)
2	26 (21,0)
>2	67 (54,0)
Abortos	
0	72 (58,1)
1	33 (26,6)
2	16 (12,9)
>2	3 (2,4)

^a Incluye separadas, divorciadas y viudas.

DE: desviación estándar

Tabla 4. Esquemas y ciclos de quimioterapia.

Esquemas	Ciclos de quimioterapia	%
Test 1		
Antraciclina+Alquilante	112	87,5
Taxano	13	10,2
Antraciclina+Alquilante+Hormona	2	1,6
Taxano+Anticuerpo	1	0,8
Test 2		
Taxano	274	89,3
Taxano+Anticuerpo	15	4,9
Antraciclina+Alquilante	10	3,3
Hormona	4	0,3
Antraciclina+Alquilante+Hormona	2	0,7
Anticuerpo	1	0,3
Taxano+Alquilante	1	0,3
Test 3		
Taxano+Hormona	54	58,7
Taxano	12	13
Hormona+Anticuerpo	6	6,5
Anticuerpo	6	6,5
Taxano+Anticuerpo	6	6,5
Taxano+Alquilante	4	4,3
Alquilante	4	4,3

4.1.3 Evaluación comparativa de la variación de puntajes:

Hubo un aumento de los puntajes de rendimiento cognitivo en las evaluaciones E1 y E2, seguido de una ligera disminución de los mismos en la evaluación E3. Para cada uno de los tests hay un aumento significativo de los puntajes de la evaluación E1 respecto a los puntajes de la evaluación E0; y para el caso del IFS y el FER se observa una disminución significativa de los puntajes de la evaluación E3 respecto a la evaluación E2 (Tabla 5).

Tabla 5. Comparación de los puntajes del IFS, FER y ACE.

	IFS	FER	ACE
	Promedio	Promedio	Promedio
	(DE)	(DE)	(DE)
E0 , N=124	19,8 (3,7)	25,4 (4,1)	83,7 (8,0)
E1 , N=97	21,6 (2,8)†	27,9 (3,1)†	87,2 (6,9)†
E2 , N=68	22,5 (3,1)	28,4 (3,9)	89,5 (6,4)†
E3 , N=34	22,3 (3,6)†	26,1 (5,2)†	88,6 (6,2)

† Diferencia significativa con la evaluación anterior, $P < 0,05$

Las mujeres con secundaria completa tienen puntajes del IFS, FER y ACE más altos que las mujeres con secundaria incompleta en cada una de las evaluaciones; diferencias significativas entre el grupo con secundaria completa y el grupo con secundaria incompleta (en cada una de las evaluaciones) y dentro de cada uno de estos grupos (entre evaluaciones sucesivas) se muestran en la Tabla 6.

Tabla 6. Comparación de los puntajes del IFS, FER y ACE según nivel de estudios.

	IFS		FER		ACE	
	Secundaria incompleta	Secundaria completa	Secundaria incompleta	Secundaria completa	Secundaria incompleta	Secundaria completa
E0 , N=124	18,7 (4,2)	20,2 (3,4)	23,9 (4,5)	25,9 (3,8)*	81,2 (9,4)	84,6 (7,3)*
E1 , N=97	21,2 (2,4)	21,8 (2,9)†	27,4 (3,3)†	28,1 (3,1)†	84,5 (7,9)	88,1 (6,4)†
E2 , N=68	21,6 (2,6)	22,9 (3,2)	26,8 (3,7)	29,0 (3,8)*	86,4 (5,7)	90,5 (6,3)*
E3 , N=34	19,0 (2,4)†	23,5 (3,1)*	21,3 (6,5)	27,8 (3,3)*†	83,9 (5,3)	90,4 (5,6)*

Valores: Promedio (Desviación estándar).

* Diferencia significativa entre grupos, $P < 0,05$

† Diferencia significativa con la evaluación anterior, $P < 0,05$

Se observa que las mujeres que refieren haber nacido en la región Lima tienen puntajes del IFS, FER y ACE más altos que las mujeres que refieren haber nacido en otras regiones en cada una de las evaluaciones; diferencias significativas entre el grupo con lugar de nacimiento en la región Lima y el grupo con lugar de nacimiento en otras regiones (en cada una de las evaluaciones) y dentro de cada uno de estos grupos (entre evaluaciones sucesivas) se muestran en la Tabla 7.

Similarmente, se observa que las mujeres que proceden de la región Lima tienen puntajes del IFS, FER y ACE más altos que las mujeres procedentes de otras regiones en cada una de las evaluaciones; diferencias significativas entre el grupo procedente de la región Lima y el grupo que procede de otras regiones (en cada una de las evaluaciones) y dentro de cada uno de estos grupos (entre evaluaciones sucesivas) se muestran en la Tabla 8. Se observó que la disminución de rendimiento cognitivo para cada evaluación fue mayor para el test FER (21%, [IC 95%, 7,3 – 34,7]), el test ACE mostró un 15% [IC 95%, 3 - 27] y el test IFS 12% [IC 95%, 1,1 – 22,9] (Figura 2). La Tabla 9, muestra los puntajes de los pacientes que tuvieron un descenso sostenido de los puntajes de rendimiento cognitivo de E1 a E2 y de E2 a E3, para FER, ACE e IFS.

Tabla 7. Comparación de los puntajes del IFS, FER y ACE según lugar de nacimiento^a.

	IFS		FER		ACE	
	Región Lima	Otras regiones	Región Lima	Otras regiones	Región Lima	Otras regiones
E0 , N=120	21,0 (3,7)	19,3 (3,6)*	26,7 (3,8)	24,7 (4,0)*	84,7 (9,1)	83,1 (7,5)
E1 , N=94	23,0 (2,8)†	21,0 (2,6)*†	28,4 (3,2)†	27,6 (3,1)†	90,9 (6,8)†	85,8 (6,6)*†
E2 , N=65	24,0 (2,6)	21,8 (3,0)*	29,9 (2,7)	27,6 (4,1)*	92,4 (4,5)	88,4 (6,5)*†
E3 , N=32	23,5 (3,4)	21,2 (3,3)	28,6 (3,2)	24,2 (5,7)*†	90,5 (7,2)	87,3 (5,4)*

^a 4 pacientes refirieron haber nacido en otro país.

Valores: Promedio (Desviación estándar).

* Diferencia significativa entre grupos, $P < 0,05$

† Diferencia significativa con la evaluación anterior, $P < 0,05$

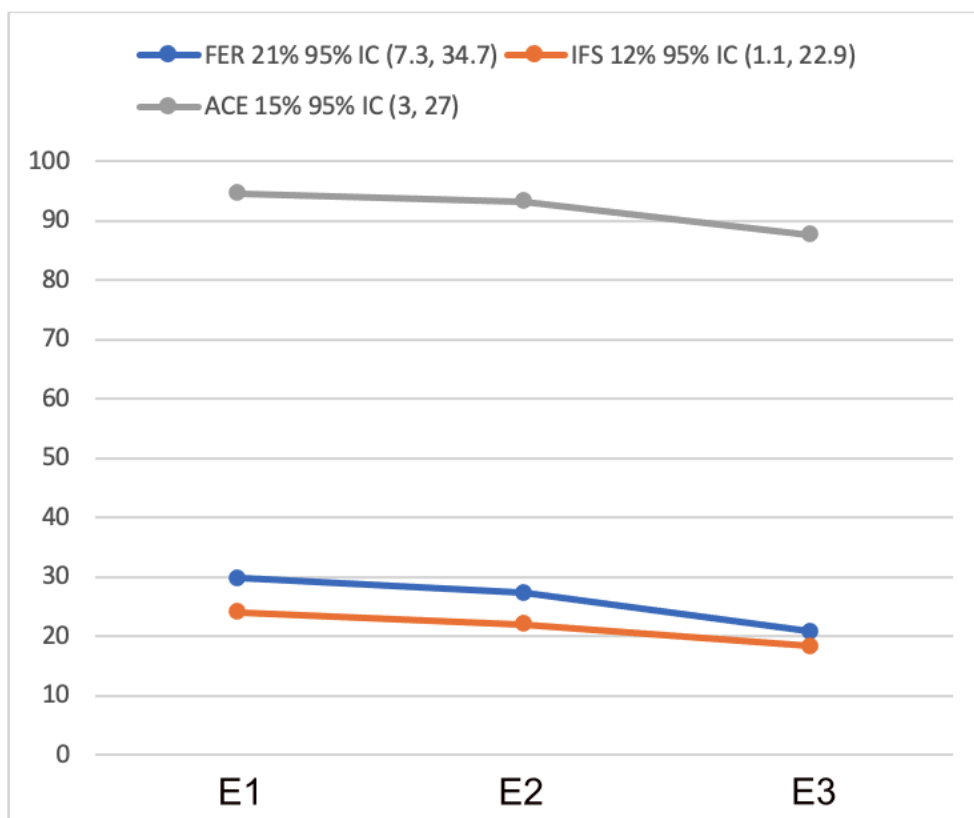


Figura 2. Prevalencia de deterioro cognitivo por cada evaluación.

Tabla 8. Comparación de los puntajes del IFS, FER y ACE según procedencia.

	IFS		FER		ACE	
	Región Lima	Otras regiones	Región Lima	Otras regiones	Región Lima	Otras regiones
E0 , N=124	19,9 (3,5)	19,7 (4,0)	25,4 (4,6)	25,2 (3,3)	83,9 (8,8)	83,5 (6,8)
E1 , N=97	21,9 (2,8)†	21,2 (2,8)†	28,0 (3,6)†	28,0 (2,5)†	88,4 (6,9)†	85,8 (6,8)†
E2 , N=68	23,0 (2,8)	21,9 (3,5)	29,2 (3,6)	27,3 (4,1)*	90,4 (6,6)	88,1 (5,9)
E3 , N=34	23,1 (3,7)	21,1 (3,1)	28,2 (3,8)†	23,2 (5,6)*†	90,2 (6,7)	86,4 (4,9)*

Valores: Promedio (Desviación estándar).

* Diferencia significativa entre grupos, $P < 0,05$

† Diferencia significativa con la evaluación anterior, $P < 0,05$

Tabla 9. Pacientes con descenso sostenido de rendimiento cognitivo de E1 a E3

Test	Evaluaciones			
	E0	E1	E2	E3
FER	25	30	27	21
	27	29	26	17
	15	26	22	17
	24	31	30	29
	25	31	28	25
	26	30	28	25
	26	33	32	12
	23,38±4,1	29,75±2,2	27,25±3,2	20,75±5,9
21% IC 95% (7,3 – 34,7)				
IFS	18	25	22	19
	14	20	19	16
	25	25	24	20
	14	26	23	18
	17,75±5,2	24±2,7	22±2,2	18,25±1,7
12% IC 95%(1,1 – 22,9)				
ACE	90	92	91	89
	83	94	93	92
	89	95	94	90
	86	95	92	91
	97	97	96	76
	90±5,2	94,6±1,8	93,2±1,9	87,6±6,6
15% IC 05% (3 - 27)				

4.1.4 Análisis multivariado.

Se realizó un análisis lineal mixto (LMM) en el grupo de 34 pacientes que continuaron hasta el final del estudio. Estas pacientes presentaban características sociodemográficas muy similares en comparación al grupo inicial de pacientes y completaron todos los test.

El modelo fue ajustado para poder estimar los cambios en el tiempo de la capacidad cognitiva explicados por el tratamiento con quimioterapia, edad, nivel educativo, menopausia, número de gestaciones y número de abortos. Se ajustó un modelo para cada evaluación.

“Facial Emotion Recognition” - FER

Se encontró que el 51% ($R^2=0,51$) de la variación total en la medición de las evaluaciones de rendimiento cognitivo esta explicada por los factores evaluados. El nivel educativo de secundaria o más (IC 95%, 1,25 - 3,82) y el tratamiento de quimioterapia con taxanos y hormonas (IC 95%, -5,53 - -1,5) explican significativamente los cambios de la capacidad cognitiva, mientras que la edad, menopausia, numero de gestaciones y abortos no se relacionan significativamente con los cambios en la capacidad cognitiva (Tabla 10 y 11).

“Addenbrooke’s Cognitive Examination” - ACE

Se encontró que el 64% ($R^2c = 0,64$) de la variación total en la medición de las evaluaciones de rendimiento cognitivo, esta explicada en combinación de los factores fijos y aleatorios. Se observa que el nivel de escolaridad de secundaria o más (IC 95%, 1,25 - 3,82) explican significativamente los cambios cognitivos de las pacientes, mientras que la quimioterapia, la edad, menopausia, número de gestaciones y abortos, no se relacionan significativamente con los cambios en la capacidad cognitiva (Tabla 10).

“INECO Frontal Screening” - IFS

Se encontró que el 64% ($R^2c = 0,638$) de la variación total en la medición de las evaluaciones de rendimiento cognitivo, esta explicada en combinación de los factores fijos y aleatorios. Se observa que el tratamiento de quimioterapia con taxanos y hormonas (IC 95%, -3,57 - -0,29) explican significativamente los cambios en el rendimiento cognitivo, mientras que la edad, educación, menopausia, número de gestaciones y abortos no se relacionan significativamente con los cambios en el rendimiento cognitivo (Tabla 10 y 11). La falta de asociación del deterioro cognitivo con la edad implica que el envejecimiento, no ha sido un factor de confusión importante. Los análisis longitudinales demuestran que algunos pacientes experimentan disminución del rendimiento cognitivo, independientemente del envejecimiento.

El tratamiento con quimioterapia parece ser que altera la función cognitiva relacionada a funciones ejecutivas y de reconocimiento de emociones. Los ciclos de taxanos y hormonas comienzan a partir del segundo punto de corte (tercer mes). Cuando un taxano es combinado con un régimen hormonal, la disminución del desempeño cognitivo a partir del tercer mes de tratamiento empeora, sin embargo, no se sabe cuánto dura este efecto.

Las pacientes que contaban con escolaridad de secundaria o más, aparentemente mostraron un mejor desempeño cognitivo en el reconocimiento facial, niveles de orientación, atención, concentración, memoria y lenguaje.

Tabla 10. Coeficientes estimados con intervalos de confianza del modelo multivariado.

	FER				ACE				IFS			
	95% IC				95% IC				95% IC			
	Coeficientes	LI	LS	<i>p</i>	Coeficientes	LI	LS	<i>p</i>	Coeficientes	LI	LS	<i>p</i>
Quimioterapia												
AAT	0,54	-1,2	2,3	0,12	1,92	-0,83	4,38	0,49	0,66	-0,7	2,06	0,89
TA	0,61	-1,2	2,4	0,16	2,77	-0,34	6,24	0,69	0,48	-1,3	2,16	0,85
TH	-3,51	-5,5	-1,5	0,02*	0,59	-2,59	3,64	0,64	-1,99	-3,6	-0,29	0,03*
Edad	0,15	-0,7	1	0,34	-0,71	-2,71	1,29	0,40	-0,43	-1,5	0,64	0,85
Educación**	2,53	1,25	3,8	<0,001*	5,59	2,5	8,7	0,007*	0,69	-1,1	2,47	0,44
Gestaciones	0,37	-0,3	1,1	0,25	1,1	-0,63	2,83	0,43	0,2	-0,8	1,15	0,40
Abortos	-0,01	-1,2	1,2	0,89	-1,81	-4,95	1,32	0,78	-0,23	-1,8	1,33	0,99
Menopausia	0,66	-0,9	2,2	0,16	-1,31	-5,1	2,46	0,31	0,38	-1,7	2,45	0,75

Test estadístico: LMM ("Linear Mixed Model"); * Valor significativo; ** Educacion completa

4.1.5 Riesgo

Para ciertos dominios de evaluación cognitiva, se realizó un análisis factorial de riesgo con relación a incidencias acumuladas por disminución en los puntajes. El objetivo era identificar cuales dominios presentan riesgo en el tiempo de sufrir cambios cognitivos por tratamiento con quimioterapia. Los dominios evaluados fueron: Orientación temporal, Orientación en el espacio, Registro de memoria inmediata, Atención y cálculo, Evocación de memoria a largo plazo, Lenguaje y Habilidades visoespaciales.

El resultado muestra que en el caso de los dominios atención-cálculo y lenguaje, ambos presentan un riesgo elevado a partir del sexto mes del tratamiento, el riesgo sigue incrementando y sobrepasa el noveno mes del tratamiento. En el caso de la habilidad visoespacial, el riesgo se eleva a partir del sexto mes del tratamiento, pero presenta una disminución que sobrepasa el noveno mes. En referencia a los otros dominios, no se encontraron cambios importantes en el riesgo (Tabla 11, Figura 3).

Tabla 11. Comparación del número de ciclos de quimioterapia según diferencias entre evaluaciones sucesivas.

	Diferencia E1-E0		Diferencia E2-E1		Diferencia E3-E2	
	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)
IFS	27,8%	72,2%	34,3%	65,7%	54,5%	45,5%
Ciclos desde E0	5,7 (3,1)	4,7 (2,6)*	11,7 (4,5)	13,2 (3,5)	16,2 (1,8)	14,4 (4,2)
FER	22,7%	77,3%	41,8%	58,2%	69,7%	30,3%
Ciclos desde E0	5,8 (3,5)	4,7 (2,5)	12,6 (3,6)	12,7 (4,2)	15,7 (3,4)	14,6 (2,6)
ACE	27,8%	72,2%	41,8%	58,2%	60,6%	39,4%
Ciclos desde E0	5,4 (3,4)	4,8 (2,5)	12,9 (4,5)	12,5 (3,5)	15,0 (3,9)	15,9 (1,4)

Valores: Promedio (Desviación estándar).

* Diferencia significativa entre grupos, $P < 0,05$

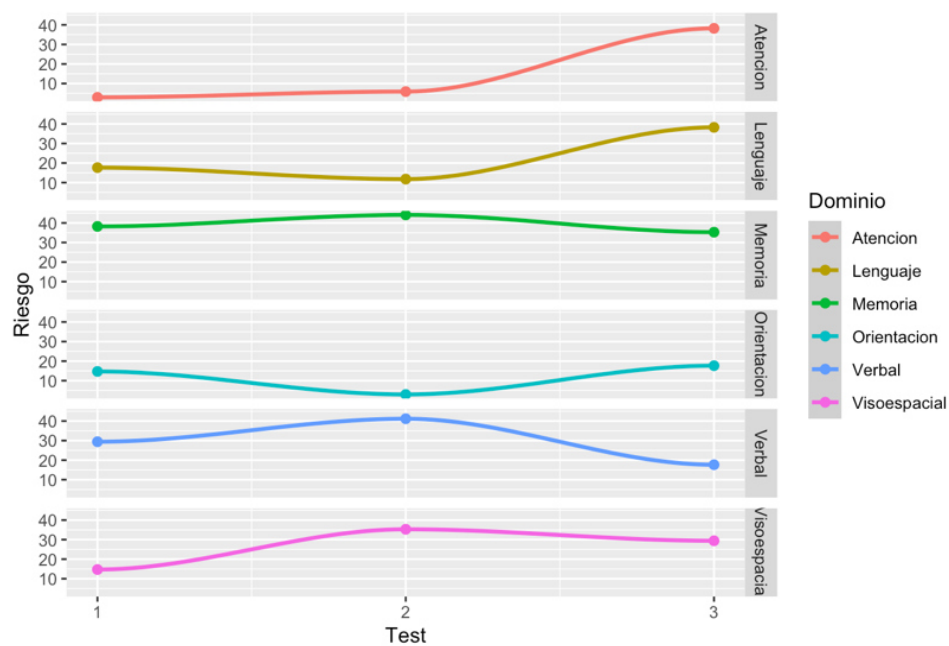


Figura 3. Comportamiento del riesgo por dominio de sufrir cambios en la capacidad cognitiva en el tiempo al recibir quimioterapia.

Tabla 12. Riesgo por dominio de sufrir cambios la capacidad cognitiva en el tiempo al recibir quimioterapia.

Dominios	3er mes (%)	6to mes (%)	9no mes (%)
Orientación	14,71	2,94	17,64
Atención	2,94	5,88	38,23
Memoria	38,24	44,12	35,29
Verbal	29,41	41,18	17,65
Lenguaje	17,65	11,76	38,24
Visoespacial	14,71	35,29	29,41

CAPÍTULO 5: DISCUSIÓN

El cáncer de mama, es la segunda causa de muerte relacionada con el cáncer en las mujeres peruanas, con una incidencia de 34 casos por cada 100 000 (Bray *et al.*, 2018). En el año 2017 se atendieron más de 21 000 casos en el INEN y las proyecciones, indican que la incidencia seguirá aumentando durante los próximos años (INEN, 2017). Identificar los factores predictivos del rendimiento cognitivo de las pacientes con cáncer de mama sometidas a quimioterapia, es un reto y se necesita un instrumento breve y fácil de administrar como herramienta de diagnóstico para la evaluación de las funciones ejecutivas (Schilder *et al.*, 2010; Torralva *et al.*, 2009).

Enfermedades degenerativas como la demencia y el cáncer de mama, están aumentando con el envejecimiento de la población, lo que plantea la necesidad de estudios que permitan conocer la prevalencia y factores de riesgo del deterioro cognitivo, en la población diagnosticada de cáncer de mama que ha recibido quimioterapia y determinar el impacto en nuestra población (Anuj *et al.*, 2015; Custodio *et al.*, 2017). La base etiológica para las formas esporádicas de las enfermedades neurodegenerativas ha sido esquiva, pero probablemente representa el producto de la predisposición genética y varios factores ambientales (Casavilca-Zambrano *et al.*, 2019).

La prueba de tamizaje ideal, para la detección de deterioro cognitivo; debería ser breve, fácil de administrar, puntual y fácil de memorizar y puntuar; tendría una alta sensibilidad y especificidad para identificar el deterioro (Holsinger *et al.*, 2012). El IFS, ACE y FER, son test estandarizados en nuestra población de fácil aplicación y que han demostrado ser de utilidad (Custodio *et al.*, 2020). En nuestro estudio el IFS revelo 12% de disminución constante de rendimiento cognitivo en las pacientes, mientras que el FER un 21%. Nuestros hallazgos revelaron una disminución del rendimiento cognitivo en las pacientes en tratamiento de quimioterapia por cáncer de mama, evaluadas con la adaptación peruana de IFS, ACE y FER. La disminución de rendimiento cognitivo para cada evaluación fue mayor para el test FER, lo que revela

influencia de mecanismos socioafectivos en el reconocimiento de las emociones sociales y los procesos de toma de decisiones (Chen, 2014; Mumenthaler *et al.*, 2020).

El IFS es una herramienta que nos permite evaluar rendimiento cognitivo, principalmente en funciones ejecutivas (Custodio, Herrera-Perez, *et al.*, 2016; Torralva *et al.*, 2009). Las Funciones Ejecutivas (FE) son la capacidad de plantear soluciones a un problema novedoso, haciendo predicciones de las consecuencias a las que nos podrían llevar cada una de las soluciones imaginadas (Tirapu-ustárriz *et al.*, 2007a). Las FE son entonces el resultado de una secuencia coordinada de procesos cognitivos para alcanzar un objetivo concreto y a menudo su déficit se manifiesta, como dificultad para encontrar las palabras adecuadas al comunicarse, trastornos de multitarea e incapacidad para pensar con claridad al resolver problemas (Syarif *et al.*, 2019; Torralva *et al.*, 2009).

El bajo rendimiento en pruebas de funciones ejecutivas (IFS), refleja dificultad para tomar decisiones, para planificar, para actuar ante un cambio de situación, en la memoria de trabajo y pensamiento abstracto; mientras que la disminución del rendimiento del FER, refleja dificultad para reconocer las expresiones emocionales, mediante la observación de imágenes de rostros; por lo tanto, dificultad para procesar lo que están pensando los demás, importante en la teoría de la mente. Ambos tests (IFS + FER), reflejan estructuralmente disfunción de la corteza pre-frontal, sobre todo a nivel orbito-frontal (Lough *et al.*, 2006; Rahman *et al.*, 1999; Torralva *et al.*, 2007).

En nuestro estudio, las pacientes con educación secundaria completa mostraron un mejor desempeño cognitivo (Tabla 6), que comprenden reconocimiento facial, niveles de orientación, atención, concentración, memoria y lenguaje. Natalia Sierra Sanjurjo (2017) *et al.*, al igual que nosotros, encuentran que el IFS en los participantes con menos de 7 años de educación, difería en todas las subpruebas, excepto en la de *Memoria de Trabajo Espacial*, en comparación con los que tenían

más de 11 años. Además, la subprueba de *Amplitud de Dígitos hacia Atrás* mostró diferencias significativas entre los sujetos con menos de 7 años de educación y los que tenían entre 8 - 11 años de educación, lo que sugiere que tal vez sea la subpuntuación del IFS que más depende de los niveles de educación (Sanjurjo *et al.*, 2018). La disfunción cognitiva se presenta con mayor frecuencia en la población femenina y en la población con bajo nivel educativo, y ha sido relacionada, con un aumento de la mortalidad (Hayat *et al.*, 2018).

El ACE que es una prueba de cognición de eficiencia global (es decir evalúa la mayor cantidad de funciones cognitivas) reveló en nuestra serie una disminución de rendimiento cognitivo en el 15% de pacientes.

La mayoría de los estudios longitudinales confirman un efecto cognitivo negativo de la quimioterapia en el 15 - 25% de los pacientes (Lange *et al.*, 2019), lo que coincide con nuestros hallazgos. Una limitación en nuestro estudio ha sido la pérdida de pacientes en los controles E2 y E3, debido a las medidas restrictivas durante la pandemia, que dificultaron las entrevistas presenciales para aplicar los test control, por lo que al control del noveno mes solo pudimos incluir 34 pacientes, a quienes se les pudo aplicar el test presencial, respetando los tiempos de evaluación en relación con la quimioterapia. Como alternativa se propuso aplicar los test de forma virtual, lamentablemente los test empleados no fueron validados para una aplicación de esa manera; dentro de ellos hay secciones que incluye la respuesta inmediata e interacción entre el paciente y el evaluador. Las visitas a domicilio pudieron haber sido una opción; sin embargo, la exposición del personal evaluador a un posible contagio era muy alto (para ese entonces, no había vacuna disponible). Además, no todas las pacientes tienen lugar de residencia en Lima. De no presentarse la pandemia, estaba planificado la evaluación sin inconvenientes, debido a que el personal evaluador realizaba monitoreos telefónicos a las pacientes, previa a su cita de aplicación del tratamiento. En cohortes prospectivas, el deterioro cognitivo se observó en los primeros 6 meses tras el inicio de la quimioterapia. En estudios longitudinales, el impacto cognitivo parece resolverse con el tiempo, y se ha

observado una estabilidad o una mejora de la cognición entre los 12 y los 18 meses siguientes a la finalización de la quimioterapia (le Rhun *et al.*, 2018).

Noemí Cerulla *et al.*, sugiere el 2017, que la quimioterapia para el cáncer de mama cuando se añaden taxanos, afecta a la cognición también a largo plazo (Cerulla *et al.*, 2017). Con respecto a los dominios afectados, Terence Ng *et al.*, (2018), encuentra una mayor proporción de pacientes que experimentó un declive en los dominios de atención y memoria, en comparación con los dominios de velocidad de procesamiento y velocidad de respuesta (Ng *et al.*, 2018). Todos estos dominios cognitivos, excepto memoria, forman parte de las funciones ejecutivas que dependen de la corteza pre-frontal; lo cual sugiere el planteamiento de que los pacientes con cáncer de mama bajo quimioterapia pueden presentar afecciones predominantemente en la corteza pre-frontal; sin embargo, no se sabe si es transitorio o definitivo; pues este estudio sólo refleja seguimientos menores a 12 meses.

Varios estudios longitudinales sobre la función cognitiva asociada al cáncer, que incluían evaluaciones previas al tratamiento, revelaron que algunos adultos con cáncer mostraron un menor rendimiento cognitivo en los tests previos al inicio de la terapia adyuvante sistémica, en comparación con los individuos sanos; como en el caso de nuestras pacientes. Se ha observado que los tests muestran un menor rendimiento cognitivo antes del tratamiento, en pacientes con cáncer de mama, próstata y pulmón. Los factores que pueden contribuir a los cambios en el rendimiento cognitivo antes del tratamiento, incluyen los psicológicos (depresión o ansiedad) (Beaudreau *et al.*, 2021; Kaiser *et al.*, 2019; Lyon *et al.*, 2016), los efectos persistentes de la anestesia general después de la cirugía primaria y los factores relacionados con la enfermedad, como la extensión de la misma (Pendergrass *et al.*, 2018) (Kim *et al.*, 2018) (Bender & Thelen, 2013).

En cáncer de mama la evaluación del rendimiento cognitivo, antes de la quimioterapia neoadyuvante, revela una prevalencia de déficits cognitivos entre el 21% y el 30% de las pacientes con cáncer de mama aún no tratado (Hermelink,

2015). Se sabe poco sobre las posibles explicaciones de este declive cognitivo previo al tratamiento, que se ha señalado en la mayoría de los estudios (Ahles *et al.*, 2012, 2014; Bernstein *et al.*, 2017; Shilling *et al.*, 2005). Lori J. Bernstein *et al.*, (2017), realizan un meta-análisis en el que se analizaron 72 estudios que evaluaron 2939 pacientes, en donde examinaban la función cognitiva objetiva entre las supervivientes de cáncer de mama, tratadas con quimioterapia. Utilizando un modelo multinivel, con el fin de estimar la magnitud tanto del deterioro cognitivo general, como del deterioro en dominios cognitivos específicos para controles sanos sin cáncer y pacientes con cáncer de mama, al menos 6 meses después de la quimioterapia; evidenciaron que en las pacientes supervivientes de cáncer de mama, que los déficits cognitivos dependen en gran medida del grupo de comparación, de los dominios cognitivos examinados y de sí se mide la neuro-cognición de referencia, previa a la quimioterapia.

El deterioro cognitivo asociado a quimioterapia es un diagnóstico de exclusión, en el que se han descartado síndromes paraneoplásicos, metástasis en el Sistema Nervioso Central (SNC), toxicidad de la medicación (corticosteroides, antiepilépticos), la fatiga, los trastornos del sueño, el dolor y enfermedades neurológicas preexistentes (le Rhun *et al.*, 2018).

Custodio *et al.*, (2021)., evalúan pacientes con deterioro cognitivo vascular con la versión peruana de ACE, IFS y "Mini-Mental State Examination" (MMSE), siendo en ese estudio el IFS, el que presentó una mayor sensibilidad, especificidad y cocientes de probabilidad positivos y negativos que el ACE y el MMSE, con un menor tiempo de aplicación (Custodio *et al.*, 2021), a diferencia de nuestros hallazgos, en los que el reconocimiento facial de emociones parece guardar más relación con estructuras como la amígdala, que desempeña una importante función en las emociones y la conducta social, ya que su principal cometido es 'convertir' las representaciones perceptuales en cognición y conducta para dotar de valor emocional y social a dichos estímulos.

Los estudios en humanos con lesión en la amígdala muestran la implicación de ésta en el reconocimiento de expresiones faciales de emociones, especialmente del miedo, por lo que podemos afirmar que la amígdala desempeña una función crucial en el reconocimiento y la identificación de las emociones (Tirapu-ustárróz *et al.*, 2007b). Esto se sustenta en la estructura social del cerebro humano, postulada por Pedro Ortiz en su teoría sociobiológica informacional (Ortiz-Cabanillas, 2017) (Contreras-Pulache, Hans Espinoza-Lecca & Sevillano-Jimenez, 2018) y en el concepto de la teoría de la mente (ToM), que se encuentra en los trabajos pioneros de Premack y Woodruff y se refiere a la habilidad para comprender y predecir la conducta de otras personas, sus conocimientos, sus intenciones, sus emociones y sus creencias. En este sentido, diversas regiones cerebrales se han relacionado con la ToM y cómo no, la corteza prefrontal y, particularmente, la corteza prefrontal del hemisferio derecho (Cabral, 2015; Premack & Woodruff, 1978; Tirapu-ustárróz *et al.*, 2007b). Estudios previos permiten plantear algún efecto protector del contacto social contra la demencia y que un contacto social más frecuente, confiere una mayor reserva cognitiva (Marmot *et al.*, 1991; Sommerlad *et al.*, 2019).

El cerebro se puede entender como una maquinaria predictiva, diseñada para reducir la incertidumbre en el entorno (Tirapu-ustárróz *et al.*, 2007a). Las funciones cognitivas tienen múltiples dominios que incluyen la atención, el aprendizaje y la memoria, la función ejecutiva, la eficiencia psicomotora, la flexibilidad mental, la capacidad visoespacial y el lenguaje (Bender & Thelen, 2013; van Dyk *et al.*, 2018). Cay Anderson-Hanley *et al.*, (2003), observa en un meta análisis que las sobrevivientes de cáncer de mama experimentan descensos en varias áreas cognitivas, como la función ejecutiva, la memoria verbal, el lenguaje, la memoria a corto plazo y las habilidades espaciales. Los déficits de memoria y de atención parecen ser los problemas más frecuentemente reportados por las pacientes (Anderson-hanley *et al.*, 2003).

El deterioro cognitivo relacionado con la quimioterapia no es un fenómeno global, sino que es específico a determinados dominios cognitivos. Los diferentes estudios no se ponen de acuerdo, pero parece que la memoria, la velocidad de procesamiento,

la atención, la motricidad y las funciones ejecutivas, son los dominios cognitivos más deteriorados tras la quimioterapia (Bernstein *et al.*, 2017; Ng *et al.*, 2018; Pendergrass *et al.*, 2018; Rodríguez Martín *et al.*, 2020; Syarif *et al.*, 2019; van Dyk *et al.*, 2018; Vardy *et al.*, 2008). Pequeñas cantidades de fármacos quimioterapéuticos pueden atravesar la barrera hematoencefálica y entrar en el cerebro, provocando una sobreproducción de citoquinas proinflamatorias, como la interleucina 6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral- α (TNF- α), la supresión de citoquinas antiinflamatorias, como la IL-4 y la IL-10. Las citoquinas proinflamatorias provocadas por la quimioterapia de tejidos periféricos normales y tumorales, también pueden atravesar la barrera hematoencefálica, dañar las células neuronales del cerebro, producir daño en la sustancia blanca, alterar la integridad de la barrera hematoencefálica y los mecanismos de transporte, lo que a su vez facilita el ingreso de los agentes quimioterapéuticos al cerebro. Las citoquinas proinflamatorias tienen efectos tóxicos considerables en las neuronas, en particular en las del hipocampo y la corteza pre-frontal, que están asociadas a las funciones cognitivas. Varios estudios clínicos han revelado que una mayor concentración de IL-6 en sangre se asociaba a un peor rendimiento cognitivo; sin embargo, el nivel elevado de IL-4 protegería contra el deterioro cognitivo en pacientes con cáncer de mama. La disminución del rendimiento cognitivo en las pruebas neuropsicológicas, se ha asociado a la reducción del volumen de la materia gris, una menor conectividad y activación tras la quimioterapia. En los animales, la memoria basada en el hipocampo y las funciones ejecutivas, mediadas por los lóbulos frontales, demostraron ser especialmente susceptibles a los efectos de la quimioterapia (Allen *et al.*, 2018; Apple *et al.*, 2018; Lange *et al.*, 2019; le Rhun *et al.*, 2018; Matsos *et al.*, 2017; Rodríguez Martín *et al.*, 2020; Shi *et al.*, 2019).

Investigaciones recientes han establecido que otros tratamientos contra el cáncer, como las terapias hormonales y las terapias dirigidas, también pueden inducir déficits cognitivos. Factores como la edad y los polimorfismos genéticos de la apolipoproteína E, la catecol-O-metiltransferasa y el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), pueden predisponer a los individuos a un mayor riesgo de deterioro cognitivo. En nuestro estudio no se encontró asociación significativa entre el rendimiento cognitivo y la edad, por lo que en este caso el envejecimiento no fue un

factor confusor. En nuestras pacientes, la disminución del desempeño cognitivo a partir del tercer mes de tratamiento se ha asociado a la incorporación de un taxano, que es combinado con un régimen hormonal. A partir del sexto mes, empeoraron los dominios de atención-cálculo y lenguaje, que presentan un riesgo elevado, que se va en incremento y sobrepasa el noveno mes del tratamiento. En el caso de la habilidad visoespacial, el riesgo se eleva al sexto mes del tratamiento, pero presenta una disminución al noveno mes. Hay evidencia de que el estrógeno, modula el funcionamiento cognitivo y que varias regiones del cerebro, que median en la cognición y la memoria son muy ricas en receptores de estrógeno. Por lo tanto, es lógico que la terapia anti - estrogénica con tamoxifeno e inhibidores de aromatasa (hormonal), utilizada en el tratamiento del cáncer de mama, también desempeñe un papel en las alteraciones cognitivas que experimentan las mujeres con cáncer de mama durante el tratamiento (Breckenridge *et al.*, 2012; Lambert *et al.*, 2018). En nuestro estudio el tratamiento con quimioterapia altera la función cognitiva relacionada con funciones ejecutivas y de reconocimiento de emociones. Los ciclos de taxanos y hormonas comienzan a partir del segundo punto de corte (tercer mes). Cuando un taxano es combinado con un régimen hormonal, la disminución del desempeño cognitivo a partir del tercer mes de tratamiento empeora, sin embargo, no se sabe cuánto dura este efecto.

El cáncer y/u otros factores relacionados con el tratamiento contribuyen a las sutiles alteraciones de la memoria y la función ejecutiva en las supervivientes de cáncer de mama. En nuestro estudio, se encontró que hubo pacientes que mejoraron su rendimiento en las evaluaciones posteriores, durante la quimioterapia y se puede atribuir en parte este hecho a que se familiaricen con los test, pero aquellas que desde el principio tuvieron un rendimiento cognitivo deficiente solo empeoraron en el tiempo (Tabla 11). Las características del estudio, no nos permiten determinar con certeza si la disminución de rendimiento cognitivo, podría estar relacionado con un déficit cognitivo preexistente agravado por la quimioterapia, en algunas de las pacientes afectadas. Los aspectos de la biología del cáncer de mama que podrían influir en el funcionamiento cognitivo, así como los factores de riesgo compartidos para el desarrollo del cáncer y del deterioro cognitivo, mostraron en algunos estudios que un subgrupo de pacientes con cáncer de mama tuvo un rendimiento por debajo

de los niveles esperados previamente, al inicio del tratamiento adyuvante. Los resultados de los estudios longitudinales muestran que entre el 20% y 30% de los pacientes tenían un rendimiento cognitivo inferior al esperado antes del tratamiento (Wefel *et al.*, 2011). Catherine E. Jansen *et al.*, encontraron en un estudio de 71 mujeres con cáncer de mama, que 16 (23%) ya tenían deterioro cognitivo antes de comenzar la quimioterapia. Diez de estas mujeres (63%) tenían déficit de lenguaje, ocho (50%) en habilidades visuoespaciales, ocho (50%) en función motora, dos (13%) en memoria inmediata y una (6%) en atención (Jansen *et al.*, 2010).

Marina Falletti *et al.*, (2005), en un meta-análisis de seis estudios (uno prospectivo y cinco transversales) encuentran, que el estudio prospectivo paradójicamente concluyó que las funciones de atención, ejecutiva y memoria mejoraron de manera sustancial con la quimioterapia, siendo estos hallazgos inconsistentes con los estudios transversales. Este resultado lo atribuyen al mejor estado de ánimo de las mujeres después de haber iniciado el tratamiento (Falletti *et al.*, 2005). Una fortaleza de nuestro estudio, es que los criterios de selección de pacientes, al inicio del mismo, excluyeron a aquellas cuya puntuación en el Inventario de Depresión de Beck II, revelaron síntomas de depresión, lo que se presentó en el 25.6% de las pacientes (Casavilca-zambrano *et al.*, 2020).

En comparación con las mujeres sin antecedentes de cáncer, las supervivientes de cáncer de mama informan de más problemas de cognición, función sexual, fatiga y ansiedad, especialmente cuando su cáncer es avanzado y/o se trataba con quimioterapia (Carreira *et al.*, 2020). Este efecto comienza poco después del tratamiento y se observa hasta los 24 meses de seguimiento (Gregorowitsch *et al.*, 2019). Incluso se han propuesto polimorfismos genéticos relacionados con el riesgo de deterioro cognitivo en pacientes con cáncer de mama (Forero *et al.*, 2006; Ng *et al.*, 2016). La prevalencia de estos polimorfismos genéticos, podrían tener variaciones en la población peruana, relacionadas con la etnia, predominantemente mestiza, con alta ancestría indígena (Huerta *et al.*, 2007; Marca *et al.*, 2014; Marca-Ysabel *et al.*, 2021; Shieh *et al.*, 2020). El deterioro cognitivo relacionado con el cáncer se ha relacionado con los polimorfismos e4 del gen de la apolipoproteína E

(APOE). Los polimorfismos APOE E4 son también el mayor riesgo genético para la Enfermedad de Alzheimer (EA) de inicio tardío, mientras que los polimorfismos E2 protegen contra la EA. Al momento en nuestro conocimiento no han sido evaluados los efectos de los polimorfismos E2 en pacientes sometidos a quimioterapia por cáncer de mama y no se ha establecido su relación con el rendimiento cognitivo (van Dyk *et al.*, 2021).

Una evaluación correcta y un adecuado protocolo clínico de actuación para identificar el deterioro cognitivo en pacientes con cáncer de mama, será el punto de partida para comprender el proceso biológico que provoca el deterioro cognitivo y demostrar la importancia de explorar posibles marcadores moleculares relacionados con este proceso. La comprensión de los mecanismos subyacentes al de la quimioterapia sobre el rendimiento cognitivo, será la base para establecer estrategias preventivas y reducir los efectos adversos de la quimioterapia (Alhowail & Chigurupati, 2022).

CONCLUSIONES

El tratamiento con quimioterapia altera el rendimiento cognitivo en lo relacionado a funciones ejecutivas y de reconocimiento de emociones, lo que revela la afectación de procesos de cognición social. Las funciones ejecutivas fueron evaluadas a través del IFS, ACE y FER. El test FER detectó disminución de rendimiento cognitivo en 21% de las pacientes, mientras que en el test ACE mostró un 15% y el test IFS 12%.

El esquema de quimioterapia más frecuente fue el clorhidrato de doxorubicina (Adriamycin) y ciclofosfamida, seguidos de tratamiento con paclitaxel (Taxol) [Adriamycin - Ciclofosfamida (AC) + Paclitaxel], recibido por 71 pacientes (57,3%). Cuando un taxano es combinado con un régimen hormonal, la disminución del desempeño cognitivo empeora, sin embargo, no se sabe cuánto dura este efecto.

Además, las pacientes que contaban con escolaridad de secundaria o más, mostraron un mejor desempeño cognitivo en el reconocimiento facial, niveles de orientación, atención, concentración, memoria y lenguaje.

Los dominios atención-cálculo y lenguaje, ambos presentan un riesgo elevado a partir del sexto mes del tratamiento con quimioterapia. En el caso de la habilidad visoespacial, se detecta al sexto mes del tratamiento, pero presenta una disminución al noveno mes.

RECOMENDACIONES

Incorporar test cognitivos breves validados en nuestra población como IFS, ACE y FER, para la evaluación, detección y seguimiento de pacientes en tratamiento con quimioterapia por cáncer de mama, que desarrollan deterioro cognitivo.

Capacitar y establecer equipos de trabajo multidisciplinarios para la profilaxis y el manejo del deterioro cognitivo relacionado a quimioterapia, en los centros de atención oncológica y crear una red descentralizada, articulada con los centros de atención para la salud mental en la comunidad. Proponer estrategias de prevención y control por parte de los profesionales de la salud y procurar una mejor calidad de vida de las pacientes que reciben este tipo de tratamiento.

Promover la investigación sobre los efectos de la quimioterapia en la cognición, que amplíen nuestros conocimientos en los mecanismos de producción y biomarcadores, para definir la población de riesgo, determinando la incidencia de cambios cognitivos asociados a terapias específicas en las pacientes con cáncer de mama, lo que nos permitirá individualizar los tratamientos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- Aaldriks, A. A., Giltay, E. J., le Cessie, S., van der Geest, L. G. M., Portielje, J. E. A., Tanis, B. C., ... Maartense, E. (2013). Prognostic value of geriatric assessment in older patients with advanced breast cancer receiving chemotherapy. *The Breast*, 22(5), 753–760. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2013.01.011>
- Ahles, T. a, & 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., Li, Y., McDonald, B. C., Schwartz, G. N., Kaufman, P. A., Tsongalis, G. J., Moore, J. H., & 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., Root, J. C., & Ryan, E. L. (2012). Cancer- and cancer treatment-associated cognitive change: An update on the state of the science. *Journal of Clinical Oncology*, 30(30), 3675–3686. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.43.0116>
- Alhowail, A., & Chigurupati, S. (2022). Research advances on how metformin improves memory impairment in “chemobrain.” *Neural Regeneration Research*, 17(1), 15–19. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.314284>
- Allen, D. H., Myers, J. S., Jansen, C. E., Merriman, J. D., & von Ah, D. (2018). Assessment and Management of Cancer- and Cancer Treatment-Related Cognitive Impairment. *J Nurse Pract*, 14(4), 217–224. <https://doi.org/10.1016/j.nurpra.2017.11.026.Assessment>
- Anuj, S., Bhaniani, A., Wareham, N., Matthews, F. E., Luben, R., Hayat, S. A., Khaw, K.-T., Dalzell, N., Brayne, C., & Moore, S. (2015). Cognitive function in a general population of men and women: a cross sectional study in the European Investigation of Cancer–Norfolk cohort (EPIC-Norfolk). *BMC Geriatrics*, 14(1). <https://doi.org/10.1186/1471-2318-14-142>
- Apple, A. C., Schroeder, M. P., Ryals, A. J., Wagner, L. I., Cella, D., Shih, P. A., Reilly, J., Penedo, F. J., Voss, J. L., & Wang, L. (2018). Hippocampal functional

connectivity is related to self-reported cognitive concerns in breast cancer patients undergoing adjuvant therapy. *NeuroImage: Clinical*, 20(June), 110–118. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2018.07.010>

Argyriou, A. A., Assimakopoulos, K., Iconomou, G., Giannakopoulou, F., & Kalofonos, H. P. (2011). Either called “chemobrain” or “chemofog,” the long-term chemotherapy-induced

Beaver, K., Williamson, S., & Briggs, J. (2016). Exploring patient experiences of neo-adjuvant chemotherapy for breast cancer. *European Journal of Oncology Nursing*, 20, 77–86. <https://doi.org/10.1016/j.ejon.2015.06.001>

Belmonte, C. (2015). Lección Magistral Andrés Laguna: La exploración del cerebro y la neurobiología española. *Aupados a hombros de gigantes. Educación Médica*, 16(2), 141–148. <https://doi.org/10.1016/j.edumed.2015.09.009>

Bender, C. M., & Thelen, B. D. (2013). Cancer and cognitive changes: The complexity of the problem. *Seminars in Oncology Nursing*, 29(4). <https://doi.org/10.1016/j.soncn.2013.08.003>

Bernstein, L. J., McCreath, G. A., Komeylian, Z., & Rich, J. B. (2017). Cognitive impairment in breast cancer survivors treated with chemotherapy depends on control group type and 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>

Beaudreau, S. A., Petkus, A. J., Hantke, N. C., & Gould, C. E. (2021). Anxiety and Cognitive Functioning. *Anxiety in Older People*, 14, 117–138. <https://doi.org/10.1017/9781139087469.008>

cognitive domains assessed: A multilevel meta-analysis. In *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* (Vol. 83). <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.10.028>

Bonilla Santos, J., Rodríguez Orjuela, R., Trujillo Sánchez, P. A., González Rojas, A. del P., & Gonzalez Hernandez, A. (2016). Desempeño cognitivo en pacientes con cáncer de mama tratadas con quimioterapia. *Gaceta Mexicana de Oncología*, (xx). <https://doi.org/10.1016/j.gamo.2016.07.004>

Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R. L., Torre, L. A., & Jemal, A. (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and

mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 68(6), 394–424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>

Breckenridge, L. M., Bruns, G. L., Todd, B. L., & Feuerstein, M. (2012). Cognitive limitations associated with tamoxifen and aromatase inhibitors in employed breast cancer survivors. *Psycho-Oncology*, 21(1), 43–53. <https://doi.org/10.1002/pon.1860>

Cabrales, A. (2015). Neuropsicología y la localización de las funciones cerebrales superiores en estudios de resonancia magnética funcional con tareas. *Acta Neurológica Colombiana*, 31(1), 92–100. <https://doi.org/10.22379/2422402214>

Carreira, H., Williams, R., Dempsey, H., Stanway, S., Smeeth, L., & Bhaskaran, K. (2020). Quality of life and mental health in breast cancer survivors compared with non-cancer controls: a study of patient-reported outcomes in the United Kingdom. *Journal of Cancer Survivorship*. <https://doi.org/10.1007/s11764-020-00950-3>

Casavilca-Zambrano, Sandro A, Custodio, Nilton, Cancino-Maldonado, Karina, Liendo-Picoaga, Ruddy J, & Vidaurre-Rojas, Tatiana. (2017). Deterioro cognitivo por quimioterapia adyuvante en pacientes con cáncer de mama: Una problemática por definir en el Perú. *Revista de Neuro-Psiquiatría*, 80(4), 239-246. <https://dx.doi.org/https://doi.org/10.20453/rnp.v80i4.3237>

Casavilca-Zambrano, S., Cancino-Maldonado, K., Jaramillo-Valverde, L., & Guio, H. (2019). Epigenética: la relación del medio ambiente con el genoma y su influencia en la salud mental. *Revista de Neuro-Psiquiatría*, 82(4), 266–273. <https://doi.org/10.20453/rnp.v82i4.3648>

Casavilca-zambrano, S., Custodio, N., Liendo-picoaga, R., Cancino-maldonado, K., Esenarro, L., Montesinos, R., Bertani, S., Fejerman, L., Guerchet, M., & Vidaurre, T. (2020). Depression in women with a diagnosis of breast cancer. Prevalence of symptoms of depression in Peruvian women with early breast cancer and related sociodemographic factors. *Seminars in Oncology*, 47(5), 293–301. <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2020.08.003>

Cerulla, N., Arcusa, À., Navarro, J. B., Garolera, M., Enero, C., Chico, G., & Fernández-Morales, L. (2017). Role of taxanes in chemotherapy-related cognitive impairment: A prospective longitudinal study. *Breast Cancer Research and Treatment*, 164(1). <https://doi.org/10.1007/s10549-017-4240-6>

Chen, J. (2014). Face recognition as a predictor of social cognitive ability : Effects of emotion and race on face processing. *Asian Journal of Social Psychology*, 17, 61–69. <https://doi.org/10.1111/ajsp.12041>

Contreras-Pulache, Hans Espinoza-Lecca, E., & Sevillano-Jimenez, J. (2018). NOTES ON THE HISTORICAL EVOLUTION OF THE WORK OF PEDRO ORTIZ CABANILLAS AND HIS SOCIOBIOLOGICAL INFORMATIONAL. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Publica*, 35(4), 699–706. <https://doi.org/10.17843/rpmesp.2018.354.3892.699>

Custodio, N., Duque, L., Montesinos, R., & Alva-diaz, C. (2020). Systematic Review of the Diagnostic Validity of Brief Cognitive Screenings for Early Dementia Detection in Spanish-Speaking Adults in Latin America. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 12(September), 1–13. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2020.00270>

Custodio, N., Herrera-Pérez, E., Lira, D., Montesinos, R., Alva-Diaz, C., Cortijo, P., Cuenca-Alfaro, J., & Valeriano-Lorenzo, E. (2016). Utilidad de la batería ejecutiva y cognición social de INECO en la evaluación de funciones ejecutivas de una serie de pacientes peruanos con demencia fronto-temporal, variante conductual. *Revista de Neuro-Psiquiatria*, 78(4), 211. <https://doi.org/10.20453/rnp.2015.2650>

Custodio, N., Herrera-Perez, E., Lira, D., Roca, M., Manes, F., Báez, S., & Torralva, T. (2016). Evaluation of the INECO Frontal Screening and the Frontal Assessment Battery in Peruvian patients with Alzheimer's disease and behavioral variant Frontotemporal dementia. *ENeurologicalSci*, 5, 25–29. <https://doi.org/10.1016/j.ensci.2016.11.001>

Custodio, N., Wheelock, A., Thumala, D., & Slachevsky, A. (2017). Dementia in Latin America: Epidemiological Evidence and Implications for Public Policy. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 9(July), 1–11. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2017.00221>

Falleti, M. G., Sanfilippo, A., Maruff, P., Weih, L., & 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>

Falleti, M. G., Sanfilippo, A., Maruff, P., Weih, L., & 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>

Fontes, F., Pereira, S., Castro-Lopes, J. M., & Lunet, N. (2016). A prospective study on the neurological complications of breast cancer and its treatment: Updated analysis three years after cancer diagnosis. *The Breast*, 29, 31–38. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2016.06.013>

Forero, D. A., Benítez, B., Arboleda, G., Yunis, J. J., Pardo, R., & Arboleda, H. (2006). Analysis of functional polymorphisms in three synaptic plasticity-related genes (BDNF, COMT AND UCHL1) in Alzheimer's disease in Colombia. *Neuroscience Research*, 55(3), 334–341. <https://doi.org/10.1016/j.neures.2006.04.006>

Gnant, M., Thomssen, C., & Harbeck, N. (2015). St. Gallen/Vienna 2015: A brief summary of the consensus discussion. *Breast Care*, 10(2), 124–130. <https://doi.org/10.1159/000430488>

Gregorowitsch, M. L., Ghedri, A., Young-Afat, D. A., Bijlsma, R., Baas, I. O., van Schaik-van de Mheen, C., Agterof, M. J., Göker, E., ten Bokkel Huinink, D., van den Bongard, H. J. G. D., & Verkooijen, H. M. (2019). The effect of chemotherapy on subjective cognitive function in younger early-stage breast cancer survivors treated with chemotherapy compared to older patients. *Breast Cancer Research and Treatment*, 175(2), 429–441. <https://doi.org/10.1007/s10549-019-05149-4>

Hayat, S. A., Luben, R., Dalzell, N., Moore, S., Hogervorst, E., Matthews, F. E., Wareham, N., Brayne, C., & Khaw, K. T. (2018). Understanding the relationship between cognition and death: a within cohort examination of cognitive measures and mortality. *European Journal of Epidemiology*, 33(11), 1049–1062. <https://doi.org/10.1007/s10654-018-0439-z>

Hermelink, K. (2015). Chemotherapy and cognitive function in breast cancer patients: The so-called chemo brain. *Journal of the National Cancer Institute - Monographs*, 2015(51), 67–69. <https://doi.org/10.1093/jncimonographs/lgv009>

Hortobagyi, G. N., Connolly, J. L., Orsi, C. J. D., Edge, S. B., Mittendorf, E. A., Rugo, H. S., Solin, L. J., Weaver, D. L., Winchester, D. J., & Giuliano, A. (2018). Breast Cancer Staging System. In *AJCC Cancer Staging Manual, Eighth Edition*.

Huerta, D., Acosta, O., Polo, S., Martinez, R., Oré, R., & Miranda, C. (2007). Polimorfismo Val108/158Met en el gen dopaminérgico *catecolo- metil transferasa* (COMT) en una población mixta peruana y su importancia para los estudios neuropsiquiátricos. *Anales de La Facultad de Medicina*, 68(4), 321–327. <https://doi.org/10.15381/anales.v68i4.1196>

Instituto nacional de enfermedades neoplásicas. (2017). *Indicadores Anuales De Gestión Inen-2017*.

Jansen, C. E., Cooper, B. A., Dodd, M. J., & Miaskowski, C. A. (2010). 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., Cooper, B. A., Dodd, M. J., & Miaskowski, C. A. (2011). A prospective longitudinal study of chemotherapy-induced cognitive changes in breast cancer patients. *Supportive Care in Cancer : Official Journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*, 19(10), 1647–1656. <https://doi.org/10.1007/s00520-010-0997-4>

Kaiser, J., Dietrich, J., Amiri, M., RüscheI, I., Akbaba, H., Hantke, N., Fließbach, K., Senf, B., Solbach, C., & Bledowski, C. (2019). Cognitive Performance and Psychological Distress in Breast Cancer Patients at Disease Onset. *Frontiers in Psychology*, 10(November), 1–9. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2019.02584>

Kim, H. J., Barsevick, A. M., Chan, A., & Chae, J. woo. (2018). Chemotherapy-associated cognitive impairments in Korean cancer patients: Risk factors and functional outcome. *Psycho-Oncology*, 27(8). <https://doi.org/10.1002/pon.4759>

Lambert, M., Ouimet, L. A., Wan, C., Stewart, A., Collins, B., Vitoroulis, I., & 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., Joly, F., Vardy, J., Ahles, T., Dubois, M., Tron, L., Winocur, G., de Ruiter, M. B., & Castel, H. (2019). Cancer-related cognitive impairment: An update on state of the art, detection, and management strategies in cancer survivors. *Annals of Oncology*, 30(12), 1925–1940. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz410>

Le Rhun, E., Taillibert, S., & Chamberlain, M. C. (2018). Neurological Complications of Breast Cancer and Its Treatment. In *Cancer Neurology in Clinical Practice* (Vol. 23, pp. 435–467). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-319-57901-6_23

Lira, D., Montesinos, R., & Gleichgerrcht, E. (2012). Utilidad del Addenbrooke $\hat{\square}^{\text{TM}}$ s Cognitive Examination versión en español en pacientes peruanos con enfermedad de Alzheimer y demencia frontotemporal. *Rev. Arg. de Psiquiat.*, XXIII, 165–172.

Lough, S., Kipps, C. M., Treise, C., Watson, P., Blair, J. R., & Hodges, J. R. (2006). Social reasoning, emotion and empathy in frontotemporal dementia. *Neuropsychologia*, 44(6), 950–958. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2005.08.009>

Lyon, D. E., Cohen, R., Chen, H., Kelly, D. L., Starkweather, A., Ahn, H. C., & 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). <https://doi.org/10.1007/s00432-016-2163-y>

Marca, V., Acosta, O., Cornejo-Olivas, M., Ortega, O., Huerta, D., & Mazzetti, P. (2014). Polimorfismo genético de la apolipoproteína E en una población peruana. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*, 28(4), 589–594. <https://doi.org/10.17843/rpmesp.2011.284.420>

Marca-Ysabel, M. V., Rajabli, F., Cornejo-Olivas, M., Whitehead, P. G., Hofmann, N. K., Illanes Manrique, M. Z., Veliz Otani, D. M., Milla Neyra, A. K., Castro Suarez, S., Meza Vega, M., Adams, L. D., Mena, P. R., Rosario, I., Cuccaro, M. L., Vance, J. M., Beecham, G. W., Custodio, N., Montesinos, R., Mazzetti Soler, P. E., & Pericak-Vance, M. A. (2021). Dissecting the role of Amerindian genetic ancestry and the ApoE ϵ 4 allele on Alzheimer disease in an admixed Peruvian population. *Neurobiology of Aging*. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2020.10.003>

Marmot, M. G., Smith, G. D., Stansfeld, S., Patel, C., North, F., Head, J., White, I., Brunner, E., & Feeney, A. (1991). Health inequalities among British civil servants : the Whitehall II study. *The Lancet*, 337(June 8), 1387–1393.

Matsos, A., Loomes, M., Zhou, I., Macmillan, E., Sabel, I., Rotziokos, E., Beckwith, W., & Johnston, I. N. (2017). Chemotherapy-induced cognitive impairments: White matter pathologies. In *Cancer Treatment Reviews* (Vol. 61). <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2017.09.010>

Maureira, F. (2010). La neurociencia cognitiva ¿una ciencia base para La psicoLogía? *Psiquiatría Universitaria*, 449–453.

Mumenthaler, C., Sander, D., & Manstead, A. S. R. (2020). Emotion recognition in simulated social interactions. *IEEE Transactions on Affective Computing*, 11(2), 308–312. <https://doi.org/10.1109/TAFFC.2018.2799593>

Ng, T., Dorajoo, S. R., Cheung, Y. T., Lam, Y. C., Yeo, H. L., Shwe, M., Gan, Y. X., Foo, K. M., Loh, W. J. K., Koo, S. L., Jain, A., Lee, G. E., Dent, R., Yap, Y. S., Ng, R., & Chan, A. (2018). Distinct and heterogeneous trajectories of self-perceived cognitive impairment among Asian breast cancer survivors. *Psycho-Oncology*, 27(4). <https://doi.org/10.1002/pon.4635>

Ng, T., Teo, S. M., Yeo, H. L., Shwe, M., Gan, Y. X., Cheung, Y. T., Foo, K. M., Cham, M. T., Lee, J. A., Tan, Y. P., Fan, G., Yong, W. S., Preetha, M., Loh, W. J. K., Koo, S. L., Jain, A., Lee, G. E., Wong, M., Dent, R., ... Chan, A. (2016). Brain-derived neurotrophic factor genetic polymorphism (rs6265) is protective against chemotherapy-associated cognitive impairment in patients with early-stage breast cancer. *Neuro-Oncology*, 18(2), 244–251. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nov162>

Ortiz-Cabanillas, Pedro (2017) *Psicobiología Social*. Universidad de Ciencias y Humanidades, Fondo Editorial.

Pendergrass, J. C., Targum, S. D., & Harrison, J. E. (2018). Cognitive impairment associated with cancer: A brief review. *Innovations in Clinical Neuroscience*, 15(1–2), 36–44.

Premack, D., & Woodruff, G. (1978). Does the chimpanzee theory of mind? *The Behavioral and Brain Sciences*, 4(1978), 515–526.

Rahman, S., Sahakian, B. J., Hodges, J. R., Rogers, R. D., & Robbins, T. W. (1999). Specific cognitive deficits in mild frontal variant frontotemporal dementia. *Brain*, 122(8), 1469–1493. <https://doi.org/10.1093/brain/122.8.1469>

Rodríguez Martín, B., Fernández Rodríguez, E. J., Rihuete Galve, M. I., & Cruz Hernández, J. J. (2020). Study of chemotherapy-induced cognitive impairment in women with breast cancer. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(23), 1–13. <https://doi.org/10.3390/ijerph17238896>

Sanjurjo, N. S., Saraniti, A. B., Gleichgerrcht, E., Roca, M., Manes, F., & Torralva, T. (2018). Applied Neuropsychology : Adult The IFS (INECO Frontal Screening) and level of education : Normative data. *Applied Neuropsychology: Adult*, 0(0), 1–9. <https://doi.org/10.1080/23279095.2018.1427096>

Schilder, C. M. T., Seynaeve, C., Linn, S. C., Boogerd, W., Beex, L. V. A. M., Gundy, C. M., Nortier, J. W. R., van de Velde, C. J. H., van Dam, F. S. A. M., & Schagen, S. B. (2010). Cognitive functioning of postmenopausal breast cancer patients before adjuvant systemic therapy, and its association with medical and psychological factors. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 76(2), 133–141. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2009.11.001>

Shi, D. D., Huang, Y. H., Lai, C. S. W., Dong, C. M., Ho, L. C., Wu, E. X., Li, Q., Wang, X. M., Chung, S. K., Sham, P. C., & Zhang, Z. J. (2019). Chemotherapy-Induced Cognitive Impairment Is Associated with Cytokine Dysregulation and Disruptions in Neuroplasticity. *Molecular Neurobiology*, 56(3), 2234–2243. <https://doi.org/10.1007/s12035-018-1224-4>

Shieh, Y., Fejerman, L., Lott, P. C., Marker, K., Sawyer, S. D., Hu, D., Huntsman, S., Torres, J., Echeverry, M., Bohórquez, M. E., Martínez-Chéquer, J. C., Polanco-Echeverry, G., Estrada-Flórez, A. P., Haiman, C. A., John, E. M., Kushi, L. H., Torres-Mejía, G., Vidaurre, T., Weitzel, J. N., ... Neuhausen, S. L. (2020). A Polygenic Risk Score for Breast Cancer in US Latinas and Latin American Women. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 112, 1–9. <https://doi.org/10.1093/jnci/djz174>

Shilling, V., Jenkins, V., Morris, R., Deutsch, G., & 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>

Sommerlad, A., Sabia, S., Singh-Manoux, A., Lewis, G., & Livingston, G. (2019). Association of social contact with dementia and cognition: 28-year follow-up of the

Whitehall II cohort study. *PLoS Medicine*, 16(8), 1–18.
<https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002862>

Syarif, H., Waluyo, A., Afyanti, Y., & Mansyur, M. (2019). Executive function in breast cancer survivors and the influencing factors. *Enfermeria Clinica*, 29(Insc 2018), 280–285. <https://doi.org/10.1016/j.enfcli.2019.04.034>

Tchen, N., Juffs, H. G., Downie, F. P., Yi, Q.-L., Hu, H., Chemerynsky, I., ... Tannock, I. F. (2003). Cognitive Function, Fatigue, and Menopausal Symptoms in Women Receiving Adjuvant Chemotherapy for Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 21(22), 4175–4183. <https://doi.org/10.1200/JCO.2003.01.119>

Tirapu-ustárróz, J., Pérez-sayes, G., Erekatxo-bilbao, M., & Pelegrín-valero, C. (2007a). ¿Qué es la teoría de la mente? *Revista de Neurologia*, 44(8), 479–489.

Tirapu-ustárróz, J., Pérez-sayes, G., Erekatxo-bilbao, M., & Pelegrín-valero, C. (2007b). ¿Qué es la teoría de la mente? *Rev Neurol*, 44(8), 479–489.

Torralva, T., Kipps, C. M., Hodges, J. R., Clark, L., Bekinschtein, T., Roca, M., Calcagno, M. L., & Manes, F. (2007). The relationship between affective decision-making and theory of mind in the frontal variant of fronto-temporal dementia. *Neuropsychologia*, 45(2), 342–349.
<https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2006.05.031>

Torralva, T., Roca, M., Gleichgerricht, E., López, P., & Manes, F. (2009). INECO Frontal Screening (IFS): A brief, sensitive, and specific tool to assess executive functions in dementia. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 15(5), 777–786. <https://doi.org/10.1017/S1355617709990415>

Van Dyk, K., Bower, J. E., Crespi, C. M., Petersen, L., & Ganz, P. A. (2018). Cognitive function following breast cancer treatment and associations with concurrent symptoms. *Npj Breast Cancer*, 4(1), 2–5. <https://doi.org/10.1038/s41523-018-0076-4>

van Dyk, K., Zhou, X., Small, B. J., Ahn, J., Zhai, W., Ahles, T., Graham, D., Jacobsen, P. B., Jim, H., McDonald, B. C., Nudelman Holohan, K., Patel, S. K., Rebeck, G. W., Root, J. C., Saykin, A. J., Cohen, H. J., Mandelblatt, J. S., & Carroll, J. E. (2021). Protective Effects of APOE ε2 Genotype on Cognition in Older Breast

Cancer Survivors: The Thinking and Living With Cancer Study. *JNCI Cancer Spectrum*, 5(2), 1–12. <https://doi.org/10.1093/jncics/pkab013>

Vardy, J., Wefel, J. S., Ahles, T., Tannock, I. F., & Schagen, S. B. (2008). 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>

Wang, X. M., Walitt, B., Saligan, L., Tiwari, A. F. Y., Cheung, C. W., & Zhang, Z. J. (2015). Chemobrain: A critical review and causal hypothesis of link between cytokines and epigenetic reprogramming associated with chemotherapy. *Cytokine*, 72(1), 86–96. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2014.12.006>

Wefel, J. S., Vardy, J., Ahles, T., & Schagen, S. B. (2011). International Cognition and Cancer Task Force recommendations to harmonise studies of cognitive function in patients with cancer. *The Lancet Oncology*, 12(7), 703–708. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(10\)70294-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(10)70294-1)

ANEXOS

ANEXO 1: APROBACIÓN DE CONSENTIMIENTO INFORMADO



PERÚ

Ministerio
de Salud

Instituto Nacional de
Enfermedades Neoplásicas



“AÑO DEL BUEN SERVICIO AL CIUDADANO”

Surquillo, 18 de Agosto del 2017

CARTA N° 293 – 2017 –CIE/INEN

M.C
CASAVILCA ZAMBRANO SANDRO.

Investigador Principal

Presente.-

REFERENCIA: CONSENTIMIENTO INFORMADO–BANCO DE TEJIDOS
TUMORALES DEL INSTITUTO NACIONAL DE
ENFERMEDADES NEOPLASICAS

ASUNTO: TOMA DE CONOCIMIENTO – APROBACION DE
CONSENTIMIENTO INFORMADO

Tengo a bien dirigirme a usted para informarle que el Comité Institucional de Ética en Investigación del INEN, **APRUEBA Y da el V°B°** de la siguiente documentación remitida del protocolo en referencia:

Atentamente,

DR. ARISTIDES JOVERO
Presidente Fe
Comité Institucional de Ética en Investigación
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

c.c.: Archivo
D. G.

ANEXO 2: CONSENTIMIENTO INFORMADO (1/2)

Page 1 of 2

Fecha de la Versión: 23 Noviembre 2017

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Nombre del Estudio: "Rumbo a la terapia individualizada en pacientes con cáncer de mama con riesgo de deterioro cognitivo asociado a quimioterapia"

Se le invita a formar parte de un estudio de investigación. El presente formato de consentimiento contiene información que le ayudará a decidir si desea participar o no. Tómese su tiempo, lea cuidadosamente este formato y formule al médico o personal del estudio cualquier pregunta que pueda tener.

Acerca de Este Estudio

El propósito de este estudio es:

- Evaluar la evolución de la respuesta cognitiva mediante test validados durante el proceso de quimioterapia en mujeres con cáncer de mama por un periodo de un año.

¿Qué sucederá durante las visitas del estudio?

Cuando acuda a sus visitas del estudio, el médico o el personal del estudio pueden realizar uno o varios de los siguientes procedimientos:

Se realizará diversos test en distintas etapas del estudio, estas serán realizadas por personal calificado, y comprenden:

Dos pruebas previamente validadas en la ciudad de Lima: Addenbrooke's Cognitive Examination (ACE) e INECO frontal screening (IFS) (Instituto Peruano de Neurociencias).

Todas estas pruebas serán realizadas en un orden correlativo, a criterio del investigador, esto quiere decir que no necesariamente se realizarán todas.

El médico del estudio le informará verbalmente los resultados de las pruebas en cada una de las visitas de estudio. Asimismo, podrá usted recibir una copia de los mismos si lo solicita.

Información Adicional que Necesita Saber

¿Qué beneficio podría esperar por participar en el estudio?

El presente estudio permitirá conocer exactamente las características de su enfermedad, su evolución con respecto al tiempo, además de un chequeo riguroso a nuestro cargo. La información obtenida del estudio puede ayudar a otras personas en el futuro,

¿De qué manera se protegerá mi privacidad?

Si usted decide participar en este estudio, el médico y el equipo de investigación del estudio utilizarán la información sobre su salud para conducir el presente estudio. Esta información puede incluir su nombre, dirección, número de teléfono, historia médica e información recopilada de sus visitas del estudio.

Los datos personales serán disociados de las muestras mediante un sistema de codificación propio, manteniendo la confidencialidad de su identidad.

ANEXO 2: CONSENTIMIENTO INFORMADO (2/2)

Page 2 of 2

Fecha de la Versión: 23 Noviembre 2017

Usted puede retirar su permiso para que se use y comparta la información sobre su salud en cualquier momento, solicitándolo por escrito al médico del estudio. En caso que procediera de esta manera, usted no podrá permanecer en este estudio. Después de esa fecha, no se recopilará nueva información sobre su salud que lo identifique. Sin embargo, la información sobre su salud que se recopiló anteriormente podrá seguir siendo utilizada y proporcionada a terceros, tal como se describe en el presente formato.

Cuando el estudio termine, usted puede escribir al médico del estudio para solicitarle el acceso a la información sobre su salud que se recopiló durante el estudio.

¿Se me pagará?

Usted no recibirá ningún pago por su participación en este estudio.

¿A quién llamo si tengo preguntas acerca de...?

- El estudio: Dr. Sandro Casavilca, Teléfono: 996499092

- Mis derechos como participante en el estudio:

Al firmar al final del documento, acepto que:

- He leído este formato de consentimiento.
- He tenido la oportunidad de hacer preguntas y éstas han sido contestadas.
- Entiendo que mi participación en este estudio es voluntaria.
- Doy permiso para que se use y comparta la información referente a mi salud, tal como se describe en este formato.
- Puedo elegir no participar en el estudio o abandonarlo en cualquier momento, comunicándoselo al médico del estudio. No se me sancionará ni perderé ningún beneficio que, de otra manera, me corresponda.
- Es probable que tenga que abandonar el estudio sin mi consentimiento en caso de requerir otro tratamiento, si no sigo el plan del estudio, si sufro alguna lesión relacionada con el estudio o por cualquier otra razón.
- Si abandono el estudio por cualquier motivo, el médico del estudio puede solicitar que me realice algunas pruebas de final del estudio.

Recibiré una copia firmada de este formato de consentimiento.

Nombre del Voluntario en Letra Imprinta

Nombre en Letra Imprinta de la Persona
que Realiza la Revisión del Consentimiento

Firma

Firma

Fecha (DDMM/AAAA)

Fecha (DDMM/AAAA)

ANEXO 3: DETALLE SOBRE MOTIVO DE RECHAZO

Tabla 13: Cantidad de pacientes citadas y filtradas por módulo

MODULO	LUNES	MARTES	MIÉRCOLES	JUEVES	VIERNES
Medicina	360	360	360	360	360
Mamas y tejidos blandos	130		130		130
Curaciones mamas y hospitalización	35		35		35
TOTAL	525	360	525	360	525

* También se evaluaron a las pacientes que llegaban por prevención (cantidad variable).

Tabla 14: Detalle de cada motivo de rechazo

MOTIVO	DETALLE O EXPLICACION
Paciente migró a ESSALUD	Inicialmente tenían SIS o aseguraron que estaba en trámite y finalmente tenían ESSALUD
Diagnóstico negativo en la revisión para carcinoma infiltrante de la mama	La revisión del material diagnóstico no fue positiva para carcinoma infiltrante de la mama
Retiro voluntario	La paciente no deseó continuar con el estudio
TSH elevado	Retirada por superar los niveles de TSH. Se le refiere a endocrinología
No contar con muestras de sangre para laboratorio	Se retiran del estudio por no contar con muestras para laboratorio.
Pacientes con comorbilidades (VIH y tuberculosis)	Le detectaron seropositividad para VIH y/o tuberculosis en la evaluación clínica.

Tabla 15: Lista de pacientes rechazadas

CODIGO	MOTIVO
COG-006-MBE	Migró a ESSalud
COG-007-ALV	Migró a ESSalud
COG-008-RMP	Comorbilidades, positivo para VIH Y TUBERCULOSIS
COG-009-EAG	No diagnóstico de carcinoma de mama invasor en la revisión
COG-017-LMV	Migró a ESSalud
COG-025-FRC	Retiro voluntario
COG-030-ATG	Retiro voluntario
COG-032-RPC	No diagnóstico de carcinoma de mama invasor en la revisión
COG-035-LRP	Migró a ESSalud
COG-081-ICS	No diagnóstico de carcinoma de mama invasor en la revisión
COG-086-LIF	TSH ELEVADO
COG-119-PGI	No cuenta con muestra para laboratorio
COG-120-MRM	No cuenta con muestra para laboratorio
COD-132-LAH	DIAGNOSTICO
COG-067-ZZR	Retiro voluntario
COG_061_DQE	La paciente falleció

ANEXO 4: REGISTRO DE FECHA DE APLICACIÓN DE TEST

FECHA	CAPTADAS	TEST 1	TEST 2	TEST 3	TEST 4
02 / 2019	10	6	1	1	0
03 / 2019	14	13	1	2	0
04 / 2019	22	18	1	0	0
05 / 2019	27	25	2	1	0
06 / 2019	19	17	3	1	0
07 / 2019	18	18	7	1	0
08 / 2019	11	9	38	0	0
09 / 2019	10	10	3	0	0
10 / 2019	8	7	9	6	0
11 / 2019	7	7	10	9	0
12 / 2019	3	3	0	13	0
01 / 2020	8	8	14	16	7
02 / 2020	0	0	7	12	3
03 / 2020	0	0	1	2	9
04 / 2020	0	0	0	0	6
05 / 2020	0	0	4	0	1
06 / 2020	0	0	1	4	3
07 / 2020	0	0	9	7	5
08 / 2020	0	0	4	2	1
TOTAL	157	141	115	77	35

ANEXO 5: TEST IFS (1/6)

PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN - INEN DETERIORO COGNITIVO ASOCIADO A QUIMIOTERAPIA EN CA DE MAMA BANCO DE TEJIDOS TUMORALES		ID: <input type="text"/>	IFS
SERIES MOTORAS /3			
"Mire atentamente lo que estoy haciendo" PUÑO - CANTO - PALMA "Ahora haga lo mismo con su mano derecha, primero conmigo y después solo"	P C P - P C P P C P - P C P P C P - P C P	6 series solo = 3 Al menos 3 solo = 2 Falla 1, con modelo 3 = 1 No logra, con modelo = 0	
INSTRUCCIONES CONFLICTIVAS /3			
"Golpee dos veces cuando yo golpee una vez". Para asegurarse que el paciente comprendió bien la consigna, realice una serie de 3 pruebas: 1-1-1. "Golpee una vez cuando yo golpee dos veces". Para asegurarse que el paciente comprendió bien la consigna, realice una serie de 3 pruebas: 2-2-2.	1-1-2-1-2-2-2-1-1-2	Sin error = 3 Uno o dos errores = 2 Más de dos errores = 1 El paciente golpea como el examinador al menos 4 veces consecutivas = 0	
CONTROL INHIBITORIO MOTOR /3			
"Golpee una vez cuando yo golpee una vez". Para asegurarse que el paciente comprendió bien la consigna, realice una serie de 3 pruebas: 1-1-1. "No golpee cuando yo golpee dos veces". Para asegurarse que el paciente comprendió bien la consigna, realice una serie de 3 pruebas: 2-2-2.	1-1-2-1-2-2-2-1-1-2	Sin error = 3 Uno o dos errores = 2 Más de dos errores = 1 El paciente golpea como el examinador al menos 4 veces consecutivas = 0	
REPETICIÓN DE DÍGITOS ATRÁS /6			
Lea los dígitos, pausadamente, con adecuado volumen y articulación. "Repita los números en orden inverso, comenzando por el último número. La serie es considerada correcta, cuando el paciente genera los dos	1. 5 1 2. 4 9 3 3. 3 8 1 4 4. 1 7 9 5 5. 6 2 9 7 2 6. 8 3 1 9 6 4	Última serie alcanzada correctamente	
MESES ATRÁS /2			
"Diga los meses del año de atrás para adelante, empezando por el último mes Errores: orden equivocado, omisiones, tarea inconclusa.	Dic Nov Oct Set Ago Jul Jun May Abr Mar Feb Ene	Cero errores = 2 Un error = 1 Más de 2 errores = 0	
MEMORIA DE TRABAJO VISUAL /4			
"Señale los cuadros en el orden indicado, el paciente deberá copiar esta secuencia de movimientos en orden inverso Hágalo despacio; el paciente decide qué mano prefiere utilizar	a. 1-2 b. 2-4-3 c. 3-4-2-1 d. 1-4-2-3-4	Última serie alcanzada correctamente:	
PROVERBIOS /3			
"¿Qué quiere decir?... Perro que lada no muerde 1 Una golondrina no hace el verano 2 A mal tiempo, buena cara 3 En casa de herrero, cuchillo de palo	Consideración/Palabejemplos: Los que hablan mucho, suelen hacer poco Por solo un hecho, no podemos generalizar o hacerlo una norma. Tomar una actitud positiva frente a las adversidades o problemas Carecer de algo cuando por tu profesión u oficio, no debiera faltarle.	Cero errores = 3 Un error = 2 Dos errores = 1 Más de 2 errores = 0	
CONTROL INHIBITORIO VERBAL (Having Test) /6			
INICIACIÓN: "Escuche atentamente éstas frases, y tan pronto como yo las esté leyendo, usted dirá, lo más rápido posible, una palabra que complete la sentencia".	"Me calzo los zapatos, y ato mis....." "Estaban peleando como perro y"		
INHIBICIÓN: "Ahora, yo quiero que escuche la sentencia y me diga una palabra que no tenga sentido alguno en el contexto de la sentencia, y que no tenga relación con la palabra que sí completa la sentencia".	Ejemplo: Daniel golpea el clavo con un" (lluvia)		
Jhon compró caramelos en el	Con relación: banco, café, ferretería, joyería, otros Exacta: kiosko, mercado, supermercado, mall, otros.	Palabra exacta = 0 Con relación semántica = 1 No relacionada = 2	
Ojo por ojo, diente por	Con relación: cara, corazón, cepillo, dentista, otros Exacta: diente, muela, otros.	Palabra exacta = 0 Con relación semántica = 1 No relacionada = 2	
Lavé mi ropa con agua y	Con relación: aceite, gaseosa, lavatorio, otros Exacta: jabón, detergente, champú, lejía, otros	Palabra exacta = 0 Con relación semántica = 1 No relacionada = 2	
PUNTAJE TOTAL			/ 30

APLICADOR: _____

FECHA: ___/___/___

ANEXO 5: TEST IFS (2/6)

PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN - INEN
 DETERIORO COGNITIVO ASOCIADO A QUIMIOTERAPIA EN CA DE MAMA
 BANCO DE TEJIDOS TUMORALES

ID: A
C
E

Todas las instrucciones que se le dirán al paciente están en negrita

A. ORIENTACION:

Pedir al paciente que conteste las siguientes preguntas y puntuar cada respuesta correcta con 1 punto.
 Escribir los errores.

- | | |
|---|--|
| 1a) ¿Qué año es?
¿En que estación estamos?
¿Qué fecha es?
¿Qué día es?
¿En que mes estamos? | 1b) ¿En que país vivimos?
¿En que barrio estamos?
¿En que ciudad estamos?
¿En que lugar estamos?
¿En que piso estamos? |
|---|--|

Puntaje (0 - 10)
 * Tolerancia + / - 1

B. ATENCION Y CONCENTRACION:

- 1) Decir al paciente "Voy a decirle 3 palabras y quiero que las repita cuando yo termine de decir las".
 Decir: pelota, Bandera, árbol. Luego pedir al paciente que las repita.
 Otorgar 1 punto por cada respuesta correcta en el primer intento solamente.

PELOTA BANDERA ARBOL

Luego de que el sujeto repita las palabras decirle " Trate de recordarlas que se las voy a volver a preguntar después". Si el score es menor a 3 repetir los tres items hasta que el sujeto las aprenda a todas.

Puntaje (0 - 3)

- 2) Preguntar al paciente "¿Cuánto es 100 menos 7?" (100 - 7) 93 - 86 - 79 - 72 - 65
 • Otorgue 1 punto sólo si responde correctamente (93).
 • Si el sujeto responde erróneamente, decirle la respuesta correcta.
 Si el puntaje es menor a 5, pedir al paciente que deletree la palabra "mundo" al revés.
 El puntaje es el número de letras en el orden correcto.

O D N U M

Tener en cuenta el mejor puntaje de las dos pruebas.

Puntaje (0 - 5)

C. MEMORIA:

- 1) Pedir al sujeto "Podría decirme las 3 palabras que le pedi que repita y recuerde"
 Puntuar 1 punto por cada respuesta correcta.

PELOTA BANDERA ARBOL

Puntaje (0 - 3)

- 2) Memoria anterógrada:

Decir al paciente "Voy a decirle el nombre de una persona con su dirección y pedirle que la repita después de mí. Vamos hacerlo 3 veces, para que pueda aprenderlo. Luego se la volveré a preguntar". Ahora lea las siguientes direcciones. Otorgue 1 punto por cada elemento recordado correctamente. Luego de puntuar el primer ensayo, repita las instrucciones y realice la prueba dos veces exactamente de la misma manera. Registrar la puntuación en cada ensayo.

ANEXO 5: TEST IFS (3/6)

PROCOLO DE INVESTIGACIÓN - INEN
 DETERIORO COGNITIVO ASOCIADO A QUIMIOTERAPIA EN CA DE MAMA
 BANCO DE TEJIDOS TUMORALES

	1er. Ensayo	2do	3 ro.	5min.RecuerdoD iferido
Juan Quispe	_____	_____	_____	_____
Avenida Brasil 420	_____	_____	_____	_____
Breña	_____	_____	_____	_____
Lima	_____	_____	_____	_____
	Π	Π	Π	Π

ID:

**A
C
E**

Ensayo 1 a
3 (0 - 21)

5 min.
Recuerdo
Diferido

(0 - 7)

3) Memoria Retrógrada:

Otorgue 1 punto por cada respuesta correcta y registre los errores. "Dígame el nombre del:"

- Presidente del Perú
- Alcalde de Lima
- Presidente anterior
- Cardenal de Lima

Puntaje (0 - 4)

D. FLUENCIA VERBAL:

1) LETRAS:

Pedir al paciente: "Voy a decirle una letra del abecedario y quisiera que usted generara la mayor cantidad de palabras que pueda con esa palabra, pero no nombres propios de persona o lugares. ¿Está listo? Tiene un minuto y la letra es P."
 Tiempo de toma: 1 minuto. Escribir en el lugar sugerido. Tipos de error: perseveraciones e intrusiones.

2) CATEGORIA:

Pedir al sujeto "Ahora nombre todas los animales que pueda, comenzando con cualquier letra."
 Tiempo de toma: 1 minuto. Escribir en el lugar sugerido. Tipos de error: perseveraciones e intrusiones

P	Animales	Puntaje Escalares		
		P	Animales	Score
		>17	>21	7
		14 - 17	17 - 21	6
		11 - 13	14 - 16	5
		8 - 10	11 - 13	4
		6 - 7	9 - 10	3
		4 - 5	7 - 8	2
		< 4	< 7	1
TOTAL:	TOTAL:			

Puntajes
Escalares (0 - 7):

Puntajes
Escalares (0 - 7):

Puntaje Total:

Registrar el número total de respuestas. Para calcular el Puntaje Bruto otorgar 1 punto por cada respuesta correcta y excluir toda repetición. Ingresar a puntajes Escalares utilizando la tabla como se muestra anteriormente.

ANEXO 5: TEST IFS (4/6)

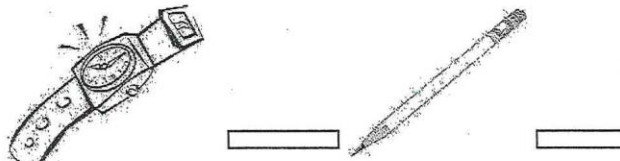
PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN - INEN
 DETERIORO COGNITIVO ASOCIADO A QUIMIOTERAPIA EN CA DE MAMA
 BANCO DE TEJIDOS TUMORALES

ID:

A
C
E

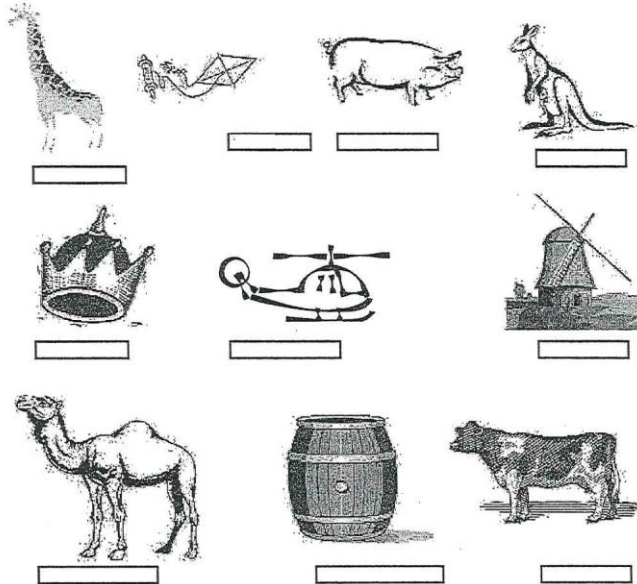
E. LENGUAJE:

- 1) Denominación:
 Mostrar al paciente los 2 dibujos y pedirle que nombre cada uno de ellos. Registrar las respuestas y errores.
 Otorgar 1 punto por cada respuesta correcta.



Puntaje (0 - 2)

- 2) Denominación:
 Mostrar al paciente los 10 siguientes dibujos y pedirle que nombre cada uno de ellos. Registrar las respuestas y los errores. Otorgar 1 punto por cada respuesta correcta. Permitir los sinónimos (por ejemplo: tonel pequeño por barril, dromedario por camello, etc)



Puntaje (0 - 10)

- 3) Compresión (Órdenes de un comando):
 Pedir al sujeto "Por favor obezca las siguientes órdenes simples:"

· Señale la puerta · Señale el techo

Puntaje (0 - 2)

ANEXO 5: TEST IFS (5/6)

PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN - INEN
 DETERIORO COGNITIVO ASOCIADO A QUIMIOTERAPIA EN CA DE MAMA
 BANCO DE TEJIDOS TUMORALES

Mostrar al paciente la siguiente instrucción y pedirle que "lea y obedezca lo siguiente"

CIERRE LOS OJOS

Otorgue 1 punto si es realizado correctamente

4) Compresión (3 órdenes):
 Dar al sujeto un papel y decirle "Tome este papel con sus manos. Doblelo por la mitad. Luego póngalo en el suelo." Otorgar 1 punto por cada orden correctamente realizada

5) Compresión (Gramática completa):
 Decir al sujeto "Por favor obedezca las siguientes órdenes:"

- Señale el techo y luego la puerta
- Señale la puerta después de tocar el escritorio/cama

Otorgar 1 punto por cada realización de orden correcta.

6) Repetición (palabras simples):
 Pedir al paciente que "Repita cada una de las siguientes palabras después que yo las diga."

- Marrón
- Conversación
- Diccionario

7) Repetición (de frases):
 Pedir al paciente "Repita cada una de las siguientes frases después de mí."

- La mazamorra morada tiene duraznos y guindones
- La orquesta tocó y la audiencia la aplaudió

8) Lectura (regular):
 Pedir al sujeto que "lea cada una de las siguientes palabras" y mostrarle al pacientes las mismas.

- Pipa
- Contrario
- Ventana
- Oveja
- Estacionamiento

Otorgar 1 punto si todas las palabras son leídas correctamente.

9) Lectura (irregular):
 Pedir al sujeto que "lea cada una de las siguientes palabras" y mostrarle al pacientes las mismas.

- Gillete
- Jeep
- Beige
- Sandwich
- Toilette

Otorgar SOLO 1 punto si todas las palabras son leídas correctamente.

10) Escrita: Pedir al paciente "piense una oración y escribala en estos renglones." Si refiere no poder, sugerirle un tópico: por ejemplo del clima, de la jornada.
 Otorgar 1 punto si la oración es escrita correctamente (sujeto-verbo-predicado) y si tiene sentido.

ID:

A
C
E

Puntaje (0 - 1)

Puntaje (0 - 3)

Puntaje (0 - 2)

Puntaje (0 - 3)

Puntaje (0 - 1)

Puntaje (0 - 1)

Puntaje (0 - 1)

Puntaje (0 - 1)

Puntaje (0 - 1)

14) En este ítem se deberá chequear el Recuerdo Diferido. Decirle al paciente: "¿Puede Ud. Decirme el nombre y las

ANEXO 5: TEST IFS (6/6)

PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN - INEN
 DETERIORO COGNITIVO ASOCIADO A QUIMIOTERAPIA EN CA DE MAMA
 BANCO DE TEJIDOS TUMORALES

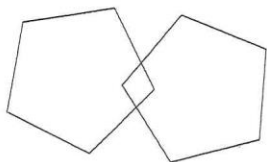
ID:

ACE

direcciones que le dije y Ud. Práctico?" Registrar la puntuación, puntajes y errores en la pregunta C en el espacio provisto. (Pág. 2)

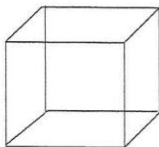
F. HABILIDADES VISUO ESPACIALES:

1) Pentágonos superpuestos: Mostrar al paciente la siguiente figura y pedirle que "Copie este diagrama en el espacio provisto." Puntuar con 1 punto si la copia es correcta.



Puntaje (0 - 1)

2) Cubo: Mostrar al paciente la siguiente figura y pedirle que "Copie este diagrama en el espacio provisto." Puntuar con 1 punto si la copia es correcta.



Puntaje (0 - 1)

3) Reloj: Pedir al paciente que "Dibuje un reloj con los números y las agujas indicando que son las 11:10 hs."

Otorgue 1 punto por el círculo correcto, por la numeración y por la posición correcta de las agujas.

Puntaje (0 - 3)

CHEQUEANDO: ¿Testeó el Recuerdo Diferido del nombre y de las direcciones en la pregunta C.2?

PUNTAJES TOTALES MMSE / 30 ACE / 100

* Sumar las puntuaciones registrada en la casilla sombreada.

** Sumar las puntuaciones registradas en todas las casillas.

VLOM-RATIO:

SI <1,82:DFT

$$\begin{matrix} \text{V} \\ \text{O} \end{matrix} + \begin{matrix} \text{SL}^{***} \\ \text{M} \end{matrix} = \begin{matrix} \square \\ \square \end{matrix} = \square$$

SI > 4,87:EA

*** Sumar las puntuaciones registradas en todas las casillas de la pregunta E.1 a E.10 = SL

ANEXO 6: TEST BECK (1/2)

PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN - INEN
 DETERIORO COGNITIVO ASOCIADO A QUIMIOTERAPIA EN CA DE MAMA
 BANCO DE TEJIDOS TUMORALES

ID:

BECK

Instrucciones: Este cuestionario consta de 21 grupos de enunciados. Por favor, lea cada uno de ellos cuidadosamente. Luego elija uno de cada grupo, el que mejor describa el modo como se ha sentido las últimas dos semanas, incluyendo el día de hoy. Marque con un círculo el número correspondiente al enunciado elegido. Si varios enunciados de un mismo grupo le parecen igualmente apropiados, marque el número más alto. Verifique que no haya elegido más de uno por grupo, incluyendo el la pregunta 16 (Cambio de hábitos e sueño) y la pregunta 18 (Cambios en el Apetito).

1. TRISTEZA

- 0 No me siento triste
- 1 Me siento triste gran parte del tiempo
- 2 Estoy triste todo el tiempo
- 3 Estoy tan triste o soy tan infeliz que no puedo soportarlo

2. PESIMISMO

- 0 No estoy desalentado respecto de mi futuro
- 1 Me siento más desalentado respecto de mi futuro que lo que solía estarlo
- 2 No espero que las cosas funcionen para mí
- 3 Siento que no hay esperanza para mi futuro y que sólo puede empeorar

3. FRACASO

- 0 No me siento como un fracasado
- 1 He fracasado más de lo que hubiera debido
- 2 Cuando miro hacia atrás veo muchos fracasos
- 3 Siento que como persona soy un fracaso total

4. PÉRDIDA DE PLACER

- 0 Obtengo tanto placer como siempre por las cosas de las que disfruto
- 1 No disfruto tanto de las cosas como solía hacerlo
- 2 Obtengo muy poco placer de las cosas de las que solía disfrutar
- 3 No puedo obtener ningún placer de las cosas de las que solía disfrutar

5. SENTIMIENTO DE CULPA

- 0 No me siento particularmente culpable
- 1 Me siento culpable respecto de varias cosas que he hecho o que debería hacer hecho

- 2 Me siento bastante culpable la mayor parte del tiempo

- 3 Me siento culpable todo el tiempo

6. SENTIMIENTOS DE CASTIGO

- 0 No siento que estoy siendo castigado
- 1 Siento que tal vez pueda ser castigado
- 2 Espero ser castigado
- 3 Siento que estoy siendo castigado

7. DISCONFIRMIDAD CON UNO MISMO

- 0 Siento acerca de mí lo mismo que siempre
- 1 He perdido la confianza en mí mismo
- 2 Estoy decepcionado conmigo mismo
- 3 No me gusto a mí mismo

8. AUTOCRÍTICA

- 0 No me critico ni me culpo más de lo habitual
- 1 Estoy más crítico conmigo mismo de lo que solía estarlo

- 2 Me critico a mí mismo por todos mis errores
- 3 Me culpo a mí mismo por todo lo malo que sucede

9. PENSAMIENTOS O DESEOS SUICIDAS

- 0 No tengo ningún pensamiento de matarme
- 1 He tenido pensamientos de matarme, pero no lo haría

- 2 Querría matarme
- 3 Me mataría si tuviera la oportunidad de hacerlo

10. LLANTO

- 0 No lloro más de lo que solía hacerlo
- 1 Lloro más de lo que solía hacerlo
- 2 Lloro por cualquier pequeñez
- 3 Siento ganas de llorar pero no puedo

PUNTAJE PARCIAL:

APLICADOR: _____

FECHA: ___/___/___

ANEXO 6: TEST BECK (2/2)

PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN - INEN
 DETERIORO COGNITIVO ASOCIADO A QUIMIOTERAPIA EN CA DE MAMA
 BANCO DE TEJIDOS TUMORALES

ID:

BECK

11. AGITACIÓN

- 0 No estoy más inquieto o tenso que lo habitual
 1 Me siento más inquieto o tenso que lo habitual
 2 Estoy tan inquieto o agitado que me es difícil quedarme quieto.
 3 Estoy tan inquieto o agitado que tengo que estar siempre en movimiento o haciendo algo.

12. PÉRDIDA DE INTERÉS

- 0 No he perdido el interés en otras actividades o persona
 1 Estoy menos interesado que antes en otras personas o cosas
 2 He perdido casi todo el interés en otras personas o cosas
 3 No es difícil interesarme por algo

13. INDECISIÓN

- 0 Tomo mis decisiones están bien como siempre
 1 Me resulta más difícil que de costumbre tomar decisiones
 2 Encuentro mucha más dificultad que antes para tomar decisiones
 3 Tengo problemas para tomar cualquier decisión

14. DESVALORIZACIÓN

- 0 No siento que yo no sea valioso
 1 No me considero a mí mismo tan valioso y útil como solía considerarme
 2 Me siento menos valioso cuando me comparo con otros
 3 Siento que no valgo nada

15. PÉRDIDA DE ENERGÍA

- 0 Tengo tanta energía como siempre
 1 Tengo menos energía que la que solía tener
 2 No tengo suficiente energía para hacer demasiado
 3 No tengo energía suficiente para hacer nada

16. CAMBIOS EN LOS HÁBITOS DE SUEÑO

- 0 No he experimentado ningún cambio en mis hábitos de sueño
 1ª Duermo un poco más que lo habitual
 1b Duermo un poco menos que lo habitual

- 2ª Duermo mucho más que lo habitual
 2b Duermo mucho menos que lo habitual
 3ª Duermo la mayor parte del día
 3b Me despierto 1-2 horas más temprano y no puedo volver a dormirme

17. IRRITABILIDAD

- 0 No estoy más irritable que lo habitual
 1 Estoy más irritable que lo habitual
 2 Estoy mucho más irritable que lo habitual
 3 Estoy irritable todo el tiempo

18. CAMBIOS EN EL APETITO

- 0 No he experimentado ningún cambio en mi apetito
 1ª Mi apetito es un poco menor que lo habitual
 1b Mi apetito es un poco mayor que lo habitual
 2ª Mi apetito es mucho menor que antes
 2b Mi apetito es mucho mayor que lo habitual
 3ª No tengo en apetito en absoluto
 3b Quiero comer todo el tiempo

19. DIFICULTAD DE CONCENTRACIÓN

- 0 Puedo concentrarme tan bien como siempre
 1 no puedo concentrarme tan bien como habitualmente
 2 me es difícil mantener la mente en algo mucho tiempo
 3 Encuentro que no puedo concentrarme en nada

20. CANSANCIO O FATIGA

- 0 No estoy más cansado o fatigado que lo habitual
 1 Me fatigo o me canso más fácilmente que lo habitual
 2 Estoy demasiado fatigado o cansado para hacer muchas de las cosas que solía hacer
 3 Estoy demasiado fatigado o cansado para hacer la mayoría de las cosas que solía hacer

21. PÉRDIDA DE INTERÉS EN EL SEXO

- 0 No he notado ningún cambio reciente en mi interés por el sexo
 1 Estoy menos interesado en el sexo de lo que solía estarlo
 2 Ahora estoy mucho menos interesado en el sexo
 3 He perdido completamente el interés en el sexo

PUNTAJE PARCIAL: PUNTAJE TOTAL:

APLICADOR: _____

FECHA: ___/___/___