



Universidad Nacional Mayor de San Marcos

Universidad del Perú. Decana de América

Dirección General de Estudios de Posgrado

Facultad de Ciencias Biológicas

Unidad de Posgrado

**Asociación entre las variantes en los genes APOE y
BDNF y el desarrollo de deterioro cognitivo en
pacientes peruanas con cáncer de mama que reciben
quimioterapia adyuvante**

TESIS

Para optar el Grado Académico de Magíster en Biología

Molecular

AUTOR

Renzo Manuel CORTEZ PACHECO

ASESOR

Mg. Oscar ACOSTA CONCHUCOS

Lima, Perú

2024



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

Cortez, R. (2024). *Asociación entre las variantes en los genes APOE y BDNF y el desarrollo de deterioro cognitivo en pacientes peruanas con cáncer de mama que reciben quimioterapia adyuvante*. [Tesis de maestría, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Ciencias Biológicas, Unidad de Posgrado]. Repositorio institucional Cybertesis UNMSM.

Metadatos complementarios

Datos de autor	
Nombres y apellidos	Renzo Manuel Cortez Pacheco
Tipo de documento de identidad	DNI
Número de documento de identidad	73257195
URL de ORCID	https://orcid.org/0000-0001-7377-6297
Datos de asesor	
Nombres y apellidos	Oscar Acosta Conchucos
Tipo de documento de identidad	DNI
Número de documento de identidad	09456570
URL de ORCID	https://orcid.org/0000-0002-1912-0251
Datos del jurado	
Presidente del jurado	
Nombres y apellidos	Monica Yolanda Paredes Anaya
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	07901815
Miembro del jurado 2	
Nombres y apellidos	Edward Valencia Ayala
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	41609605
Miembro del jurado 3	
Nombres y apellidos	Mario David Cueva Távara
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	43821341
Datos de investigación	
Línea de investigación	A.1.3.1
Grupo de investigación	GENOBIDC

Agencia de financiamiento	Peru. Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología. Fondo Nacional de Desarrollo Científico y Tecnológico (Fondecyt). CONTRATO N° 102-2018-FONDECYT.
Ubicación geográfica de la investigación	https://maps.app.goo.gl/ypYbaGKAtef7tNA39
Año o rango de años en que se realizó la investigación	2019-2023
URL de disciplinas OCDE	Genética, Herencia http://purl.org/pe-repo/ocde/ford#1.06.07 Bioquímica, Biología molecular http://purl.org/pe-repo/ocde/ford#1.06.03



UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS
Universidad del Perú. Decana de América



FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS

UNIDAD DE POSGRADO

Exped. N.º 236-UPG-FCB-2023

**ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS PARA OPTAR AL GRADO
ACADÉMICO DE MAGÍSTER EN BIOLOGÍA MOLECULAR**

Siendo las 09:00 horas del día 14 de febrero de 2024, en el auditorio de la Facultad de Ciencias Biológicas, el Jurado de Tesis presidido por:

Dra. Mónica Yolanda Paredes Anaya	e integrado por
Dr. Edward Valencia Ayala	(Miembro)
Mg. Mario David Cueva Távara	(Miembro)
Mg. Oscar Acosta Conchucos	(Asesor)

Se reunió para la sustentación oral y pública de la Tesis para optar al Grado Académico de Magíster en Biología Molecular, que solicitara el señor Bachiller **RENZO MANUEL CORTEZ PACHECO**.

Después de darse lectura al **Expediente N.º 236v-UPG-FCB-2023**, en el que consta haberse cumplido con todas las disposiciones reglamentarias, los señores miembros del Jurado presenciaron la exposición de la Tesis Titulada:

“Asociación entre las variantes en los genes APOE y BDNF y el desarrollo de deterioro cognitivo en pacientes peruanas con cáncer de mama que reciben quimioterapia adyuvante”, y formuladas las preguntas, éstas fueron absueltas por el graduando.



UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS

Universidad del Perú. Decana de América



FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS

UNIDAD DE POSGRADO

Acto seguido el Jurado procedió a la votación la que dio como resultado el calificativo de: *Muy Bueno* con la nota de *Diecisiete (17)*

A continuación, la Presidente del Jurado de Tesis recomienda que la Facultad proponga que la Universidad le otorgue el grado académico de Magíster en Biología Molecular, al señor Bachiller **RENZO MANUEL CORTEZ PACHECO**.

Siendo las *10:35* se levantó la sesión, recibiendo el graduando las felicitaciones de los señores miembros del Jurado y público asistente.

Se extiende la presente Acta en Lima, a los 14 días del mes de febrero del año 2024.

Dra. Mónica Y Paredes Anaya
Profesora Principal a T.C.
PRESIDENTE
mparedesa@unmsm.edu.pe
RENACYT P0000125

Mg. Oscar Acosta Conchucos
Profesor Asociado T.C.
ASESOR
oacostac@unmsm.edu.pe
RENACYT P0010094

Dr. Edward Valencia Ayala
Profesor Auxiliar a T.C.
MIEMBRO
evalenciaay@unmsm.edu.pe
RENACYT P0003123

Mg. Mario D. Cueva Távara
Profesor Auxiliar a D.E.
MIEMBRO
mcuevata@unmsm.edu.pe
RENACYT P0020764



Universidad Nacional Mayor de San Marcos

Universidad del Perú. Decana de América

Vicerrectorado de Investigación y Posgrado



CERTIFICADO DE SIMILITUD

Yo, **OSCAR ACOSTA CONCHUCOS** en mi condición de asesor acreditado con la Resolución Decanal N° 000962-2023-D-FCB/UNMSM de la tesis cuyo título es **“Asociación entre las variantes en los genes APOE y BDNF y el desarrollo de deterioro cognitivo en pacientes peruanas con cáncer de mama que reciben quimioterapia adyuvante”**, presentado por el bachiller **RENZO MANUEL CORTEZ PACHECO** para optar el grado de **MAGISTER EN BIOLOGIA MOLECULAR**,

CERTIFICO: que se ha cumplido con lo establecido en la Directiva de Originalidad y de Similitud de Trabajos Académicos, de Investigación y Producción Intelectual. Según la revisión, análisis y evaluación mediante el software de similitud textual, el documento evaluado cuenta con el porcentaje de **3 %** de similitud, nivel **PERMITIDO** para continuar con los trámites correspondientes y para su **publicación en el repositorio institucional**.

Se emite el presente certificado en cumplimiento de lo establecido en las normas vigentes, como uno de los requisitos para la obtención del grado correspondiente.

Firma del Asesor _____

DNI: 09456570

Nombres y apellidos del asesor:

Oscar Acosta Conchucos



AGRADECIMIENTOS

A mi familia por el apoyo incondicional

A mi asesor el Mg. Oscar Acosta Conchucos

Al Dr. Sandro Casavilca y a todo el equipo de trabajo del Banco de Tejidos Tumorales del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

Financiado por el Fondo Nacional de Desarrollo Científico, Tecnológico y de Innovación Tecnológica como parte del Proyecto de Investigación Básica 102-2018 FONDECYT.

DEDICATORIA

A Dios, mi familia y amigos que me apoyaron en todo momento

TABLA DE CONTENIDO

AGRADECIMIENTOS	ii
DEDICATORIA	iii
INDICE DE FIGURAS	3
INDICE DE TABLAS	5
INDICE DE ANEXOS	6
RESUMEN	7
ABSTRACT	8
1. INTRODUCCION	9
2. GENERALIDADES.....	12
2.1. ANTECEDENTES	12
2.2. BASE TEÓRICA.....	15
2.2.1. Cáncer de Mama.....	15
2.2.2. Clasificación molecular.....	16
2.2.3. Tratamiento quimioterapéutico.....	19
2.2.3.1. Quimioterapia adyuvante.....	19
2.2.3.2. Quimioterapia neoadyuvante.....	19
2.2.4. Reacciones adversas de la quimioterapia.....	19
2.2.5. Deterioro cognitivo asociado a quimioterapia	21
2.2.6. Herramientas de medición de la función cognitiva.....	22
2.2.7. Componente genético asociado a deterioro cognitivo.....	23
3. HIPÓTESIS	24
4. OBJETIVOS.....	24
4.1. Objetivo general	24
4.2. Objetivos específicos	24
5. MATERIALES Y MÉTODOS	25
5.1. Lugar de ejecución del estudio	25
5.2. Tipo y diseño del estudio.....	25
5.3. Universo.....	25
5.4. Población y muestra de estudio	25
5.5. Evaluación de la función cognitiva.....	26
5.5.1. Tests cognitivos.....	26
5.6. Análisis Molecular	27
5.6.1. Extracción y conservación de la sangre.....	27

5.6.2.	Extracci3n de ADN	27
5.6.3.	Amplificaci3n de los genes BDNF y APOE	27
5.6.4.	Secuenciamiento de los genes BDNF y APOE	30
5.6.5.	An3lisis Estad3stico.....	31
6.	RESULTADOS	32
6.1.	Muestra de estudio	32
6.2.	Evaluaci3n cognitiva.....	32
6.3.	Extracci3n de ADN.....	36
6.4.	Amplificaci3n de los genes BDNF y APOE	37
6.5.	Secuenciamiento de los genes BDNF y APOE	38
6.6.	An3lisis estad3stico	40
6.6.1.	Test de Hardy-Weinberg	40
6.6.2.	Odds Ratio seg3n test	40
6.6.3.	An3lisis de puntajes por genotipo y corte.....	42
7.	DISCUSI3N.....	54
8.	CONCLUSIONES	61
9.	RECOMENDACIONES	61
10.	REFERENCIAS BIBLIOGR3FICAS	62
11.	ANEXOS	79
	ANEXO 1:	79
	ANEXO 2	80
	ANEXO 3	81
	ANEXO 4	82
	ANEXO 5	89
	ANEXO 6	90
	ANEXO 7	91
	ANEXO 8	92
	ANEXO 9	95

INDICE DE FIGURAS

FIGURA 1 Número estimado de casos nuevos de cáncer de mama por año a nivel mundial.

FIGURA 2 Número estimado muertes por cáncer de mama por año en la población femenina a nivel mundial.

FIGURA 3 Distribución de los puntajes obtenidos por las pacientes para el test IFS según corte. Se muestran solo las comparaciones significativas entre cortes ($p < 0.05$).

FIGURA 4 Distribución de los puntajes obtenidos por las pacientes para el test ACE según corte. Se muestran solo las comparaciones significativas entre cortes ($p < 0.05$).

FIGURA 5 Distribución de los puntajes obtenidos por las pacientes para el test FER según corte. Se muestran solo las comparaciones significativas entre cortes ($p < 0.05$).

FIGURA 6 Electroforesis en gel de agarosa al 1% de 6 muestras de ADN obtenidas a partir de sangre total congelada (carriles 1 al 6).

FIGURA 7 Electroforesis en gel de agarosa al 2% en buffer TAE 1X. Amplificación del gen BDNF de las pacientes mujeres con cáncer de mama.

FIGURA 8 Electroforesis en gel de agarosa al 2% en buffer TAE 1X de la amplificación del gen APOE de las pacientes mujeres con cáncer de mama.

FIGURA 9 Electroferograma de dos secuencias del gen BDNF. A. Genotipo heterocigoto (A/G) para el polimorfismo Val66Met (rs6265). B. Genotipo homocigoto silvestre (G/G).

FIGURA 10 Electroferograma de una secuencia del gen APOE, se muestran resaltadas las posiciones de los sitios polimórficos rs429358 (izquierda) y rs7412 (derecha).

FIGURA 11 Puntajes del test IFS obtenidos por las pacientes agrupadas por corte entre los genotipos analizados GA/AA y GG.

FIGURA 12 Diagrama de los puntajes del test IFS obtenidos por las pacientes agrupadas por genotipo entre cortes analizados.

FIGURA 13 Diagrama de los puntajes del test IFS obtenidos por las pacientes agrupadas por genotipo.

FIGURA 14 Puntajes del test ACE obtenidos por las pacientes agrupadas por corte entre los genotipos analizados GA/AA y GG.

FIGURA 15 Diagrama de los puntajes del test ACE obtenidos por las pacientes agrupadas por genotipo entre cortes analizados.

FIGURA 16 Diagrama de los puntajes del test ACE obtenidos por las pacientes agrupadas por genotipo.

FIGURA 17 Puntajes del test FER obtenidos por las pacientes agrupadas por corte entre los genotipos analizados GA/AA y GG.

FIGURA 18 Diagrama de los puntajes del test FER obtenidos por las pacientes agrupadas por genotipo entre cortes analizados.

FIGURA 19 Diagrama de los puntajes del test FER obtenidos por las pacientes agrupadas por genotipo.

FIGURA 20 Puntaje total obtenido por las pacientes agrupadas por corte entre los genotipos analizados GA/AA y GG.

FIGURA 21 Diagrama del puntaje total obtenido por las pacientes agrupadas por genotipo entre cortes analizados.

INDICE DE TABLAS

TABLA 1 Clasificación molecular del cáncer de mama haciendo uso de 6 biomarcadores.

TABLA 2 Características de los diferentes tipos de cáncer de mama.

TABLA 3 Efectos adversos tempranos y tardíos de la quimioterapia.

TABLA 4 Clasificación y principales efectos adversos del tratamiento con agentes quimioterapéuticos derivados del platino.

TABLA 5 Secuencia de los cebadores usados para la amplificación del gen BDNF.

TABLA 6 Protocolo de amplificación para el gen BDNF.

TABLA 7 Programa de amplificación para el gen BDNF.

TABLA 8 Secuencia de los cebadores usados para la amplificación del gen APOE.

TABLA 9 Protocolo de amplificación para el gen APOE.

TABLA 10 Programa de amplificación para el gen APOE.

TABLA 11 Esquemas y ciclos de quimioterapia de las pacientes evaluadas.

TABLA 12 Comparación de los puntajes del IFS, FER y ACE según esquema.

TABLA 13 Comparación de los grupos de pacientes con aumento o disminución de puntajes según evaluaciones cognitivas.

TABLA 14 Frecuencias genotípicas del polimorfismo rs6265 en la muestra estudiada.

TABLA 15 Frecuencias alélicas del gen APOE.

TABLA 16 Odds Ratio entre la presencia del polimorfismo rs6265 del gen BDNF y deterioro cognitivo para el test IFS.

TABLA 17 Odds Ratio entre la presencia del polimorfismo rs6265 del gen BDNF y deterioro cognitivo para el Test ACE.

Tabla 18. Odds Ratio entre la presencia del polimorfismo rs6265 del gen BDNF y deterioro cognitivo para el test FER.

INDICE DE ANEXOS

ANEXO 1 CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA TOMA Y ALMACENAMIENTO DE MUESTRAS BIOLÓGICAS EN PACIENTES ONCOLÓGICOS DEL INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEoplásicas

ANEXO 2 SECUENCIA PARCIAL DEL GEN BDNF

ANEXO 3 SECUENCIA PARCIAL DEL GEN APOE

ANEXO 4 DATOS DE LAS CUANTIFICACIONES DE LAS MUESTRAS DE ADN EN NANODROP™ 2000C EXTRAÍDAS A PARTIR DE SANGRE TOTAL DE LAS MUESTRAS DE ADN OBTENIDAS.

ANEXO 5 GRÁFICA DE DENSIDAD DEL PUNTAJE IFS (PRUEBA DE NORMALIDAD)

ANEXO 6 GRÁFICA DE DENSIDAD DEL PUNTAJE ACE (PRUEBA DE NORMALIDAD)

ANEXO 7 GRÁFICA DE DENSIDAD DEL PUNTAJE FER (PRUEBA DE NORMALIDAD)

ANEXO 8 INVENTARIO DE DEPRESIÓN DE BECK

ANEXO 9 TEST INECO FRONTAL SCREENING (IFS)

RESUMEN

El cáncer de mama es un problema de salud pública a nivel mundial. No obstante, el tratamiento actual de esta enfermedad, la administración de quimioterapia, reporta diversos efectos secundarios, siendo uno de los más relevantes el deterioro cognitivo, presente entre el 16% al 75% de pacientes. Los síntomas más comunes del desarrollo de deterioro cognitivo son principalmente la pérdida de la memoria y de la concentración, así como el déficit de atención. Hasta la actualidad, no se ha descrito la presencia de deterioro cognitivo en pacientes peruanas con cáncer de mama, y tampoco se ha dilucidado su causa. Las investigaciones sugieren que algunas variantes en los genes APOE y BDNF, involucradas en el metabolismo, supervivencia y desarrollo neuronal, podrían estar asociados a la predisposición de desarrollar deterioro cognitivo. El objetivo de la investigación fue determinar la asociación entre las variantes en los genes APOE y BDNF y el desarrollo del deterioro cognitivo en pacientes peruanas con cáncer de mama que han sido tratadas con quimioterapia adyuvante. En la muestra de 88 pacientes analizadas, el 100% tenía el genotipo $\epsilon 3/\epsilon 3$ del gen APOE, además se observó en el 17.05%, la mutación no sinérgica 196G>A en el gen BDNF, la cual provoca el cambio aminoacídico V al66Met. Las pacientes que presentaron genotipos con el alelo mutante A (GA y AA) en el gen BDNF, al ser agrupadas según la presencia o ausencia del deterioro cognitivo medida por el test IFS en tres cortes (basal, medidas 1 y 2), no mostraron asociación (OR=0.61, IC: 0.13-2.75, $p = 0.558$), sin embargo, muestran diferencia significativa cuando se comparan las medianas de los puntajes según genotipos agrupados (GA+AA vs GG), encontrándose que las pacientes con el alelo A presentan puntajes más bajos en la prueba IFS. Respecto a la evaluación con los tests ACE y FER, las comparaciones no mostraron diferencias significativas. En conclusión, no se encontró asociación entre el polimorfismo Val66Met (G>A) en el gen BDNF y el desarrollo de deterioro cognitivo, sin embargo, el alelo mutante A (Met) puede estar involucrado con la variación de los puntajes cognitivos en pacientes peruanas con cáncer de mama con quimioterapia adyuvante.

Palabras clave: APOE, BDNF, Cáncer de mama, deterioro cognitivo, polimorfismos genéticos.

ABSTRACT

Breast cancer is a global public health problem. However, the current treatment of this disease, chemotherapy administration, reports many side effects, one of the most relevant being cognitive impairment, developed by 16% to 75% of patients. The most common symptoms of the development of cognitive impairment are mainly loss of memory and concentration, as well as attention deficit. To date, the presence of cognitive impairment has not been described in Peruvian patients with breast cancer, nor has its cause been elucidated. Research suggests that some variants in the APOE and BDNF genes, involved in metabolism, survival and neuronal development, could be associated with the predisposition to develop cognitive impairment.

The objective of the research was to determine the association between variants in the APOE and BDNF genes and the development of cognitive impairment in Peruvian patients with breast cancer who have been treated with adjuvant chemotherapy. In the sample of 88 patients analyzed, 100% had the $\epsilon 3/\epsilon 3$ genotype of the APOE gene; in addition, the non-synonymous mutation 196G>A in the BDNF gene was observed in 17.05%, which causes the amino acid change Val66Met. The patients who presented genotypes with the mutant allele A (GA and AA) in the BDNF gene, when grouped according to the presence or absence of cognitive impairment measured by the IFS test in three sections (baseline, measurements 1 and 2), did not show association (OR=0.61, CI: 0.13-2.75, $p = 0.558$), however, they show a significant difference when the median scores are compared according to grouped genotypes (GA+AA vs GG), finding that patients with the A allele have lower scores on the IFS test. Regarding the evaluation with the ACE and FER tests, the comparisons did not show significant differences. In conclusion, no association was found between the Val66Met (G>A) polymorphism in the BDNF gene and the development of cognitive impairment, however, the mutant A (Met) allele may be involved with the variation of cognitive scores in Peruvian patients with breast cancer with adjuvant chemotherapy.

Keywords: APOE, BDNF, Breast cancer, Cognitive impairment, genetic polymorphisms.

1. INTRODUCCION

El cáncer de mama es la neoplasia más frecuente en las mujeres a nivel mundial. Particularmente, en nuestra población presenta una incidencia de 6,985 casos nuevos por año, y según estimaciones de GLOBOCAN (2018) esta cifra aumentaría 9,416 casos para el año 2030 (Ferlay et al., 2018). La gran mayoría de estas pacientes recibe quimioterapia adyuvante como esquema de tratamiento, la cual, además de los efectos adversos conocidos como náuseas, vómitos, mucositis oral o gastrointestinal, neuropatía central o periférica, etc (Nurgali et al., 2018), también se ha reportado, entre el 16% y 75% de pacientes, la presencia de alteraciones de la función cognitiva (Argyriou et al., 2011). En estas pacientes se observaron problemas de memoria, concentración, atención, etc. (Jansen et al., 2011). A esta disfunción en la función cognitiva causada por el tratamiento, se le denomina deterioro cognitivo asociado a quimioterapia o chemobrain.

El deterioro cognitivo se define como una alteración en la función cognitiva del individuo, el cual tiene un impacto significativo en la calidad de vida de las pacientes durante el tratamiento y en aquellas que se consideran curadas de la enfermedad. Previamente, se ha reportado que la presencia de alteraciones a nivel de la barrera hematoencefálica en pacientes que recibieron quimioterapia permitiría el ingreso de agentes citotóxicos, generando daño neuronal (cambios en la corteza frontal) (X. Wang et al., 2016).

El proceso biológico que causa el deterioro cognitivo asociado a quimioterapia aún no está dilucidado. Hasta el momento, algunos estudios han demostrado que las desregulaciones en la expresión génica de citocinas pro- y anti- inflamatorias [e.g. Interleucina 1- β , 6, 8, y 10 (IL 1- β , IL-6, IL-8, IL-10), ligando de quimosina 2 (CCL2 o MCP-1), Factor de crecimiento transformante β (TGF- β), Factor de necrosis tumoral α (TNF- α)] (Bruno et al., 2012; Cheung et al., 2015; Pomykala et al., 2015) en pacientes que recibieron quimioterapia podrían estar asociadas a neurotoxicidad, y en consecuencia promover el deterioro cognitivo. Estos estudios también han reportado que la disminución considerable del volumen del hipocampo (Bruno et al., 2012) y neuroinflamación, ocasionan un deterioro cognitivo con efectos como el rendimiento pobre de memoria, y dificultad de concentración y atención (Bower et al., 2013; Janelins et al., 2012). Otros estudios también relacionaron las desregulaciones génicas de las citocinas con déficits cognitivos (Cheung et al., 2015; Shi et al., 2019), observados en la enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple y Parkinson (Reichenberg et al., 2001; Tonelli et al., 2005). Asimismo, se ha reportado que las variaciones puntuales en la secuencia codificante o promotora de ciertos genes podrían ser un factor de riesgo para el desarrollo

del deterioro cognitivo, como las variantes polimórficas en los genes que codifican el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) y la apolipoproteína E (APOE) (Bower et al., 2013; Koleček et al., 2014; Walker et al., 2012), cuyo rol en la reparación y supervivencia de neuronas ha sido previamente descrito (Pang & Lu, 2004; Savitz et al., 2006).

El gen APOE codifica para la síntesis de la apolipoproteína E (APOE), la cual está presente en el sistema nervioso central (SNC) y en el sistema circulatorio. Se compone de 299 aminoácidos con dos sitios polimórficos principales, rs429358 y rs7412, que determinan la presencia de 3 alelos: $\epsilon 2$ (Cys112, Cys158), $\epsilon 3$ (Cys112, Arg158) y $\epsilon 4$ (Arg112, Arg158), según las sustituciones aminoácidas (Flowers & Rebeck, 2020). APOE es la apolipoproteína más abundante en el cerebro, producida principalmente por los astrocitos, cuya función principal es la del transporte de lipoproteínas y regulación de los niveles lipídicos plasmáticos (Bennet et al., 2007). Los niveles de esta proteína y su componente lipídico son mucho menores en individuos portadores del alelo $\epsilon 4$, comparados con individuos que presentan los alelos $\epsilon 3$ y $\epsilon 2$ (Vitek et al., 2009), lo que resulta en una disminución del transporte de lípidos en estos individuos (Minagawa et al., 2009). Asimismo, se ha observado que individuos portadores del alelo $\epsilon 4$ (heterocigotos y homocigotos) obtienen un menor puntaje cognitivo global a partir de los 65 años, incluso presentan un mayor riesgo de desarrollar demencia (Gharbi-Meliani et al., 2021).

El gen BDNF codifica para la síntesis del factor neurotrófico derivado del cerebro, una proteína tipo neurotrofina que promueve la diferenciación, maduración y supervivencia neuronal además de ser un factor neuroprotector ante condiciones de estrés o daño celular como isquemia cerebral, hipoglicemia y neurotoxicidad (Binder & Scharfman, 2004; Huang & Reichardt, 2001). Niveles bajos de la proteína BDNF están asociados a la pérdida de neuronas en enfermedades como Parkinson, Alzheimer, Esclerosis Múltiple y Huntington (Bathina & Das, 2015), además se asocia a la fisiopatología de la Esquizofrenia y al deterioro cognitivo causado por esta enfermedad, principalmente en la memoria a corto plazo (X. Y. Zhang et al., 2012). La administración exógena de BDNF puede prevenir la muerte neuronal, y disminuir la susceptibilidad neuronal a neurotóxicos como el glutamato, lo cual significaría que puede usarse como terapia potencial para la enfermedad de Huntington y Parkinson (Volpe et al., 1998).

En la población peruana, aún no se han realizado estos estudios, por lo que la investigación tiene como objetivo determinar si existen variaciones alélicas en los genes BDNF y APOE que puedan considerarse biomarcadores asociados al riesgo de desarrollar deterioro cognitivo, lo cual permitiría poder ofrecer un tratamiento personalizado y disminuir los efectos secundarios a nivel cognitivo producidos por la quimioterapia en pacientes con cáncer de mama. De la misma manera, un mejor entendimiento de los factores relacionados

con el desarrollo de deterioro cognitivo permitir a los profesionales de salud desarrollar estrategias de prevención a nivel psicológico y acondicionar el tratamiento de acuerdo con el riesgo que presenta la paciente, pudiendo mejorar considerablemente su calidad de vida.

2. GENERALIDADES

2.1. ANTECEDENTES

En la actualidad, el deterioro cognitivo asociado a quimioterapia es un efecto adverso poco entendido, estudios en el tema existen desde 1980 en los cuales se ha reportado que pacientes sometidos a quimioterapia presentan cambios en la función cognitiva, a lo que se denomina deterioro cognitivo asociado a quimioterapia, el cual estaba asociado a una gran variedad de agentes quimioterapéuticos, independientemente del tipo de cáncer o el grado del mismo (Silberfarb et al., 1980).

Brown R. et al, estudia la relación entre la quimioterapia y el daño al sistema nervioso central en niños con leucemia linfocítica aguda, teniendo en cuenta que previamente se había reportado que niños sometidos a quimioterapia más tratamiento profiláctico con radioterapia craneo-espinal presentaban deterioro cognitivo, el objetivo fue estudiar los efectos de la quimioterapia como único tratamiento, encontrando que los pacientes que habían terminado el tratamiento hacia 3 años presentaban menor puntaje en la evaluación cognitiva que los recién diagnosticados (Brown et al., 1992).

Estudios posteriores en pacientes con cáncer de mama reportan que el nivel de deterioro cognitivo estaba relacionado positivamente con el tiempo de duración del tratamiento, y que no estaba asociado a factores como el estado de depresión o el tipo de quimioterapia administrada (Wieneke & Dienst, 1995). Asimismo, al comparar el nivel de deterioro cognitivo en pacientes sometidas a una dosis estándar de quimioterapia con pacientes sometidas a una dosis alta, se observa que el tratamiento afecta cognitivamente más a las pacientes que reciben una alta dosis, por lo que el nivel de daño también es dependiente de la dosis administrada (Schagen et al., 1999).

Los estudios de deterioro cognitivo en pacientes sometidas a quimioterapia en los 2 años previos y un grupo control, indican diferencias significativas, además los pacientes con tratamiento en curso tenían un menor rendimiento en los tests cognitivos, señalando que el deterioro cognitivo empieza durante el tratamiento y persiste aún dos años después. El riesgo de desarrollar deterioro cognitivo es considerablemente más alto (OR=6.4) en el grupo con tratamiento en

comparaci3n con pacientes sin quimioterapia (Brezden et al., 2000; Schagen et al., 1999).

Estudios posteriores confirmaron estos hallazgos, los investigadores observaron que aproximadamente la mitad de las pacientes evaluadas en un hospital de Canad3 obtuvieron un rendimiento cognitivo pobre (comparado con el grupo control), e independientemente de la edad; siendo los aspectos m3s afectados la atenci3n, concentraci3n y lenguaje (Tchen et al., 2003). Del mismo modo, investigaciones en pacientes que fueron tratadas con quimioterapia mostraron que alrededor del 52% desarrollaron una disminuci3n en 3reas cognitivas del cerebro post-tratamiento, siendo los dominios m3s afectados la habilidad motora, visuo-espacial, y de memoria; adem3s de obtener una baja puntuaci3n cognitiva total (Jansen et al., 2011).

En una poblaci3n latinoamericana, estudios en pacientes tratadas con quimioterapia presentaron una disminuci3n significativa del rendimiento de memoria verbal, y memoria de trabajo con respecto al grupo control. Adem3s, no observaron diferencias significativas en las escalas de ansiedad y depresi3n entre estos grupos (Bonilla Santos et al., 2016).

Durante los 3ltimos a3os se ha acumulado mayor evidencia que respalda el da3o producido por la quimioterapia en pacientes con c3ncer de mama, entre los cuales destacan estudios con resonancia magn3tica por im3genes (MRI, por sus siglas en ingl3s), los cuales permitieron evidenciar un cambio en la conectividad neuronal (Miao et al., 2016), y una disminuci3n de la activaci3n de la corteza frontal al realizar tareas cognitivas (McDonald & Saykin, 2014).

La incidencia del deterioro cognitivo asociado a quimioterapia puede variar entre poblaciones (por ejemplo estudios en poblaciones de Europa, Norteam3rica, Asia), con una frecuencia entre el 16% al 75% (Casavilca-Zambrano et al., 2017); sin embargo, no existen reportes acerca de esta condici3n en la poblaci3n peruana. Por otro lado, la etiolog3a del deterioro cognitivo asociada a quimioterapia a3n no se ha dilucidado completamente.

Algunos estudios in vivo reportan la existencia de mecanismos moleculares y gen3ticos involucrados en el desarrollo de esta enfermedad como el da3o en la barrera hemato-encef3lica, estr3s oxidativo, desregulaci3n de citocinas, da3o en

la reparación neuronal y en el material genético (Banach & Juranek, 2017; Ramalingayya et al., 2016; Ren et al., 2019).

El componente genético también tendría un rol en el desarrollo de esta enfermedad, específicamente con una mayor sensibilidad de ciertos pacientes a desarrollar deterioro cognitivo asociado a quimioterapia. Por ejemplo, el gen Brain derived neurotrophic factor (BDNF) es fundamental en la reparación y supervivencia neuronal (Savitz et al., 2006), por lo que podría ser una potencial terapia contra la enfermedad de Alzheimer (Wu et al., 2016) y daño cerebral traumático (Wurzelmann et al., 2017). Diferentes variaciones en la secuencia nucleotídica de este gen han sido reportadas, como la variante Val66Met, la cual tendría influencia en la sensibilidad de los individuos portadores para desarrollar deterioro cognitivo asociado a quimioterapia. Esta variante produce una translocación subcelular deficiente por lo que también se le ha asociado a alteraciones en la función neurocognitiva en adultos sanos (Egan et al., 2003; Notaras et al., 2015).

El gen de la apolipoproteína E (APOE) también podría contribuir en la predisposición para desarrollar deterioro cognitivo asociado a quimioterapia (Nelson et al., 2007), este presenta 3 alelos más frecuentes ($\epsilon 2$, $\epsilon 3$ y $\epsilon 4$), de los cuales el alelo $\epsilon 4$ ha sido asociado con la enfermedad de Alzheimer (Ahles et al., 2003; Richard & Amouyel, 2001) y otras enfermedades neurodegenerativas como esclerosis múltiple y lateral (Krasemann et al., 2018).

Aunque hasta el momento no se han reportado fármacos para prevenir el deterioro cognitivo asociado a quimioterapia, estudios recientes en modelos experimentales señalan el potencial de la metformina y astaxantina para prevenir esta condición (El-Agamy et al., 2018; Zhou et al., 2016).

Finalmente, estudios adicionales permitirían desarrollar pruebas moleculares en base a biomarcadores que identificarían a los pacientes con cáncer de mama con mayor riesgo de presentar deterioro cognitivo, pudiendo aplicarles un tratamiento preventivo mejorando significativamente su calidad de vida.

2.2. BASE TEÓRICA

2.2.1. Cáncer de Mama

El cáncer de mama o neoplasia de mama es una enfermedad en la que células mamarias anormales crecen sin control formando tumores. La forma más temprana (in situ) no representa un riesgo para la vida, sin embargo, si no se controla, las células cancerosas pueden diseminarse en el tejido mamaria y/o en los ganglios linfáticos cercanos (invasión), además, puede extenderse también a otros tejidos mediante un proceso denominado metástasis (CDC, 2023, Sección Cáncer de Mama).

Según estadísticas de GLOBOCAN, el cáncer de mama es el tipo de cáncer más frecuente en mujeres, representando el 11.7% de todos los tipos de cáncer a nivel mundial y con una incidencia de 2 261 419 casos nuevos al año, representando un 24.5% del total (Figura 1). En la población peruana afecta anualmente a 6 860 mujeres, un 18.5% de la población peruana afectada por el cáncer.

Estimated number of new cases in 2020, worldwide, both sexes, all ages

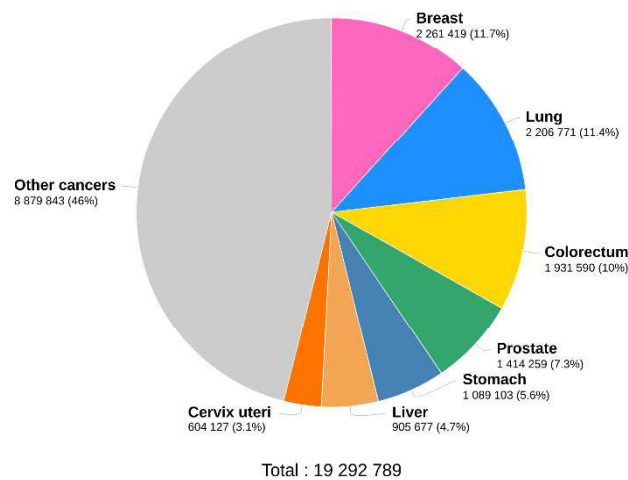


Figura 1. Número estimado de casos nuevos de cáncer de mama por año a nivel mundial.

Fuente: Global Cancer Observatory (<http://gco.iarc.fr/>)

En la población femenina, la mortalidad de este tipo de cáncer es la más alta, provocando el deceso de 684 996 pacientes cada año, representando el 15.5% de muertes por cáncer a nivel mundial (Figura 2). En la población peruana cada año fallecen 1 824 mujeres con cáncer de mama, representando el 9.8% del total de decesos por cáncer en la población femenina (Ferlay et al., 2018).

Estimated number of deaths in 2020, worldwide, females, all ages

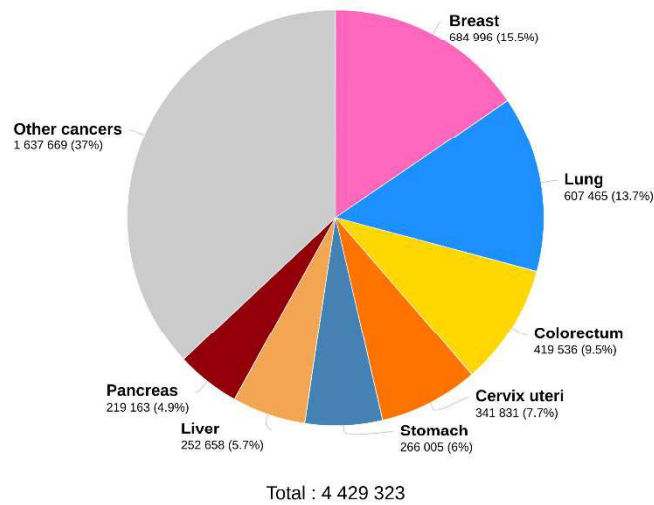


Figura 2. Número estimado muertes por cáncer de mama por año en la población femenina a nivel mundial.

Fuente: Global Cancer Observatory (<http://gco.iarc.fr/>)

2.2.2. Clasificación molecular

El tumor puede ser clasificado según el patrón de expresión de ciertos genes, lo cual es determinado a partir de una biopsia del tumor primario, la cual se fija en parafina y mediante técnicas de inmunohistoquímica se tiñen los marcadores hormonales ER (Receptor de Estrógenos), PR (Receptor de Progesterona), la proteína HER2 (Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico Humano 2) y el Ki67 (Proteína indicadora de proliferación celular).

Según la combinación de estos marcadores determina 4 subtipos, los cuales se muestran en la Tabla 1 (Eliyatkın et al., 2015).

Tabla 1. Clasificación molecular del cáncer de mama haciendo uso de 6 biomarcadores.

Subtipo molecular	Perfil de biomarcadores
Luminal A	ER+ y/o PR+, HER2-, y Ki67 <14%
Luminal B	ER+ y/o PR+ y HER2+ (Grupo luminal HER2) ER+ y/o PR+, HER2-, y Ki67 >14%
HER2	ER-, PR-, and HER2+
Tipo basal	ER-, PR-, HER2-

Fuente: Adaptado de Eliyatkin, N., Yalçın, E., Zengel, B., Aktaş, S., & Vardar, E. (2015). Molecular Classification of Breast Carcinoma: From Traditional, Old-Fashioned Way to A New Age, and A New Way. *The Journal of Breast Health*, 11(2), 59.

Asimismo, cada subtipo de tumor presenta diferentes características según el patrón de biomarcadores expresado, variando el patrón de expresión génica, las características clínicas, siendo clave para predecir la respuesta al tratamiento y pronóstico de cada paciente (Tabla 2)(Schnitt, 2010).

Tabla 2. Características de los diferentes tipos de cáncer de mama.

	Subtipo molecular		
	Luminal	HER2	Tipo basal
Patrón de expresión génica	Alta expresión de receptores hormonales y genes asociados (Luminal A > Luminal B)	Alta expresión de HER2 y otros genes asociados. Baja expresión de receptores hormonales y asociados.	Alta expresión de genes epiteliales basales. Baja expresión de receptores hormonales, HER2 y genes asociados.
Características clínicas	Alrededor del 70% de tumores invasivos. Luminal B sobreexpresa también HER2	Alrededor del 15% de tumores invasivos. ER/PR negativo. Mayor probabilidad de ser de alto grado.	Alrededor del 15% de tumores invasivos. ER/PR/HER2 negativo (Triple negativo).
Respuesta al tratamiento y pronóstico	Respuesta a la terapia endocrina. Respuesta a la quimioterapia variable. Mejor pronóstico para Luminal A	Respuesta a trastuzumab. Respuesta a quimioterapia basada en antraciclinas. Generalmente mala pronóstico.	Sin respuesta endocrina ni a trastuzumab. Relativamente sensible a quimioterapia con derivados de platino e inhibidores PARP. Generalmente mala pronóstico

Fuente: Adaptado de Schnitt, S. J. (2010). Classification and prognosis of invasive breast cancer: From morphology to molecular taxonomy. Modern Pathology.

2.2.3. Tratamiento quimioterapéutico

2.2.3.1. Quimioterapia adyuvante

La quimioterapia adyuvante es el tratamiento administrado luego de la resección del tumor, con la finalidad de eliminar los rezagos de tejido tumoral que puedan quedar en el organismo y micrometástasis que pueda haberse desarrollado a partir del tumor primario (Cardoso et al., 2019; Senkus et al., 2015). La finalidad de este tratamiento es aumentar la probabilidad de que el paciente pueda sobrevivir más tiempo sin recurrencia de la enfermedad. Este tratamiento puede estar acompañado de terapia biológica con trastuzumab y/o pertruzumab (para tumores con sobreexpresión de HER2)(Swain et al., 2015; von Minckwitz et al., 2017), palbociclib (para tumores con sobreexpresión de CDK4 y/ 6) (Bradley et al., 2015), radioterapia en la zona donde se desarrolló el tumor primario (van Maaren et al., 2016) y adicionalmente puede estar seguido por tratamiento con inhibidores de aromatasas como el anastrozol (para tumores positivos para receptores hormonales)(Turner et al., 2015).

2.2.3.2. Quimioterapia neoadyuvante

La quimioterapia neoadyuvante es el tratamiento que es administrado previo a la cirugía del tumor, en pacientes con cáncer localmente avanzado y aquellos que requieran una reducción del tamaño tumoral previo a la resección del mismo (Masood, 2016). Si la combinación de agentes quimioterapéuticos no funciona y el tumor no se reduce en volumen o continúa desarrollándose se tienen dos opciones, cambiar de esquema de quimioterapia o realizar la cirugía (Lebert et al., 2018; Untch et al., 2014).

2.2.4. Reacciones adversas de la quimioterapia

El tratamiento quimioterapéutico se enfoca en interferir con el ciclo celular mediante su interacción con ADN/ARN y su metabolismo/reparación, y puede ser agrupado según el tipo de molécula que se usa en: agentes alquilantes, alcaloides, antibióticos y antimetabolitos.

Este tipo de tratamiento está asociado a numerosos efectos adversos, los cuales incluyen síntomas de toxicidad temprana (inmediata) y tardía (crónica), con una intensidad variable desde grado 1 (bajo) hasta un grado potencialmente mortal/incapacitante (Schirrmacher, 2019).

Tabla 3. Efectos adversos tempranos y tardos de la quimioterapia.

Efectos adversos tempranos (0 – 6 meses)	Efectos adversos tardos (6 meses en adelante)
Citopenias	Cardiomiopatía
Fatiga	Disfunción neurocognitiva
Alopecia	Impacto psicosomático
Dolor músculo-esquelético	Menopausia tardía
Neuropatía periférica	Pérdida de la fertilidad
Disfunción neurocognitiva	Neuropatía periférica

Fuente: Adaptado de Schirmacher, V. (2019). From chemotherapy to biological therapy: A review of novel concepts to reduce the side effects of systemic cancer treatment (Review). *International Journal of Oncology*.

Dependiendo del tipo de agente quimioterapéutico administrado tenemos efectos adversos específicos:

La administración de antraciclinas como epirrubicina y doxorubicina causa cardiotoxicidad, y particularmente a dosis elevadas causa pérdida de la función cardíaca, a menudo en grado subclínico, asimismo la terapia biológica con trastuzumab, enfocado en el bloqueo de receptores HER2, es altamente cardiotoxicidad particularmente cuando se administra con antraciclinas (Perez et al., 2008).

La administración de quimioterapéuticos derivados del platino causa más de 40 efectos adversos conocidos, los cuales pueden dividirse en 7 categorías: nefrotoxicidad, ototoxicidad, neurotoxicidad, cardiotoxicidad, toxicidad hematológica, hepatotoxicidad y toxicidad gastrointestinal (Tabla 4) (Oun et al., 2018).

Tabla 4. Clasificación y principales efectos adversos del tratamiento con agentes quimioterapéuticos derivados del platino.

Categorías	Efectos adversos
Nefrotoxicidad	Daño renal agudo Hipomagnesemia Síndrome de Falconi
Ototoxicidad	Perdida permanente de audición Otalgia
Neurotoxicidad	Neuropatía periférica Parestesia
Cardiotoxicidad	Arritmias Isquemia cardiaca Angina
Toxicidad hematológica	Leucopenia Neutropenia Trombocitopenia Anemia
Hepatotoxicidad	Dilatación sinusoidal y obstrucción Hiperplasia nodular
Toxicidad Gastrointestinal	Náuseas y vómitos Dispepsia

Fuente: Adaptado de Oun, R., Moussa, Y. E., & Wheate, N. J. (2018). The side effects of platinum-based chemotherapy drugs: A review for chemists. In Dalton Transactions.

2.2.5. Deterioro cognitivo asociado a quimioterapia

El sistema nervioso es vulnerable a los efectos inespecíficos de la quimioterapia y posee una baja capacidad de recuperación debido a su naturaleza de células no proliferativas, en primer lugar estas carecen de algunos mecanismos de reparación de ADN, haciéndolas más susceptibles al daño y a la apoptosis, por otro lado, estas células tienen un sistema desarrollado de microtúbulos a través del cual llevan las señales para ejercer su función comunicativa con otras neuronas, lo que las hace particularmente susceptibles a agentes

quimioterapéuticos desestabilizadores de microtúbulos como los taxanos (B. T. Chen et al., 2020; Nguyen & Ehrlich, 2020).

El deterioro cognitivo asociado a quimioterapia es un efecto adverso del tratamiento con estos fármacos los cuales causan una serie de problemas a nivel cognitivo, siendo las más frecuentes las alteraciones en la memoria de corto plazo, memoria de trabajo, y habilidad verbal, y con menor frecuencia la alteración de la memoria visuo-espacial, y atención, los cuales pueden persistir hasta varios años terminado el tratamiento antineoplásico (Hedayati et al., 2012; Koppelmans et al., 2012).

Reportes de diferentes autores detallan que las áreas cognitivas más afectadas son generalmente la atención, memoria, función ejecutiva y procesamiento cognitivo, al comparar poblaciones de pacientes sometidos a quimioterapia con una población control (Ahles et al., 2012; X. Chen et al., 2013; Ibrahim et al., 2021).

2.2.6. Herramientas de medición de la función cognitiva

La aplicación de tests cognitivos que abarquen la medición funcional de las áreas afectadas es trascendental para una detección precisa. En la población de estudio, se utilizaron los tests cognitivos: IFS (INECO Frontal Screening), ACE (*Addenbrooke's Cognitive Examination*) y FER (Test de reconocimiento de emociones).

El test cognitivo IFS evalúa la función ejecutiva, la cual es llevada a cabo por la corteza pre-frontal, área involucrada en varios desórdenes neurológicos y psiquiátricos (Gleichgerrcht et al., 2011; Teresa Torralva et al., 2009) y ha sido validada previamente en nuestra población (Custodio et al., 2015) en la cual se determinó que presenta una alta sensibilidad y especificidad.

La prueba ACE es una herramienta de evaluación cognitiva creada para detectar deterioro cognitivo leve (MCI) (Yoshida et al., 2012) y ha sido validado previamente en nuestra población, comprobando su practicidad y utilidad para la discriminación de demencia incipiente y depresión (Herrera-Pérez et al., 2013).

El test cognitivo FER evalúa el dominio de cognición social, la integración de procesos mentales que permiten la interacción entre personas, y abarca el reconocimiento de expresiones faciales, teoría de la mente y empatía. La prueba consiste en el reconocimiento de expresiones faciales que denotan 4 emociones: felicidad, sorpresa, ira y tristeza.

2.2.7. Componente genético asociado a deterioro cognitivo

Se han propuesto diferentes mecanismos que puedan causar el deterioro cognitivo asociado a la quimioterapia en pacientes con cáncer, entre los cuales están la neuroinflamación, atrofia de hipocampo, reducción de la concentración de neurotransmisores, y reducción de materia gris cortical, además la presencia de polimorfismos en genes que participan en el desarrollo y metabolismo neuronal, como el polimorfismo rs6265 (Val66Met) en el gen BDNF, el cual produce una alteración en la traslocación subcelular de la proteína traducida causando una reducción de los niveles de esta, estaría asociado al desarrollo de deterioro cognitivo (Jehn et al., 2015; Zimmer et al., 2015), esto se observó de igual forma en una muestra de pacientes con enfermedad de Parkinson, en la que encontraron asociación entre el polimorfismo rs6265 y el deterioro cognitivo (Altmann et al., 2016). Asimismo, pacientes portadores de la variante alélica 'A' presentan un riesgo mayor de progresión de declive cognitivo subjetivo a deterioro cognitivo leve, y de deterioro cognitivo leve a enfermedad de Alzheimer, pero solo en la población femenina (Bessi et al., 2020). Además, en pacientes con deterioro cognitivo leve, aquellos que presentan la variante alélica 'A' presentaron un riesgo mayor de progresión de la enfermedad que los no portadores ("GG") (Forlenza et al., 2010).

Es probable que polimorfismos en genes asociados a enfermedades neurodegenerativas, como APOE, puedan ser predictores del desarrollo de deterioro cognitivo en pacientes que reciben tratamiento quimioterapéutico (Ahles et al., 2003; Mandelblatt et al., 2018). Reportes previos señalan que individuos con el alelo ε4 presentan un rendimiento cognitivo menor comparado en poblaciones sanas, con deterioro cognitivo leve y con enfermedad de Alzheimer (Fan et al., 2019). Se ha reportado también que los portadores del alelo ε4 presentan el doble de riesgo de presentar deterioro cognitivo leve (Albert et al., 2014), y en poblaciones con deterioro cognitivo leve, los portadores del alelo ε4 tienen menos capacidad para memorizar y realizar actividades funcionales, así como atrofia del hipocampo (Farlow et al., 2004). La región promotora de este gen también ha sido analizada, siendo el polimorfismo rs405509 el más estudiado, señalándose que los individuos con ambos alelos ("TT") presentaron una disminución de la función cognitiva en áreas como memoria episódica, función ejecutiva (Shu et al., 2015), asimismo individuos de edad avanzada con este genotipo presentaron una disminución más rápida de la capacidad cognitiva relacionada a la edad (Chang et al., 2017), los resultados de ambos estudios se dieron independientemente del alelo de APOE de los individuos.

3. HIPÓTESIS

Ha: Las variantes alélicas en los genes APOE y BDNF están asociadas al desarrollo de deterioro cognitivo en pacientes peruanas con cáncer de mama que reciben quimioterapia adyuvante.

Ho: Las variantes alélicas en los genes APOE y BDNF no están asociadas al desarrollo de deterioro cognitivo en pacientes peruanas con cáncer de mama que reciben quimioterapia adyuvante.

4. OBJETIVOS

4.1. Objetivo general

- Determinar la asociación entre las variantes alélicas en los genes APOE y BDNF y el desarrollo de deterioro cognitivo en pacientes peruanas con cáncer de mama tratadas con quimioterapia adyuvante.

4.2. Objetivos específicos

- Identificar las variantes en el gen APOE presentes en las pacientes con cáncer de mama evaluadas.
- Identificar las variantes en el gen BDNF presentes en las pacientes con cáncer de mama evaluadas.
- Evaluar la asociación entre la presencia de variantes alélicas en los genes APOE y BDNF para desarrollar deterioro cognitivo en las pacientes con cáncer de mama tratadas con quimioterapia adyuvante.
- Determinar diferencias entre los puntajes obtenidos por los pacientes en cada evaluación cognitiva homocigoto silvestre y pacientes con alelo mutante.

5. MATERIALES Y MÉTODOS

5.1. Lugar de ejecución del estudio

El estudio clínico y molecular se realizó en el Laboratorio de Biología Molecular del Banco de Tejidos Tumorales del Instituto Nacional de Enfermedades neoplásicas.

5.2. Tipo y diseño del estudio

Tipo de investigación asociativa.

Diseño no experimental, tipo casos con control interno (solo pacientes).

5.3. Universo

Pacientes mujeres diagnosticadas recientemente con cáncer de mama en el INEN entre enero y marzo del 2019.

5.4. Población y muestra de estudio

La identificación de candidatas se llevó a cabo utilizando la base de datos del INEN, se seleccionaron todas las pacientes con cáncer de mama cuyo esquema de tratamiento sea únicamente quimioterapia, luego éstas fueron contactadas para invitarlas a participar en el estudio.

De las pacientes participantes, se seleccionó una muestra de aquellas que cumplieran con los criterios de inclusión y que hayan firmado el consentimiento informado aprobado por el comité de ética institucional. Las pacientes que contaban con algún criterio de exclusión o eliminación fueron retiradas del estudio.

i. Criterios de inclusión:

- a. Mujeres mayores de 18 años diagnosticadas con cáncer de mama.
- b. Pacientes con diagnóstico confirmado de cáncer de mama por anatomía patológica.
- c. Presentar valores normales de hormona estimulante de la tiroides (TSH), tiroxina (T4) y triyodotironina (T3), vitamina B12 (Indicadores de función cognitiva normal)
- d. Adecuada función hepática, renal y cardíaca.
- e. Contar con muestra de sangre antes de iniciar tratamiento y a los 9 meses de haber iniciado el tratamiento.

- ii. Criterios de exclusi3n:
 - a. Presencia de met3stasis.
 - b. Alg3n tipo de desorden neurol3gico.
 - c. Presentar alg3n tipo de enfermedad autoinmune.
 - d. Pacientes embarazadas.
 - e. Si reciben tratamiento adicional.
 - f. Pacientes con estado depresivo, (Inventario de depresi3n de Beck)

- iii. Criterios de eliminaci3n
 - a. Material biol3gico insuficiente.
 - b. Evaluaci3n de funci3n cognitiva incompleta.

La informaci3n cl3nico-patol3gica de cada paciente fue obtenida a trav3s de la revisi3n de las historias cl3nicas.

5.5. Evaluaci3n de la funci3n cognitiva

La funci3n cognitiva fue evaluada aplicando tres pruebas previamente validadas en la ciudad de Lima: *Addenbrooke's Cognitive Examination (ACE)*, el *INECO frontal screening (IFS)* y el *Facial Emotion Recognition (FER)* (Custodio et al., 2015, 2016) en tres cortes de tiempo, E0 (Antes de la quimioterapia), E1 (A la mitad del tratamiento) y E2 (terminada la quimioterapia). En cada corte se aplicaron los mismos tests a cargo de dos psic3logas capacitadas en el Instituto Peruano de Neurociencias. Las preguntas incluidas en cada test son preguntas estandarizadas para medir y analizar el rendimiento cognitivo de 3reas espec3ficas.

5.5.1. Tests cognitivos

Las preguntas del test ACE eval3an seis 3reas cognitivas: Orientaci3n (10 pts.), atenci3n (8 pts.), memoria (35 pts.), fluencia verbal (14 pts.), lenguaje (28 pts.) y habilidades visuo-espaciales (5 pts.) con un puntaje total de 100.

El test IFS eval3a las funciones ejecutivas e incluye 8 subtests: Programaci3n motora (3 pts.), control motor inhibitorio (3 pts.), instrucciones conflictivas (3 pts.), recuento de d3gitos en orden inverso (6 pts.), memoria de trabajo espacial (4 pts.), memoria de trabajo verbal (2 pts.), capacidad de abstracci3n (3 pts.) y control inhibitorio verbal (6 pts.) con un puntaje total de 30.

Finalmente, el test FER eval3a la habilidad de reconocer emociones mediante el reconocimiento de expresiones faciales, las preguntas son de opci3n m3ltiple en

la cual al paciente se le muestran fotos de expresiones faciales y debe marcar la opción que considere representa la expresión facial mostrada.

5.6. Análisis Molecular

5.6.1. Extracción y conservación de la sangre

La sangre fue colectada por flebotomía por un profesional capacitado del Banco de Sangre del INEN, las muestras se colectaron en tubos Vacutainer® con EDTA K₂ y se homogenizaron por inversión. A partir del tubo primario se dispensó 500 µL de sangre total en criotubos de 2.0 mL, los cuales fueron almacenadas en una congeladora a -20 °C en el Banco de Tejidos Tumorales del INEN (BTT) hasta el momento de ser procesados.

El dosaje de la hormona estimulante de la tiroides (TSH), tiroxina (T4), triyodotironina (T3) y vitamina B12, se realizó como un servicio por un laboratorio certificado externo.

5.6.2. Extracción de ADN

La extracción de ácido desoxirribonucleico (ADN) se realizó a partir de la sangre total congelada usando el kit comercial “High Pure PCR Template Preparation Kit - Roche Life Science”. La calidad del ADN obtenido se evaluó utilizando el NanoDrop™ 2000c y se verificó la integridad mediante electroforesis en geles de agarosa al 1% en buffer TAE 1X. Las muestras de ADN fueron almacenadas a -20 °C hasta su uso.

5.6.3. Amplificación de los genes BDNF y APOE.

La región que contiene el polimorfismo Val66Met (G>A), variante rs6265 en el gen BDNF se amplificó haciendo uso de los cebadores forward: 5'-GGACTCTGGAGAGCGTGAA-3' y reverse: 5'-CGTGTACAAGTCTGCGTCCT-3 (Tabla 5), descritos previamente (Ng et al., 2017).

Tabla 5. Secuencia de los cebadores usados para la amplificación del gen BDNF.

Gen	Sentido	Secuencia (5'- 3')
BDNF	Forward	GGACTCTGGAGAGCGTGAA
	Reverse	CGTGTACAAGTCTGCGTCCT

El mix de PCR se compuso de 12.5 µL de “Q5 ® High-Fidelity 2X Master Mix - New England Biolabs”, 1.25 µL de primer forward, 1.25 µL de primer reverse, 8 µL de agua ultrapura y 2 µL de ADN (25 ng/µL) (Tabla 6), y el programa de amplificación fue el siguiente: Denaturación inicial a 98°C por 30 segundos, seguido de 30 ciclos a: 98°C por 10 segundos, 62°C por 10 segundos, 72°C por 10 segundos, y finalmente una extensión final a 72°C por 2 minutos (Tabla 7).

Los productos de PCR fueron visualizados mediante electroforesis en agarosa al 2% teñido con 20 µL de colorante de ácidos nucleicos Nancy-520 (Sigma), en cada corrida se usó 1 µL de cada muestra combinada con 1 µL de Loading Buffer 6X (Thermo Scientific) las cuales fueron corridas a 90 V por 40 minutos. Los geles fueron visualizados en un transiluminador de luz azul.

Tabla 6. Protocolo de amplificación para el gen BDNF.

Componente	Concentración	Volumen
ADN	25 ng/µL	2 µL
Primer Forward	1.25 µM	1.25 µL
Primer Reverse	1.25 µM	1.25 µL
Master Mix	2X	12.5 µL
Agua ultrapura	-	8 µL
Colorante de ácidos nucleicos	1000x	20 µL
Buffer de carga	6X	1 µL
Total	-	25 µL

Tabla 7. Programa de amplificación para el gen BDNF

Temperatura	Tiempo	Ciclos
98 °C	30 seg	1
98 °C	10 seg	
62 °C	10 seg	30
72 °C	10 seg	
72 °C	2 min	1
12 °C	∞	-

Para el gen APOE, se amplificó la región que contiene las variantes rs429358, rs7412 y que determinan los alelos ε2, ε3 (silvestre) y ε4 haciendo uso de los cebadores forward: 5'- AGCCCTTCTCCCCGCCTCCCACTGT -3' y reverse: 5'- TCCGCCACCTGCTCCTTCACCTCG -3 (Tabla 8), descritos previamente (Zhong et al., 2016),

Tabla 8. Secuencia de los cebadores usados para la amplificación del gen APOE.

Gen	Sentido	Secuencia (5'- 3')
APOE	Forward	AGCCCTTCTCCCCGCCTCCCACTGT
	Reverse	TCCGCCACCTGCTCCTTCACCTCG

El mix de PCR se preparó haciendo uso de 12.5 µL de “Q5 ® High-Fidelity 2X Master Mix - New England Biolabs”, 1.25 µL de primer forward, 1.25 µL de primer reverse, 8 µL de agua ultrapura y 2 µL de ADN (25 ng/µL) (Tabla 9). El programa de amplificación usado fue el siguiente: Denaturación inicial a 98°C por 30 segundos, seguido de 30 ciclos a: 98°C por 10 segundos, 68 °C por 10 segundos, 72°C por 8 segundos, y finalmente una extensión final a 72°C por 2 minutos (Tabla 10).

Los productos de PCR fueron visualizados mediante electroforesis en agarosa al 2% teñido con 20 µL de colorante de ácidos nucleicos Nancy-520 (Sigma), en cada corrida se usó 5 µL de amplicón combinado con 1 µL de Loading Buffer 6X (Thermo Scientific), y fueron corridas a 90 V por 40 minutos. Los geles fueron visualizados en un transiluminador de luz azul.

Tabla 9. Protocolo de amplificación para el gen APOE

WT (↑↑↓)	ε	/ IXIT ↑↑↓ (XII↓)
a ↑↑↑ a ↓	ε	ε
t/wv ↓ C		
t ↑↑↑	ε	ε a
↓ ↓ ↓		
I a、		
t ↑↑↑	ε	ε a
wt ↓ ↓ ↓		
I a、		
! ↓ ↓	ε	ε
! 5b ↓	ε	ε ↓ ↓
↓ ↓ ↓		

Tabla 10. Programa de amplificación para el gen APOE

WT Iix ↑↑↑ ↓	ε IixX / ↓ ↓
↓ ↓	ε ↓ ↓
↓ ↓	ε ↓ ↓
ε ↓ ↓	ε ↓ ↓
h ↓ ↓	ε ↓ ↓
h ↓ ↓	ε ↓ ↓
ε ↓ ↓	ε ↓ ↓

5.6.4. Secuenciamiento de los genes BDNF y APOE

Se enviaron en total 88 productos de PCR a una empresa extranjera para el secuenciamiento capilar (Sanger automático) en ambos sentidos. Los electroferogramas y secuencias obtenidas se analizaron mediante el uso del programa bioinformático BioEdit v.7.0.5 para visualizar, curar las secuencias y determinar los genotipos y alelos de cada paciente.

5.6.5. Análisis Estadístico

La información obtenida de la encuesta clínica, test cognitivo y resultados de laboratorio fueron ingresadas en el programa Excel (Microsoft office) y analizados en el programa estadístico R studio.

Con el fin de valorar la relación de los esquemas de quimioterapia con los puntajes de los test se definen tres grupos de pacientes, para cada evaluación, según si recibieron Adriamicina y Ciclofosfamida (AC) + Paclitaxel, recibieron solo AC o recibieron otros esquemas (que incluyen solo Paclitaxel, o esquemas con Docetaxel, Ciclofosfamida y Capecitabina); y se comparan los puntajes entre los grupos y los puntajes entre evaluaciones en cada grupo.

Los genotipos se determinaron en las 88 muestras secuenciadas para ambos genes y los análisis estadísticos siguientes consideraron solo a las pacientes que concluyeron los tests cognitivos, dando un total de 73 pacientes incluidas para los análisis comparativos y de asociación.

El puntaje de cada test se calcula como el número total de preguntas correctas y el fenotipo se dicotomiza según si la paciente aumentó el puntaje o disminuyó su puntaje según su test basal (E0) y si porta o no, al menos un alelo mutante rs6265 en el gen BDNF. Se consideró a las pacientes con deterioro cognitivo post-quimioterapia a las que disminuyeron su rendimiento en cada test en al menos 1 punto entre el puntaje obtenido en el corte E2 (Test Post-Quimioterapia) y el puntaje obtenido en el corte E0 (Test Basal). A partir de estos datos categóricos se calcula el "Odds Ratio" (OR) para determinar si la presencia del alelo mutante rs6265 del gen BDNF representa una probabilidad mayor de desarrollar deterioro cognitivo.

Se realizó el análisis de normalidad de los puntajes y de los datos genotípicos haciendo uso de la prueba Shapiro-Wilk. Las diferencias entre evaluaciones E0 (Test Basal), E1 (Test durante el tratamiento quimioterapéutico) y E2 (Test Post-Quimioterapia) según puntaje (Test IFS, ACE, FER y puntaje conjunto de los 3 tests) y según genotipo (GG y GA+AA), se probaron con los test no paramétricos de Wilcoxon y Mann-Whitney, respectivamente, con corrección de Holm para la determinación del p-valor ajustado.

Se consideró un $p < 0.05$ para determinar si existe una diferencia o relación significativa entre los datos analizados.

6. RESULTADOS

6.1. Muestra de estudio

La muestra inicial fue de 124 pacientes mujeres con cáncer de mama evaluadas. El esquema de quimioterapia más frecuente fue el Adriamicina Ciclofosfamida (AC) + Paclitaxel, recibido por 71 (57.3%) pacientes; y el número promedio de ciclos recibidos fue 10.8 (Tabla 11).

Tabla 11. Esquemas y ciclos de quimioterapia de las pacientes evaluadas.

Esquemas	N (%)
AC + Paclitaxel	71 (57.3)
AC	11 (8.9)
Docetaxel	7 (5.6)
AC + Docetaxel	5 (4.0)
AC + Paclitaxel + Docetaxel	5 (4.0)
Paclitaxel	4 (3.2)
Ciclofosfamida + Docetaxel	4 (3.2)
Paclitaxel + Docetaxel	2 (1.6)
Ciclofosfamida	2 (1.6)
AC + Paclitaxel + Capecitabina	1 (0.8)
Solo terapia hormonal	6 (4.8)
No iniciaron QT	6 (4.8)
Ciclos (N=112) [promedio, (DE)]	10.8 (5.3)

QT: quimioterapia; DE: desviación estándar.

6.2. Evaluación cognitiva

En cada evaluación realizada después del inicio del tratamiento con quimioterapia se definieron dos grupos según el aumento (grupo de pacientes (+)) o disminución (grupo de pacientes (-)) del puntaje respecto a la evaluación anterior; ambos grupos se comparan en relación con los ciclos de quimioterapia que fueron recibiendo hasta la evaluación correspondiente.

Posibles diferencias entre evaluaciones sucesivas fueron evaluadas estadísticamente y se consideró un valor $p < 0.05$ para una diferencia o relación significativa.

La primera comparación se realizó entre cortes de tiempo E0 (Corte basal, antes de iniciar el tratamiento con quimioterapia, E1 (Primer corte: durante el tratamiento y E2 (Segundo corte: Finalizado el tratamiento), según el test aplicado, y se observa que para cada uno de los test hay un aumento significativo de los puntajes promedio de cada evaluación tomada con respecto al punto anterior, en todos los casos se obtuvieron diferencias significativas para las comparaciones entre los cortes E0-E1 y E0-E2, para el test ACE se obtuvo diferencia significativa también para la comparación E1-E2 (Figuras 3, 4 y 5).

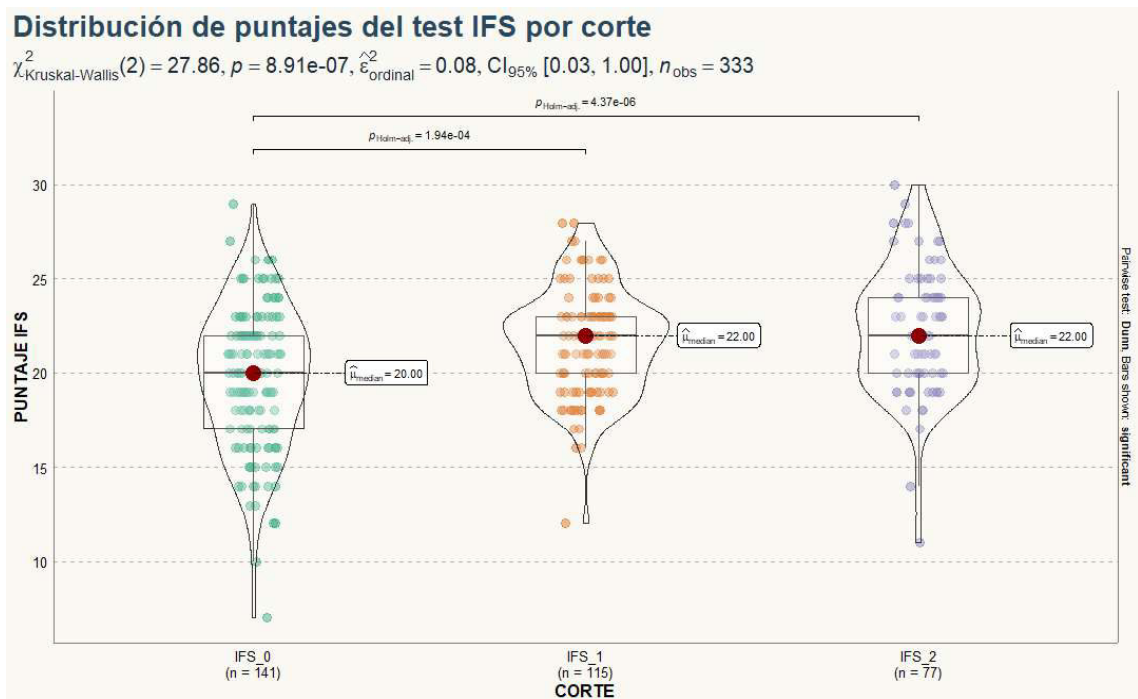


Figura 3. Distribución de los puntajes obtenidos por las pacientes para el test IFS según corte. Se muestran solo las comparaciones significativas entre cortes ($p < 0.05$). Leyenda: Punto rojo (Mediana), Amplitud (Densidad de muestras)

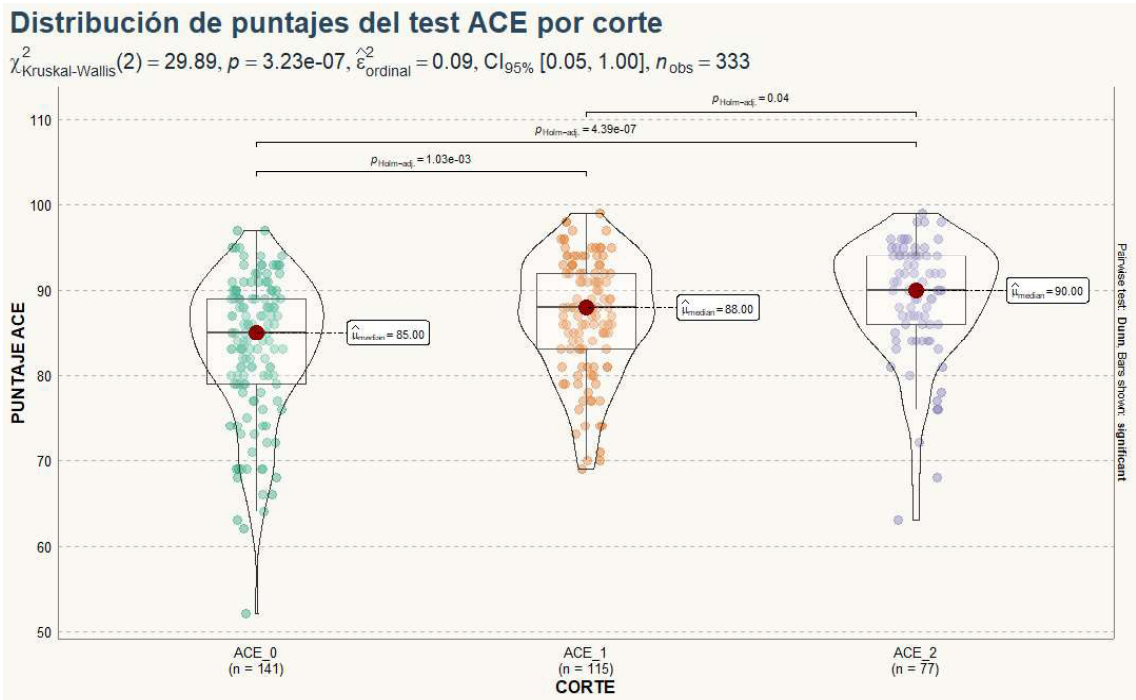


Figura 4. Distribución de los puntajes obtenidos por las pacientes para el test ACE según corte. Se muestran solo las comparaciones significativas entre cortes ($p < 0.05$). Leyenda: Punto rojo (Mediana), Amplitud (Densidad de muestras)

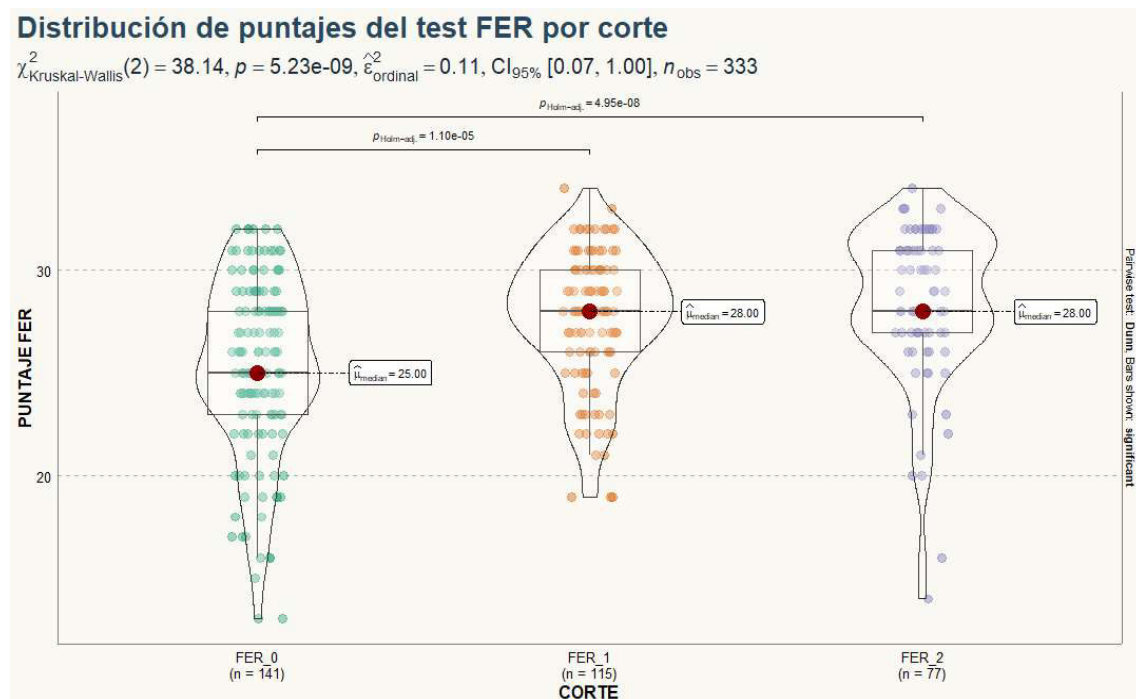


Figura 5. Distribución de los puntajes obtenidos por las pacientes para el test FER según corte. Se muestran solo las comparaciones significativas entre cortes ($p < 0.05$). Leyenda: Punto rojo (Mediana), Amplitud (Densidad de muestras)

Con el fin de valorar la relación de los esquemas de quimioterapia con los puntajes de los test se definieron tres grupos de pacientes para cada evaluación, según si recibieron Adriamicina y Ciclofosfamida (AC) + Paclitaxel, recibieron solo AC o recibieron otros esquemas (que incluyen solo Paclitaxel, o esquemas con Docetaxel, Ciclofosfamida y Capecitabina); y se compararon los puntajes entre los grupos y los puntajes entre evaluaciones en cada grupo, observando un aumento leve de puntajes promedio con respecto a la evaluación anterior (Tabla 12).

Para el test IFS, la comparación de puntajes promedio entre cortes E0 y E1 mostró diferencia significativa entre las pacientes que recibieron los esquemas AC y Otros. Con respecto al test FER, se observó diferencia significativa entre cortes E0 y E1 solo para el esquema AC, mientras que para el esquema Otros, la diferencia fue significativa para la comparación con los esquemas AC + Paclitaxel y AC.

Tabla 12. Comparación de los puntajes del IFS, FER y ACE según esquema.

	IFS			FER			ACE		
	AC + Paclitaxel	AC	Otros	AC + Paclitaxel	AC	Otros	AC + Paclitaxel	AC	Otros
E0, N=112	20.2 (3.9)	18.7 (2.8)	20.1 (3.0)	25.9 (3.6)	23.1 (5.9)	25.5 (4.4)	84.5 (7.5)	80.2 (10.2)	84.3 (7.6)
E1, N=97	21.0 (3.2)	22.0 (2.8)	21.6 (2.1)	27.1 (3.8)	28.8 (2.4)	26.9 (3.3)	86.7 (7.0)	87.1 (7.4)	88.3 (5.8)
		†	†		†	*		†	†

Valores: Promedio (Desviación estándar). AC= Adriamicina-Ciclofosfamida. * Diferencia significativa entre grupos, $p < 0.05$.

† Diferencia significativa con la evaluación anterior, $p < 0.05$

Con respecto a la diferencia de puntajes individuales entre cortes, para la comparación de cortes E1-E0, se observa que para todos los tests cognitivos, la proporción de pacientes que obtuvieron un puntaje mayor es mayor que la de las pacientes que presentaron una disminución de puntaje. En cuanto a la comparación entre cortes E2-E0, se observa un aumento de la proporción de pacientes que presentan una disminución de puntaje, mientras que la proporción de pacientes que presentan un aumento de puntaje fue menor en comparación con la diferencia de puntajes E1-E2 (Tabla 13).

Tabla 13. Comparación de los grupos de pacientes con aumento o disminución de puntajes según evaluaciones cognitivas.

Test cognitivo	Diferencia entre evaluaciones E1 y E0 (n = 124)		Diferencia entre evaluaciones E2 y E0 (n = 73)	
	Disminución (-)	Aumento (+)	Disminución (-)	Aumento (+)
IFS	34 (27.8%)	90 (72.2%)	28 (38.35%)	45 (61.65%)
FER	28 (22.7%)	96 (77.3%)	31 (42.47%)	42 (57.53%)
ACE	34 (27.8%)	90 (72.2%)	32 (43.84%)	41 (56.16%)

6.3. Extracción de ADN

Se extrajeron la totalidad de muestras de ADN de las pacientes con el kit High Pure PCR Template kit de Roche. La concentración y pureza del ADN obtenido a partir de las muestras de sangre total congelada de las pacientes fue medida en Nanodrop™ 2000c, siendo las concentraciones promedio de 91.4 ng/μL, una concentración alta para las subsiguientes reacciones de PCR por lo que cuales se tuvieron que realizar diluciones para una concentración final de 25 ng/μL.

Los ratios de absorbancia a 260/280 fueron los esperados, la mayoría de muestras tenía una excelente calidad con valores entre 1.8 y 2.0, lo cual indica que no existe contaminación con proteínas. Asimismo los ratios de absorbancia a 260/230 fueron mayormente aceptables, con valores por encima de 1.8, sin embargo se obtuvieron varios valores por debajo del umbral, lo que indica generalmente que hay contaminación por compuestos orgánicos, sin embargo al no usarse estos reactivos se concluye que existen restos de sílice provenientes de las columnas del kit, al centrifugar las muestras por 30 segundos a 8 000 RPM para que precipiten y volver a cuantificar, los valores obtenidos se encontraban por encima de 1.8, por lo que para las reacciones de PCR se realizó este procedimiento previo con la finalidad de evitar contaminación y una posible inhibición de la reacción.

Para evaluar la integridad de las muestras de ADN se corrió 5 μL de cada muestra en agarosa al 1%. Los resultados se muestran en la figura 6, en la cual se puede observar una banda muy intensa correspondiente al ADN genómico íntegro, debajo de la misma se observa ADN degradado en poca cantidad, esto debido a que se usaron muestras de

sangre total congeladas a -20 °C por un tiempo, por lo que al ser descongeladas para su procesamiento se perdió algo de ADN sin embargo es mínimo.

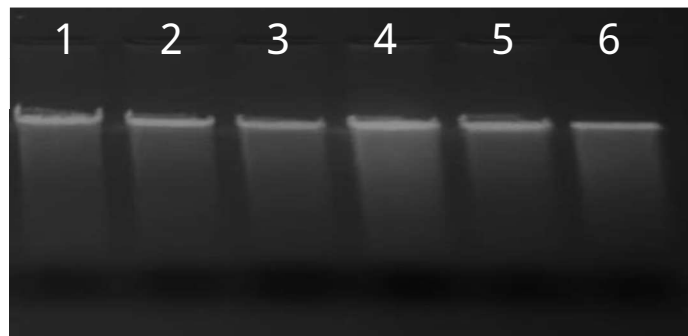


Figura 6. Electroforesis en gel de agarosa al 1% de 6 muestras de ADN obtenidas a partir de sangre total congelada (carriles 1 al 6).

6.4. Amplificación de los genes BDNF y APOE.

El gen BDNF se amplificó haciendo uso del kit Q5 ÷ High-Fidelity 2X Master Mix - New England Biolabs con el protocolo descrito en la tabla 9. Los parámetros del termociclador se muestran en la tabla 10.

Los productos de PCR obtenidos para el gen BDNF tienen un peso de 159 pares de bases, la Figura 7 muestra una corrida electroforética en gel de agarosa al 2% en buffer TAE 1X de 6 amplicones en la cual se observan bandas con una buena intensidad cercanas a la banda de 200 pb del marcador de peso molecular.

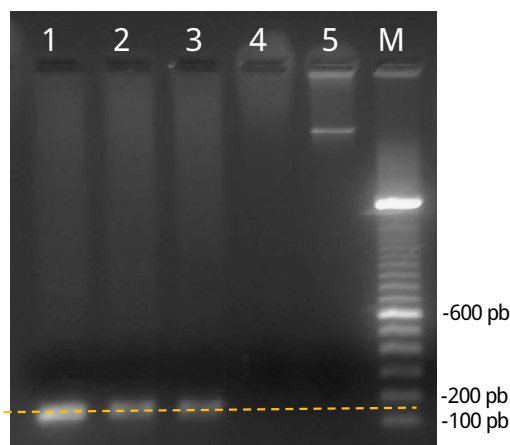


Figura 7. Electroforesis en gel de agarosa al 2% en buffer TAE 1X. Amplificación del gen BDNF de las pacientes mujeres con cáncer de mama. Producto de PCR = 159 pb. 1-3: Muestras de PCR, 4: Control Negativo, 5: ADN genómico, M: Marcador 100 pb.

Los productos de PCR obtenidos para el gen APOE tienen un peso de 588 pares de bases, la figura 8 muestra una corrida electroforética en gel de agarosa al 2% en buffer TAE 1X de 6 amplicones en la cual se observan bandas con una buena intensidad cercanas a la banda central de 600 pb del marcador de peso molecular.

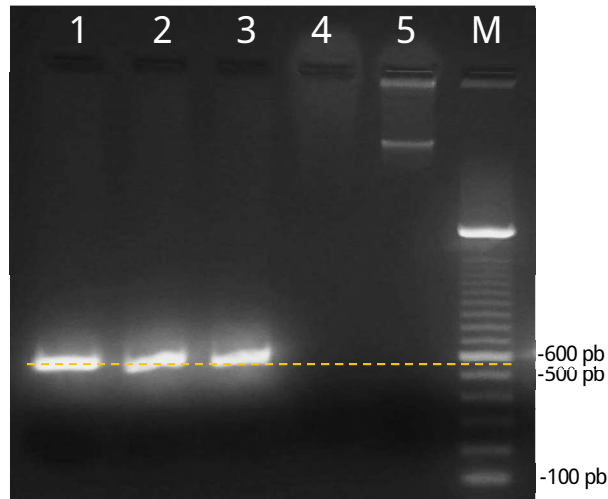


Figura 8. Electroforesis en gel de agarosa al 2% en buffer TAE 1X de la amplificación del gen APOE de las pacientes mujeres con cáncer de mama. Producto de PCR = 588 pb. 1-3: Muestras, 4: Control Negativo, 5: ADN genómico, M: Marcador 100 pb.

6.5. Secuenciamiento de los genes BDNF y APOE

Se secuenciaron los productos de PCR (20 uL) en ambos sentidos mediante la empresa Macrogen (EE. UU.), los cebadores se usaron a una concentración de 5 pmol/l.

La figura 9 muestra dos secuencias nucleotídicas obtenidas del gen BDNF, en la figura 9.A se puede observar un individuo heterocigoto para el polimorfismo rs6265, y en la figura 9.B un individuo homocigoto normal. La frecuencia de la variante alélica rs6265 (alelo 'A') fue de 0.1705 en la población de estudio, con una frecuencia genotípica de homocigotos silvestres de 0.8295, heterocigotos de 0.1519 y de homocigotos mutantes de 0.0114% (Tabla 14).

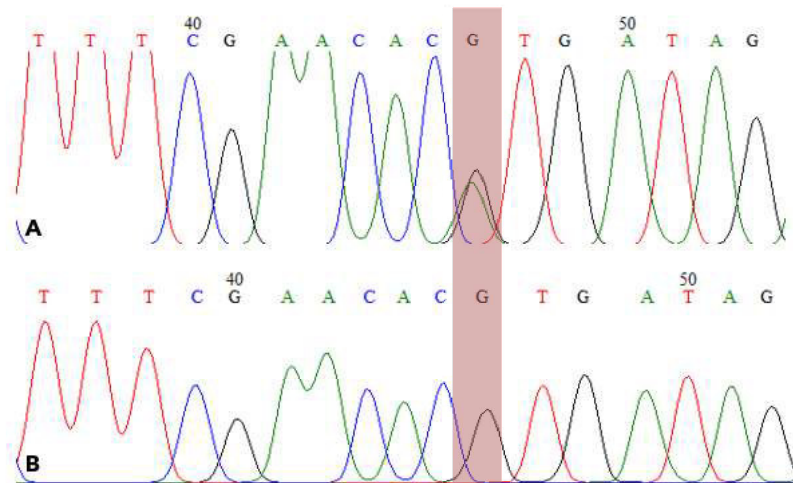


Figura 9. Electroferograma de dos secuencias del gen BDNF. A. Genotipo heterocigoto (A/G) para el polimorfismo Val66Met (rs6265). B. Genotipo homocigoto silvestre (G/G).

Tabla 14. Frecuencias genotípicas del polimorfismo rs6265 en la muestra estudiada

	N	Frecuencia genotípica		
		G/G	G/A	A/A
Población analizada	88	0.8295 (73)	0.1591 (14)	0.0114 (1)

La figura 10 muestra una secuencia nucleotídica obtenidas del gen APOE, en la que se observan dos bases sombreadas correspondientes a los sitios polimórficos rs429358 y rs7412, respectivamente, se observan las bases de referencia, de un individuo homocigoto para el alelo silvestre ε3. La frecuencia del alelo ε3 fue de 100% en la población de estudio (Tabla 15).

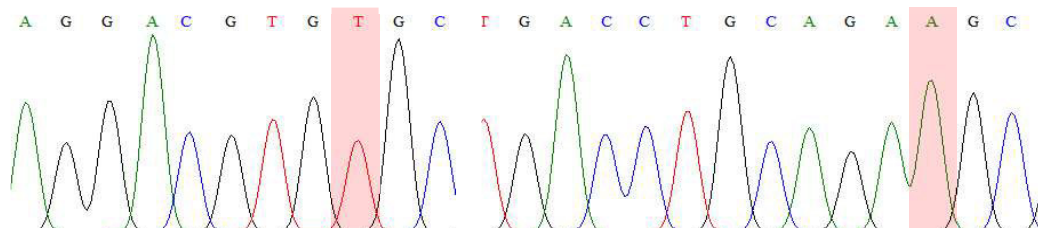


Figura 10. Electroferograma de una secuencia del gen APOE, se muestran resaltadas las posiciones de los sitios polimórficos rs429358 (izquierda) y rs7412 (derecha). El genotipo es homocigoto para el alelo silvestre ε3 (homocigoto silvestre para ambos sitios polimórficos).

Tabla 15. Frecuencias alélicas del gen APOE

	N	Frecuencia genotípica			
		$\epsilon 2/\epsilon 3$	$\epsilon 3/\epsilon 3$	$\epsilon 3/\epsilon 4$	$\epsilon 4/\epsilon 4$
Población analizada	88	0.00	1.00	0.00	0.00

6.6. Análisis estadístico

6.6.1. Test de Hardy-Weinberg

Se calculó el test de Hardy-Weinberg para determinar si la población se encuentra en equilibrio para el polimorfismo rs6265 del gen BDNF, ya que fue el único polimorfismo detectado en las regiones de los genes BDNF y APOE analizadas por secuenciamiento capilar. El análisis reportó un $p = 0.334$ ($p > 0.05$), por lo que se concluye que la población se encuentra en equilibrio.

6.6.2. Odds Ratio según test

Los datos obtenidos fueron organizados en tablas de contingencia agrupados según si hubo presencia de deterioro cognitivo (definiendo presencia de deterioro cognitivo a las pacientes que presentaron una disminución de al menos 1 punto con respecto a la evaluación basal: E2 - E0), o sin deterioro cognitivo (Control) y según genotipo (GG: homocigoto silvestre y GA + AA: heterocigotos y homocigotos mutantes).

A partir de los datos de las tablas de contingencia se calculó el Odds Ratio (OR), con una significancia de 0.05, los resultados según test se muestran a continuación:

TEST IFS

La tabla de contingencia muestra que hay una mayor cantidad de pacientes con el alelo mutante A en el grupo control (9.59%) comparado al grupo que presentó deterioro cognitivo (4.11%) (Tabla 16). El análisis de Odds Ratio (OR) reportó el valor de 0.67 (< 1) con intervalo de confianza entre 0.13 y 2.75, y el $p = 0.558$ ($p > 0.05$, no significativo) (Tabla 16).

Tabla 16. Odds Ratio entre la presencia del polimorfismo rs6265 del gen BDNF y deterioro cognitivo para el test IFS

Genotipo BDNF	TEST IFS		p	OR (95% CI)
	Control	DC		
GG	38 (52.05%)	25 (34.25%)	-	1.00
GA+AA	7 (9.59%)	3 (4.11%)	0.558	0.67 (0.13 – 2.75)
Total	45 (61.64%)	28 (38.36%)		

Leyenda: Control=A usencia de deterioro cognitivo, DC= Presencia de deterioro cognitivo.

TEST ACE

La tabla de contingencia muestra que hay una cantidad menor de pacientes con el alelo mutante A que presentaron deterioro cognitivo (5.48%) comparado con el grupo control (8.22%), así mismo la cantidad de pacientes con el alelo silvestre en el grupo control (52.05%) es mayor a la de deterioro cognitivo (34.25%) (Tabla 17). El análisis de Odds Ratio (OR) muestra el valor de 2.22 (> 1), sin embargo, el intervalo de confianza se encuentra entre 0.56 y 9.89, y con un $p=0.227$ ($p > 0.05$, no significativo) (Tabla 17).

Tabla 17. Odds Ratio entre la presencia del polimorfismo rs6265 del gen BDNF y deterioro cognitivo para el Test ACE

Genotipo BDNF	TEST ACE		p	OR (95% CI)
	Control	DC		
GG	38 (52.05%)	25 (34.25%)	-	1.00
GA+AA	4 (8.22%)	6 (5.48%)	0.227	2.22 (0.56 – 9.89)
Total	42 (60.27%)	31 (39.73%)		

Leyenda: Control=A usencia de deterioro cognitivo, DC= Presencia de deterioro cognitivo.

TEST FER

La tabla de contingencia muestra que hay una cantidad mayor de pacientes con el alelo mutante A en el grupo control (9.59%) comparado con los que presentaron deterioro cognitivo (4.11%) (Tabla 18). El análisis de Odds Ratio (OR) muestra el valor de 0.51 (< 1) con intervalo de confianza entre 0.10 y 2.12,

valores que pasan por el valor 1, asimismo el $p=0.342$ ($p > 0.05$, no significativo) (Tabla 20).

Tabla 18. Odds Ratio entre la presencia del polimorfismo rs6265 del gen BDNF y deterioro cognitivo para el test FER

Genotipo BDNF	TEST FER		p	OR (95% CI)
	Control	DC		
GG	34 (46.58%)	29 (39.72%)	-	1.00
GA+AA	7 (9.59%)	3 (4,11%)	0.342	0.51 (0.10 – 2.12)
Total	41	32		

Leyenda: Control=A usencia de deterioro cognitivo, DC= Presencia de deterioro cognitivo.

6.6.3. Análisis de puntajes por genotipo y corte

Los resultados de las comparaciones de los datos de puntajes según genotipo y corte se muestran en gráficas a continuación:

TEST IFS

La comparación de los datos de puntajes entre genotipos según corte de estudio se muestra en la figura 11, en las cuales se observa que no hay diferencia significativa entre los puntajes del test IFS del corte basal (E0), E1 (Durante la quimioterapia) y E2 (Post-Quimioterapia) entre pacientes con el alelo mutante y homocigoto silvestre ($p > 0.05$). También se puede observar que hay diferencia significativa en cuanto a los puntajes obtenidos entre los cortes Basal-E1 y Basal-E2.

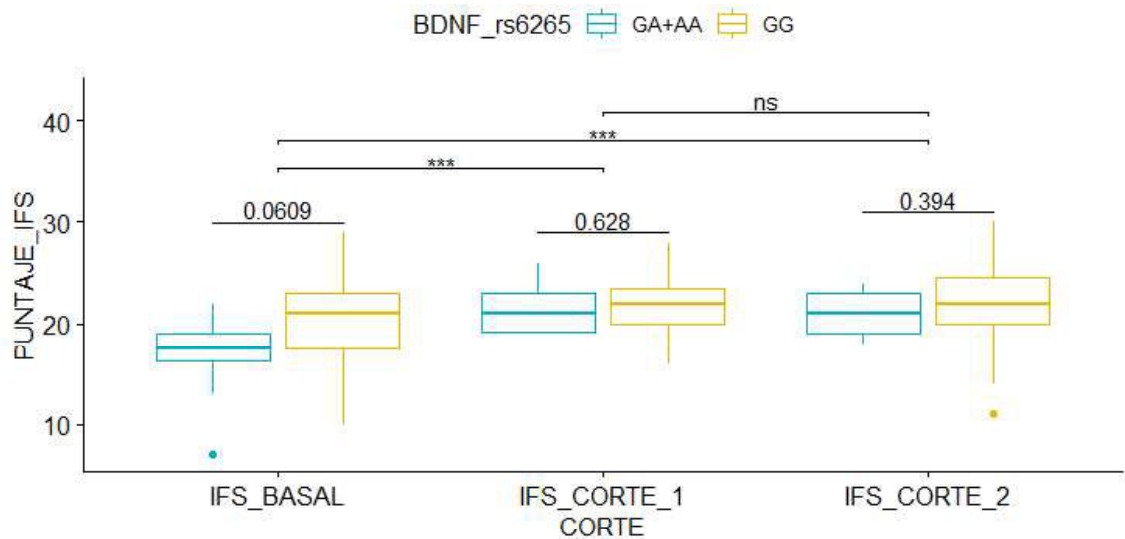


Figura 11. Puntajes del test IFS obtenidos por las pacientes agrupadas por corte entre los genotipos analizados GA/AA y GG. Se muestran las comparaciones dentro de cada corte (entre genotipos) y entre cortes de estudio (Basal, E1 y E2). Se observan diferencias significativas entre cortes Basal-E1 y Basal-E2.

Leyenda: Prueba estadística Mann-Whitney. ns: no significativo. ***: $p < 0.001$

Se compararon los puntajes del test IFS entre cortes de estudio y genotipo por genotipo. Se observa en la figura 12, que existe diferencia significativa entre los puntajes obtenidos entre los tests Basal-E1 y Basal-E2, en ambos grupos de genotipos, asimismo no existe diferencia significativa entre los puntajes de los tests E1-E2.

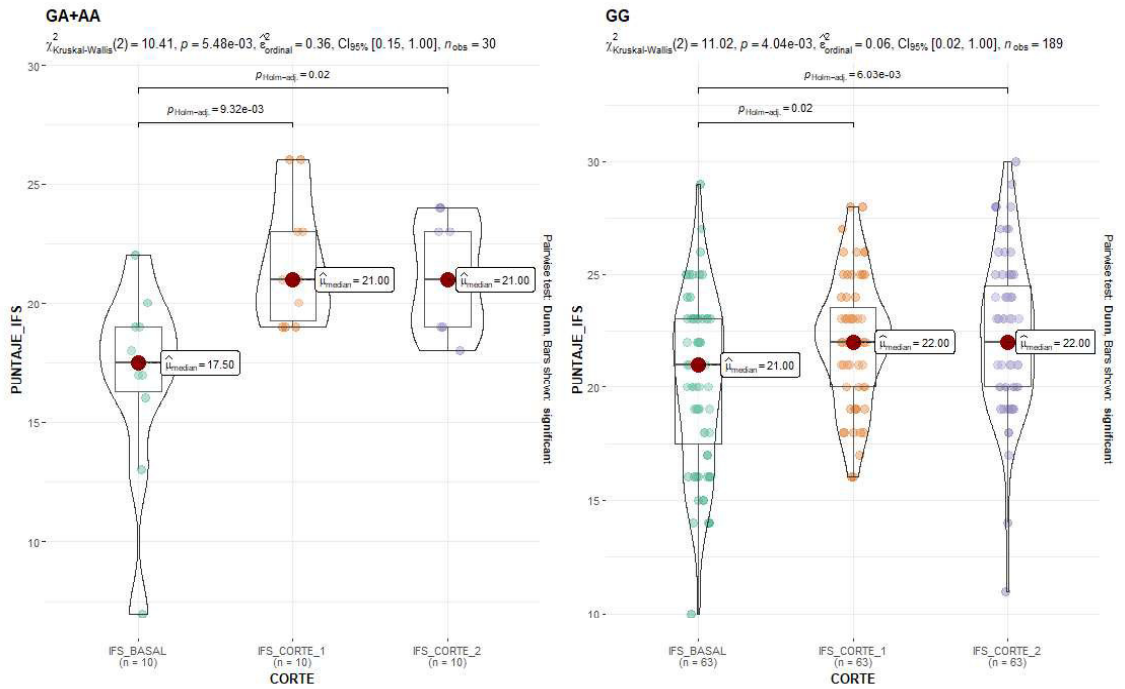


Figura 12. Diagrama de los puntajes del test IFS obtenidos por las pacientes agrupadas por genotipo entre cortes analizados. Las barras mostradas indican diferencia significativa. Se observa la dispersión de los puntajes en cada grupo genotípico según cortes de estudio. Se observan diferencias significativas entre cortes de estudio E2-Basal y E1-Basal, independientemente del genotipo. Leyenda: Punto rojo: Mediana. Amplitud: Densidad de muestras.

Las gráficas correspondientes al genotipo polimórfico (GA + AA) presentan puntajes con una dispersión menor de datos, y comparado con los datos de las pacientes con genotipo normal (GG) son menores, siendo esta diferencia significativa (Figura 13) ($p < 0.05$).

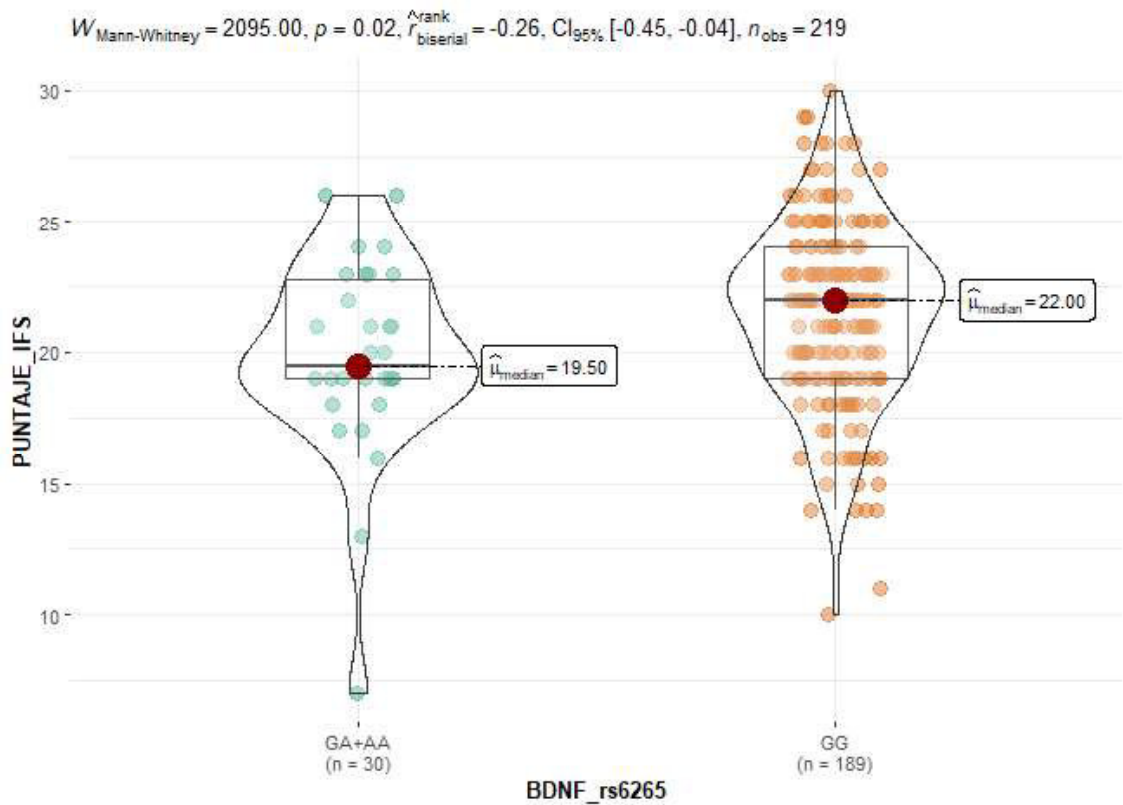


Figura 13. Diagrama de los puntajes del test IFS obtenidos por las pacientes agrupadas por genotipo. Se observa la dispersión de los puntajes en cada grupo genotípico para el puntaje del test IFS. La diferencia entre ambos grupos es significativa con un valor de $p = 0.02$ ($p < 0.05$).

Leyenda: Punto rojo: Mediana; Amplitud: Densidad de muestras

TEST ACE

La comparación de los puntajes obtenidos en el test ACE entre genotipos y según cortes de estudio se muestra en la figura 14, y muestran que no existe diferencia significativa entre los puntajes obtenidos por ambos genotipos ($p = 0.792$) en ninguno de los cortes de estudio. Asimismo, volvemos a observar que existe una diferencia significativa en cuanto a la comparación entre los cortes Basal-E1, y Basal-E2.

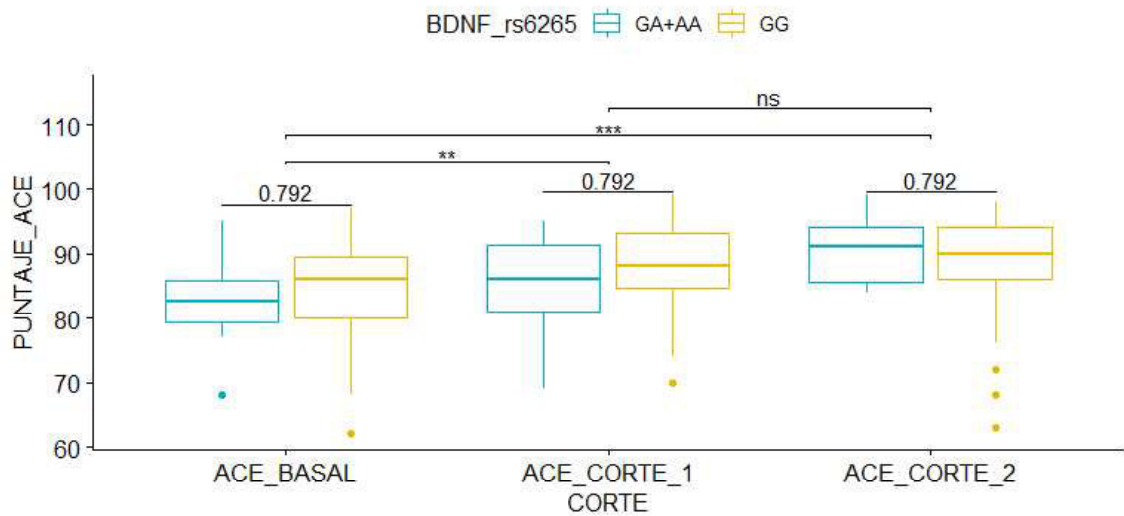


Figura 14. Puntajes del test ACE obtenidos por las pacientes agrupadas por corte entre los genotipos analizados GA/AA y GG. Se muestran las comparaciones dentro de cada corte (entre genotipos) y entre cortes de estudio (Basal, E1 y E2). Se observan diferencias significativas entre cortes Basal-E1 y Basal-E2 ($p < 0.05$).

Leyenda: Prueba estadística Mann-Whitney. ns: No significativo. **: $p < 0.01$, ***: $p < 0.001$

La comparación de puntajes del test ACE según corte y genotipo (Figura 15), se observa que en el grupo del genotipo GG, existe diferencia significativa entre el corte Basal-E1 y Basal-E2, en cambio en el grupo del genotipo GA+AA no existe diferencia significativa entre ninguno de los pares de cortes.

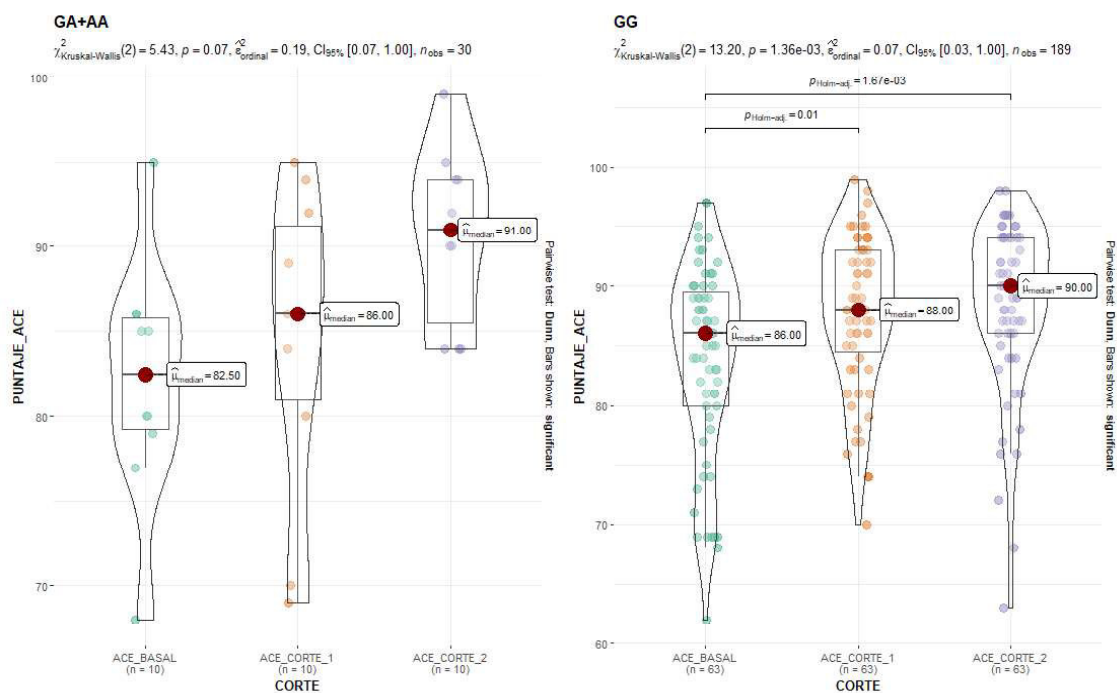


Figura 15. Diagrama de los puntajes del test ACE obtenidos por las pacientes agrupadas por genotipo entre cortes analizados. Las barras mostradas indican diferencia significativa. Se observa la dispersión de los puntajes en cada grupo genotípico según cortes de estudio. Se observan diferencias significativas entre cortes de estudio E2-Basal y E1-Basal para el genotipo GG.

Leyenda: Punto rojo: Mediana; Amplitud: Densidad de muestras

Asimismo, al comparar ambos grupos de genotipos en conjunto no se observa diferencia significativa entre los puntajes obtenidos para el test ACE (Figura 16) ($p > 0.05$)

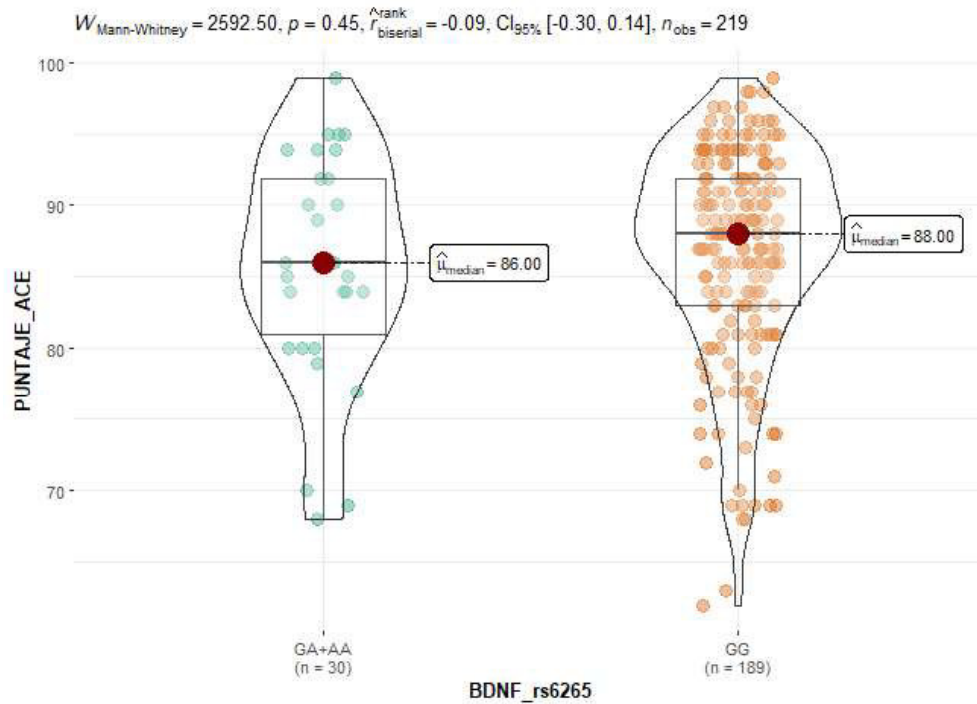


Figura 16. Diagrama de los puntajes del test ACE obtenidos por las pacientes agrupadas por genotipo ($p > 0.05$). Se observa la dispersión de los puntajes en cada grupo genotípico para el puntaje del test IA CEFS. La diferencia entre ambos grupos no es significativa ($p = 0.45$)

Leyenda: Punto rojo: Mediana; Amplitud: Densidad de muestras

TEST FER

La comparación de los puntajes obtenidos en el test FER entre genotipos y según cortes de estudio muestra que no existe diferencia significativa ($p > 0.05$) entre los puntajes obtenidos por pacientes con el genotipo GG y GA+AA, en ninguno de los cortes analizados. Asimismo, en la comparación por cortes muestra que hay diferencia significativa entre los puntajes obtenidos entre los cortes Basal-E1 y Basal-E2 (Figuras 17).

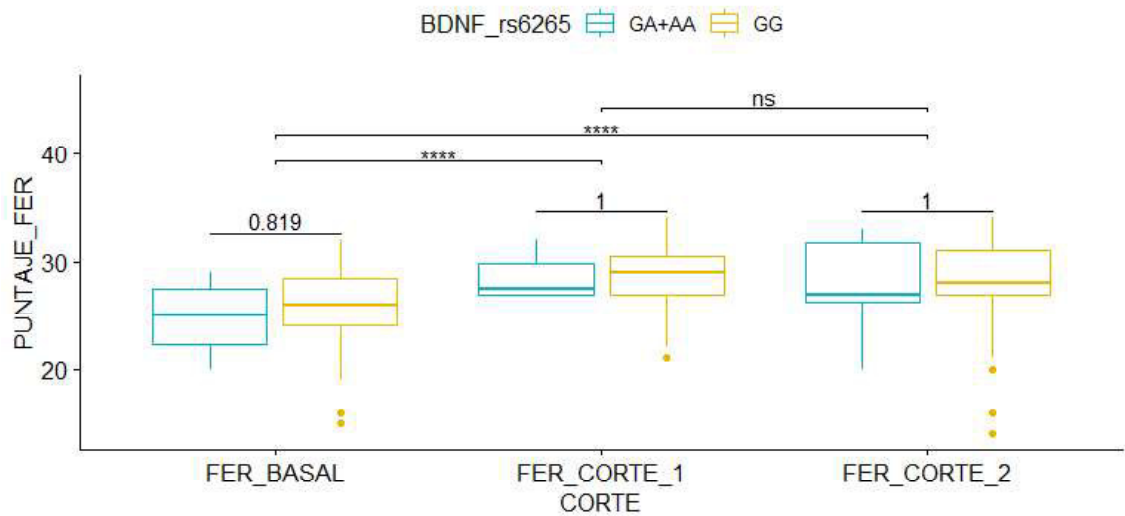


Figura 17. Puntajes del test FER obtenidos por las pacientes agrupadas por corte entre los genotipos analizados GA/AA y GG. Se muestran las comparaciones dentro de cada corte (entre genotipos) y entre cortes de estudio (Basal, E1 y E2). Se observan diferencias significativas entre cortes Basal-E1 y Basal-E2 ($p < 0.0001$).

Leyenda: Prueba estadística Mann-Whitney. ns: No significativo. ****: $p < 0.0001$

La comparación de puntajes del test FER según corte y genotipo contempla que dentro del grupo del genotipo GG se observa diferencia significativa en la comparación de cortes Basal-E1 y Basal-E2, a diferencia de lo observado dentro del grupo del genotipo GA+AA, en donde se observa un leve aumento de puntaje comparado con el Basal aunque esta diferencia no es significativa para ninguna comparación de cortes (Figura 18).

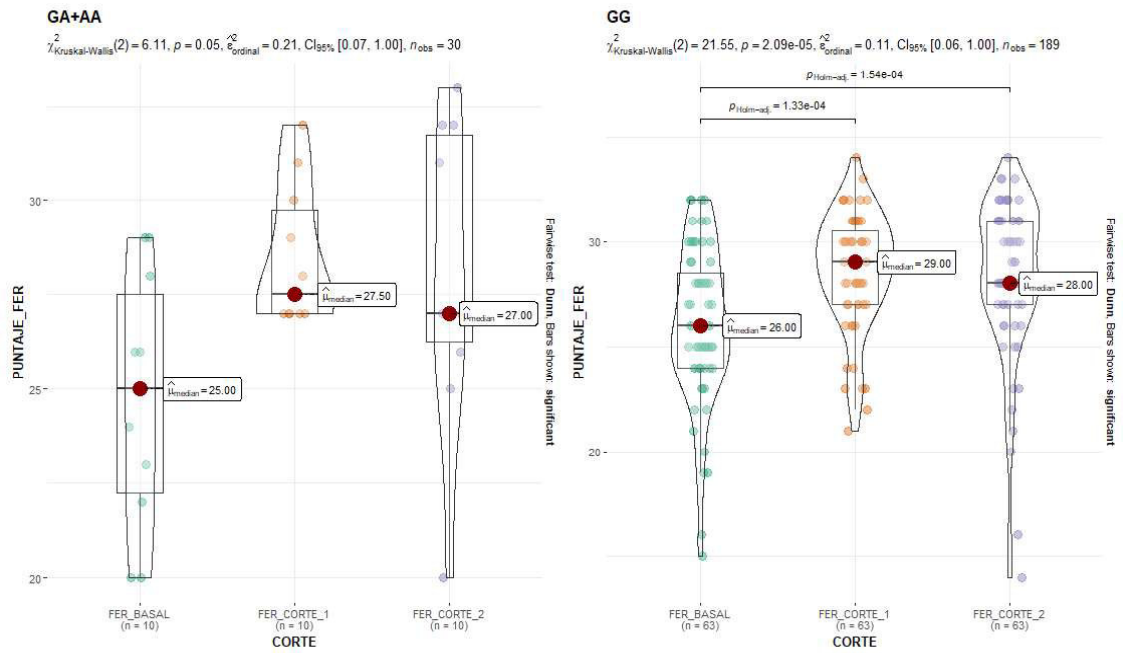


Figura 18. Diagrama de los puntajes del test FER obtenidos por las pacientes agrupadas por genotipo entre cortes analizados. Las barras mostradas indican diferencia significativa. Se observa la dispersión de los puntajes en cada grupo genotípico según cortes de estudio. Se observan diferencias significativas entre cortes de estudio E2-Basal y E1-Basal para el genotipo GG.

Leyenda: Punto rojo: Mediana; Amplitud: Densidad de muestras

Además, la comparación de los puntajes obtenidos entre ambos grupos de genotipos no fue significativa (Figura 19) ($p > 0.05$).

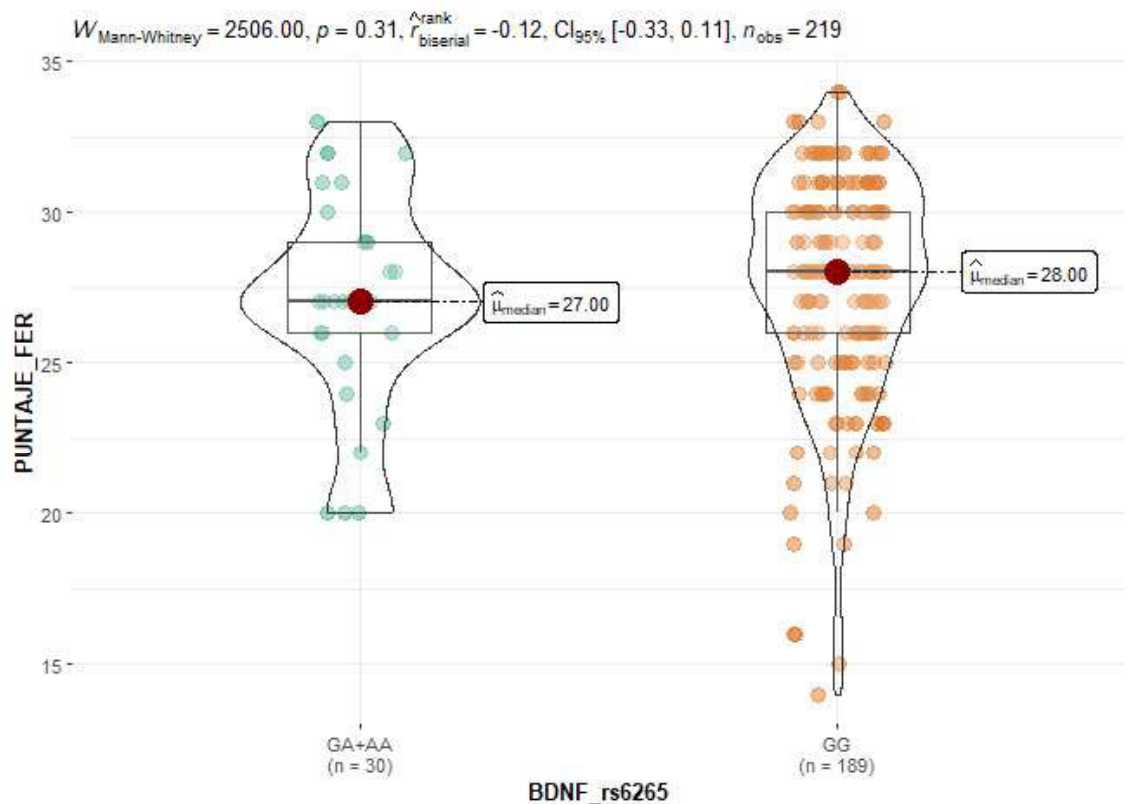


Figura 19. Diagrama de los puntajes del test FER obtenidos por las pacientes agrupadas por genotipo ($p > 0.05$). Se observa la dispersión de los puntajes en cada grupo genotípico para el puntaje del test FER. La diferencia entre ambos grupos no es significativa ($p = 0.31$).

Leyenda: Punto rojo: Mediana; Amplitud: Densidad de muestras

PUNTAJE TOTAL

Se realizó también la comparación del puntaje total obtenido al sumar los puntajes individuales de cada test cognitivo. El análisis de los puntajes totales obtenidos entre ambos genotipos agrupados por corte de estudio observado en la figura 20 indica que no existe diferencia significativa entre los puntajes obtenidos por las pacientes con genotipo GG y GA+AA dentro de cada corte analizados. Asimismo, la comparación de los puntajes dentro de los cortes mostró diferencia significativa ($p < 0.05$) entre los cortes Basal-E1 y Basal-E2.

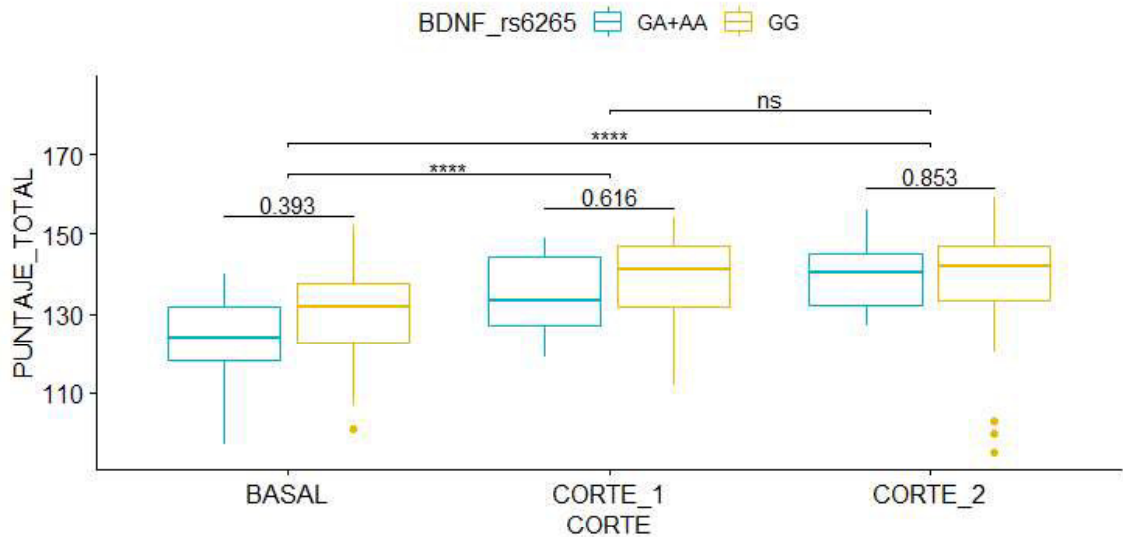


Figura 20. Puntaje total obtenido por las pacientes agrupadas por corte entre los genotipos analizados GA/AA y GG. Se muestran las comparaciones dentro de cada corte (entre genotipos) y entre cortes de estudio (Basal, E1 y E2) para el puntaje total obtenido al sumar los puntajes de cada test. Se observan diferencias significativas entre cortes Basal-E1 y Basal-E2 ($p < 0.0001$).

Prueba estadística Mann-Whitney. ns: No significativo. ****: $p < 0.0001$

El análisis comparativo de los puntajes totales según corte y agrupados por genotipo observado en la figura 25 muestra que existe diferencia significativa entre los puntajes obtenidos en los cortes Basal-E1 y Basal-E2 para el grupo con genotipo GG, a diferencia del grupo GA+AA que solo presentó diferencia significativa entre los cortes Basal-E2. Asimismo, la comparación entre ambos grupos genotípicos indica que no existe diferencia significativa entre ambas (Figura 21) ($p > 0.05$).

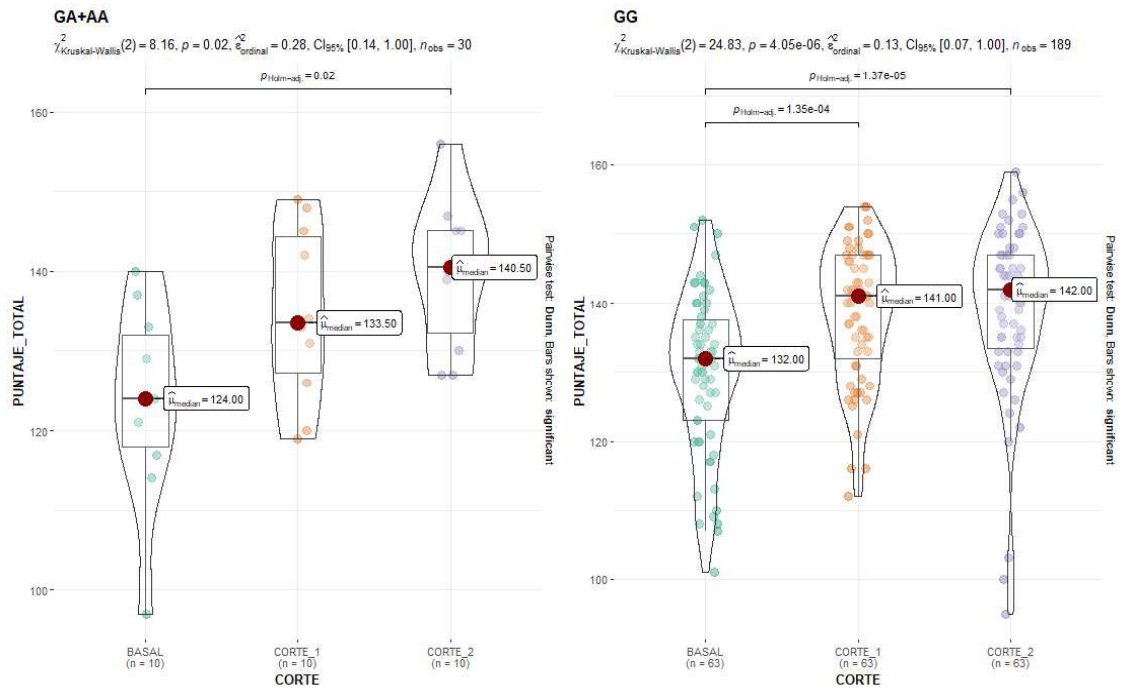


Figura 21. Diagrama del puntaje total obtenido por las pacientes agrupadas por genotipo entre cortes analizados. Las barras mostradas indican diferencia significativa. Se observa la dispersión de los puntajes en cada grupo genotípico según cortes de estudio para los puntajes totales de los 3 tests. Se observan diferencias significativas entre cortes de estudio E2-Basal, para ambos grupos genotípicos y E1-Basal para el genotipo GG.

Leyenda: Punto rojo: Mediana; Amplitud: Densidad de muestras

7. DISCUSIÓN

El tratamiento convencional con quimioterapia contra el cáncer de mama causa una gran variedad de efectos adversos, la mayoría temporales, y por tanto es relevante diagnosticarlos oportunamente para tratarlos y permitir que el paciente afronte el tratamiento de manera apropiada y tener calidad de vida. Sin embargo, algunas afecciones pueden persistir luego de terminado el tratamiento, como el deterioro cognitivo, el cual puede dificultar el regreso del paciente a sus tareas diarias y a su vida laboral, persistiendo, según reportes de otros autores, desde algunos meses hasta incluso 3 años después de terminada la quimioterapia (Falsetti et al., 2005; Fontes et al., 2016; Stewart et al., 2007).

El deterioro cognitivo post-quimioterapia es un efecto adverso al tratamiento antineoplásico aun no cuantificado en nuestra población, el cual, según se reporta, se manifiesta a través de cambios cognitivos sutiles, que no terminan constituyendo algún grado de demencia en el paciente, y que incluyen, por ejemplo, problemas en la memoria a corto plazo, atención y función ejecutiva (Floyd et al., 2021). La detección de esta afección conlleva un desafío en la actualidad, siendo importante la aplicación oportuna de tests que evalúen diferentes áreas cognitivas previo al tratamiento, teniendo en cuenta que en otras poblaciones reportan que al menos un tercio de pacientes presenta algún tipo de disfunción cognitiva, no relacionada con trastornos psicológicos como ansiedad o depresión, antes de iniciar el tratamiento quimioterapéutico (Ahles et al., 2007; Hermelink et al., 2007; Hurria et al., 2006; Wefel et al., 2004).

La comparación de los puntajes obtenidos en cada test según esquemas terapéuticos del presente estudio mostró diferencia significativa para el puntaje obtenido en el corte E1 comparado con el test basal (E0) en los grupos de pacientes que recibieron los esquemas AC y Otros, mostrando un aumento leve del puntaje promedio. Por otro lado, para el esquema AC + Paclitaxel, la comparación no mostró diferencia significativa, este tratamiento en particular es una combinación de 3 fármacos el cual consiste en la administración de 4 ciclos de AC con un intervalo de 21 días entre dosis y 12 de Paclitaxel, con un intervalo de 7 días en promedio de descanso, al ser una terapia más larga esta debería un impacto mayor sobre la paciente (Schagen et al., 1999), sin embargo no se observó reducción del promedio de puntajes entre ambos cortes, lo cual podría estar relacionado con el tiempo de descanso de la paciente entre dosis administradas (21 días) ya que para el corte E1 el test se realiza luego de culminada la terapia con AC, por lo que durante el tiempo transcurrido luego de culminada la primera parte del tratamiento es posible que haya habido una leve recuperación de algunos pacientes del tratamiento inicial a pesar de estar recibiendo aún otro tipo de quimioterapia cuyo mecanismo de acción es diferente y con un daño indirecto hacia el tejido neuronal, ya que reportes previos

señalan que hay una mejora de un porcentaje de pacientes luego de terminado el tratamiento (Cerulla et al., 2018; Schagen & Wefel, 2013), lo cual explicaría en parte los resultados obtenidos en este grupo de pacientes.

En la población de estudio, el test IFS detectó deterioro cognitivo en el 27.8% de pacientes que se encontraban en tratamiento (E1 – E0), cifra que aumentó al 38.36% luego de concluida la quimioterapia (E2 – E0), por lo que se infiere que la función ejecutiva de las pacientes sufrió una alteración producto del tratamiento aplicado. Se ha demostrado que esta prueba tiene una capacidad discriminativa mayor a otras pruebas para el diagnóstico de trastornos cognitivos que involucran la función ejecutiva como trastorno bipolar y trastorno de hiperactividad por déficit de atención (Baez et al., 2014). Además, tiene una alta sensibilidad y especificidad para la detección de deterioro cognitivo leve (MCI) en adultos mayores y en pacientes con enfermedad de Parkinson, constituyendo una herramienta rápida y práctica para su detección temprana y tratamiento oportuno (Broche-Pérez et al., 2019; Fernández-Fleites et al., 2021).

La aplicación de la prueba ACE en las pacientes analizadas mostró que el 27.8% (E1 – E0) de pacientes durante el tratamiento presentaron deterioro cognitivo, mientras que al terminar la terapia esta cifra aumentó a 42.47% (E2 – E0), lo cual evidencia el efecto negativo de la quimioterapia sobre el rendimiento cognitivo de las pacientes. Se detectó un porcentaje levemente mayor de pacientes comparado con el test IFS, probablemente debido a que este test da un mayor puntaje a las áreas memoria, lenguaje y orientación, las cuales sufren alteración por el tratamiento aplicado según otros reportes (Ahles et al., 2002; Jean-Pierre, 2010; McDonald & Saykin, 2014). Además, esta prueba es más específica para la detección de MCI en otras poblaciones, mostrando una alta sensibilidad para la detección de disfunción cognitiva en varias enfermedades (Takenoshita et al., 2019; T. Torralva et al., 2011).

La población analizada mostró una reducción del puntaje del test FER en un 22.7% (E1 – E0) durante la quimioterapia y en un 43.84% (E2 – E0) al finalizar el tratamiento. Se reporta que la función cognitiva social, evaluada por el test FER, está relacionada con la función ejecutiva (Hayashi et al., 2021) y estudios previos han reportado una alteración del dominio cognitivo social en enfermedades neurológicas como deterioro cognitivo leve (MCI), demencia y enfermedad de Alzheimer (Bora et al., 2016; Torres Mendonça De Melo Fadel et al., 2019). Además se ha reportado que esta prueba tiene una alta sensibilidad y es capaz de discriminar entre enfermedades como depresión y demencia frontotemporal (Bertoux et al., 2012; Zwick & Wolkenstein, 2017).

En cada test evaluado se observó un porcentaje considerable de pacientes con deterioro cognitivo durante el tratamiento, lo cual es indicativo del daño ocasionado por la quimioterapia sobre el sistema nervioso central del paciente, tal como lo han reportado otros autores (Banach & Juranek, 2017; Henderson et al., 2019; McDonald & Saykin, 2014), asimismo, este porcentaje aumentó al finalizar el tratamiento, lo cual señala que el tiempo de exposición es también un factor importante. El tratamiento convencional para el cáncer de mama suele ser la administración intravenosa de quimioterapéuticos como: Taxanos (Paclitaxel y/o docetaxel), Antraciclinas (Adriamicina) y/o ciclofosfamida, las cuales se administran vía intravenosa de forma individual o combinada por 3 a 6 meses, dependiendo del esquema diseñado por el médico tratante (Hassan et al., 2010).

El tratamiento más frecuente en la población de estudio fue el esquema Adriamicina-Ciclofosfamida (AC) + Paclitaxel, administrado en el 57.3% de pacientes, seguido por el esquema AC (8.9%) y otras combinaciones terapéuticas (28.2%). Los resultados obtenidos de las comparaciones de puntajes cognitivos entre grupos de tratamiento mostraron diferencia significativa para el grupo que recibió el esquema Otros para el test FER. Diferentes autores reportan que diferentes fármacos quimioterapéuticos pueden tener efectos variables en el estado cognitivo de los pacientes (Floyd et al., 2021). La adriamicina, por ejemplo, es un agente antineoplásico cuyo mecanismo implica su intercalación en la doble hélice del ADN y la inhibición de la síntesis de topoisomerasa II (Nicoletto & Ofner, 2022). La administración en monoterapia de este fármaco causa un daño significativo a la función cognitiva dependiente del hipocampo y la corteza frontal, lo cual se ha relacionado con la disminución de la neurogénesis, daño a la estructura neuronal e inflamación crónica (Merzoug et al., 2011). Aunque es incapaz de atravesar la barrera hemato-encefálica, induce la disminución de la proteína antioxidante manganeso superóxido dismutasa (MnSOD) y potencia la expresión de la enzima sintasa inducible (iNOS), lo que activa la producción de TNF- α , causando un estado de inflamación crónica y estrés oxidativo cerebral, en donde se reporta que induce la liberación de citocromo c de la mitocondria de las células neuronales y el aumento de proteínas pro-apoptóticas como p53 y BAX, lo cual termina induciendo la muerte celular (Tangpong et al., 2006, 2007).

Por otro lado, la ciclofosfamida, es un agente alquilante que se une al ADN y ARN, independientemente de la fase de ciclo celular, inhibiendo la síntesis proteica (Stork & Schreffler, 2022). Al ser administrado es metabolizado en mostaza fosforamida (PM) y acroleína, este último es un agente neurotóxico capaz de cruzar la barrera hemato-encefálica, causando estrés oxidativo, lo cual provoca una reducción en la expresión de Nrf2 (factor transcripcional de genes antioxidantes y detoxificantes) y aumenta la expresión de NF- κ B

(regulador transcripcional pro-inflamatorio) en el cerebro (hipocampo y corteza frontal) lo que conduce a la neuroinflamación y predispone el desarrollo de disfunción cognitiva y depresión, ya que está demostrado que estas regiones del cerebro son los puntos focales para el aprendizaje, la memoria y aptitud cognitiva (Iqbal et al., 2019; Khoramjouy et al., 2020; Salas-Ramirez et al., 2015).

Otro agente quimioterapéutico ampliamente utilizado es el paclitaxel, un fármaco perteneciente a la familia de los taxanos, cuyo mecanismo de acción impide la continuación del crecimiento celular en los estados G2/M mediante la estabilización de los microtúbulos, induciendo finalmente la apoptosis (Barbuti & Chen, 2015; Smith et al., 2017). En cuanto a los efectos adversos neurológicos reportados tenemos a la encefalopatía aguda y neuropatía periférica, así como síntomas cognitivos de tipo confusión, cambios de comportamiento, problemas de memoria y aprendizaje desde 5 horas después de la administración hasta varios meses de terminado el tratamiento (Casella et al., 2018; Li et al., 2018; Mielke et al., 2006). Este fármaco cruza parcialmente la barrera hemato-encefálica (BBB por sus siglas en inglés) (Kesner et al., 2007) y es posible que induzca apoptosis en células del hipocampo, además induce la producción de TNF- α en macrófagos y células endoteliales, induciendo un estado de inflamación crónica y promoviendo la apoptosis en células neuronales y oligodendrocitos (Akassoglou et al., 1998; Bogdan & Ding, 1992; D'Souza et al., 1995).

La quimioterapia, como se ha señalado, es el factor desencadenante del deterioro cognitivo en pacientes sometidos a este tratamiento, sin embargo, existen también factores genéticos que pueden predisponer a las pacientes a tener un mayor riesgo de desarrollarla, en especial los genes involucrados en procesos neuronales, y que han sido asociados a algunos trastornos cognitivos y/o neurodegenerativos, como los genes BDNF y APOE.

El presente estudio buscó variantes en ambos genes mediante secuenciación capilar. Para el gen ApoE se han encontrado, en todas las pacientes, los genotipos homocigotos con el alelo $\epsilon 3$, el alelo silvestre. Se ha reportado en un estudio genético poblacional peruano que los alelos polimórficos $\epsilon 2$ y $\epsilon 4$ están presentes en una frecuencia muy baja, siendo de 5% y 1.1%, respectivamente (Marca et al., 2011), y el alelo $\epsilon 4$ particularmente se encuentra asociado al desarrollo de la enfermedad de Alzheimer, siendo el riesgo mayor en nuestra población respecto a grupos no hispanicos (Marca-Ysabel et al., 2021).

Para el caso del gen BDNF, se detectó la presencia del polimorfismo Val66Met (rs6265). La frecuencia genotípica calculada fue de 0.1591, 0.0114 y 0.8295 para los genotipos heterocigoto (G/A), homocigoto polimórfico (A/A) y homocigoto normal (G/G), respectivamente. Este gen se expresa principalmente en la región de la corteza pre-frontal y

el hipocampo (Poo, 2001) y la neurotrofina que codifica es un factor regulatorio importante para la supervivencia y migración neuronal, para la inducción del crecimiento axonal y dendrítico (Pang et al., 2004), y además ejerce un efecto neuroprotector (Kimura et al., 2016). El polimorfismo rs6265 en este gen conlleva a una sustitución aminoacídica en el codón 66 (Val66Met) la cual afecta significativamente la traslocación y secreción de BDNF ya que se encuentra en la pro-región de la proteína que regula la interacción con moléculas de control de tráfico intracelular, lo que reduce la secreción de BDNF en alrededor de 18 y 29% en portadores de uno o dos alelos polimórficos, respectivamente (Z. Y. Chen et al., 2005, 2006).

El análisis de asociación entre el polimorfismo rs6265 y el desarrollo de deterioro cognitivo para la población de estudio se calculó a través del “Odds Ratio” (OR), el cual obtuvo rangos variables según el test analizado, sin embargo, todos incluyeron el valor 1, además ninguno fue significativo ($p > 0.05$), por tanto, para la población de estudio la presencia del polimorfismo rs6265 no conlleva una mayor probabilidad de desarrollar deterioro cognitivo.

Por otro lado, el análisis comparativo de los puntajes entre cortes mostraron que existe diferencia significativa entre los puntajes obtenidos por las pacientes entre los cortes E0-E1 y E0-E2. La comparación entre los cortes E1-E2 no mostró diferencias para ningún test evaluado. Además, la comparación de los puntajes obtenidos entre los genotipos GG y GA+AA dentro de cada corte tampoco evidenció diferencia significativa ($p > 0.05$).

Respecto al análisis de puntajes según corte y agrupado por genotipos, se observó que para el test IFS existe un aumento significativo entre los cortes E0-E1 y E0-E2, para ambos grupos genotípicos, además al comparar los puntajes de todos los cortes en conjunto, de ambos grupos genotípicos, se observó que el grupo con el genotipo GA+AA obtuvo un puntaje significativamente menor comparado con el grupo homocigoto normal GG. Para los demás tests y puntaje total se observó que existe diferencia significativa entre E0-E1 y E0-E2 en genotipo GG, a diferencia del grupo GA+AA en el cual solo existió diferencia significativa en el puntaje total analizado para la comparación entre el corte E0-E2, adicional a esto, no se evidenció diferencia significativa entre los puntajes obtenidos en todos los cortes entre ambos genotipos ($p > 0.05$).

Estos resultados muestran una gran variabilidad en las comparaciones realizadas, con una tendencia a un aumento de puntaje en todos los tests, especialmente para el genotipo homocigoto normal GG, lo cual puede ser explicado en parte por la repetibilidad del test, en la cual sugeriría que la paciente al ya haberlo tomado antes tiende a obtener un mayor puntaje por aprendizaje y memoria, sin embargo esto no se mantuvo en el genotipo GA+AA más que para el test IFS, lo cual sugiere que estas pacientes tienen una mayor dificultad para retener

la información de las evaluaciones tomadas, obteniendo un puntaje similar o menor al anterior, lo cual podría significar que la presencia del polimorfismo puede estar afectando este proceso.

Estudios en otros grupos poblacionales (Europa, Norteamérica, Asia) muestran resultados diversos, por ejemplo se reporta que este polimorfismo está asociado a desarrollar deterioro cognitivo en enfermedad de Parkinson (Q. Wang et al., 2019) y a una mayor severidad de la enfermedad para los pacientes que presentan ambos alelos polimórficos (Guerini et al., 2009). Además, se ha reportado que una alta expresión del gen BDNF actúa como protector contra el declive cognitivo en adultos mayores (Buchman et al., 2016), el cual se evidencia a nivel sérico en las concentraciones de la proteína BDNF, también se ha demostrado que niveles más altos de proteína BDNF actúan como factor protector contra el desarrollo de deterioro cognitivo asociado a quimioterapia a largo plazo (Yap et al., 2020) y que los efectos de la quimioterapia también afectarían la expresión de este gen disminuyéndola, incluso mucho después de culminada la quimioterapia o la exposición a alguna neurotoxina (Alhowail et al., 2019; Onishchenko et al., 2008).

El alelo mutante “A” del gen BDNF, sin embargo, también se ha asociado a conferir un efecto protector contra el deterioro cognitivo asociado a quimioterapia (Yap et al., 2020), lo cual sería incongruente por el efecto de esta variante sobre la expresión, lo cual podría explicarse en parte a través del origen étnico de la población de estudio, ya que por ejemplo se encontró asociación entre esta variante alélica y el desarrollo de enfermedad de Alzheimer para población caucásica, sin embargo no para población asiática (Ng et al., 2016; Tan et al., 2019), adicional a esto, podría explicarse a través de la proteína sortilina, la cual es capaz de inducir apoptosis neuronal mediante la unión a la neurotrofina p75 la cual interactúa con proBDNF, esta interacción se interrumpiría en presencia del alelo A, atenuando la apoptosis inducida a través de este mecanismo (Z. Y. Chen et al., 2005, 2006)

Por otro lado, este polimorfismo se ha asociado también al desarrollo del cáncer de mama en una población pakistaní (Iqbal et al., 2019), para otros tipos de cáncer se tienen resultados relacionados, como cáncer de pulmón de células pequeñas, en el cual se ha demostrado que su inhibición mediante mi-RNA suprimiría el crecimiento tumoral (Ma et al., 2019), en cáncer cervical su regulación a través de BDNF-AS muestra un rol importante sobre la proliferación y migración de células tumorales ya que una sobreexpresión de gen BDNF se asocia a un peor pronóstico (H. Zhang et al., 2018).

Por último, se reporta que el polimorfismo rs6265 al estar presente en combinación con otros polimorfismos en el mismo gen presentarían un efecto aditivo para el desarrollo de disfunción

cognitiva en pacientes con epilepsia (Warburton et al., 2016), además, otro gen determinante también estaría relacionado, el gen TNFA, cuyo polimorfismo: rs1799964, en combinación con rs6265 del gen BDNF aumentan el riesgo de desarrollar disfunción cognitiva y esquizofrenia (Y. Zhang et al., 2018). Por tanto sería de relevancia realizar un estudio incluyendo la región codificante íntegra del gen BDNF y otros genes relacionados para determinar si existen otras variantes o combinaciones de las mismas que tengan un efecto más significativo sobre el estado cognitivo de los pacientes, y así poder dar un tratamiento oportuno ya que después de completar el tratamiento, las pacientes que sobreviven suelen regresar a sus actividades habituales, como actividades académicas y sociales, sin embargo, regresar a tareas que requieren un alto nivel de esfuerzo cognitivo presenta una mayor dificultad para las personas que presentan deterioro cognitivo asociado a la quimioterapia, la cual en la actualidad no es evaluada.

8. CONCLUSIONES

- La evaluación de las variantes alélicas en el gen APOE mostró la presencia del alelo ϵ_3 y del genotipo ϵ_3/ϵ_3 en la muestra de pacientes.
- El análisis del polimorfismo V al66Met (G>A) en el gen BDNF, indicó la presencia del alelo mutante A (Met) en el 17.05% de las pacientes analizadas.
- Los genotipos con el alelo mutante A (GA y AA) del polimorfismo rs6265 (V al66Met) en el gen BDNF, comparados según las categorías presencia y ausencia de deterioro cognitivo en los tres cortes (basal, medidas 1 y 2), no muestran asociación con el deterioro cognitivo en las pacientes evaluadas con los tests IFS (OR=0.61, IC: 0.13 - 2.75, p = 0.558), ACE (OR=2.22, IC: 0.56 – 9.89, p = 0.227) y FER (OR=0.51, IC: 0.10 – 2.12, p = 0.342).
- La comparación de puntajes según genotipo (GG y GA+AA) mostró diferencia significativa para el test IFS, sugiriendo que el alelo mutante A (Met) en el gen BDNF puede estar involucrado en la variación de los puntajes cognitivos en pacientes peruanas con cáncer de mama con quimioterapia adyuvante.

9. RECOMENDACIONES

- Realizar un análisis de variantes de toda la región del gen BDNF y otros genes relacionados con función cognitiva para poder determinar asociaciones o efectos genéticos significativos.
- Realizar un tamizaje cognitivo a las pacientes oncológicas y monitoreo constante para poder detectar deterioro cognitivo e indicar un tratamiento oportuno para mejorar la calidad de vida.
- Aumentar la población de estudio para obtener un análisis más robusto, e incluir un grupo control poblacional sin la enfermedad.

10.REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 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. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.43.0116>
- Ahles, T. A., Saykin, A. J., Furstenberg, C. T., Cole, B., Mott, L. A., Skalla, K., Whedon, M. B., Bivens, S., Mitchell, T., Greenberg, E. R., & Silberfarb, P. M. (2002). Neuropsychologic impact of standard-dose systemic chemotherapy in long-term survivors of breast cancer and lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.2.485>
- Ahles, T. A., Saykin, A. J., McDonald, B. C., Furstenberg, C. T., Cole, B. F., Hanscom, B. S., Mulrooney, T. J., Schwartz, G. N., & Kaufman, P. A. (2007). Cognitive function in breast cancer patients prior to adjuvant treatment. *Breast Cancer Research and Treatment* 2007 110:1, 110(1), 143–152. <https://doi.org/10.1007/S10549-007-9686-5>
- Ahles, T. A., Saykin, A. J., Noll, W. W., Furstenberg, C. T., Guerin, S., Cole, B., & Mott, L. A. (2003). The relationship of APOE genotype to neuropsychological performance in long-term cancer survivors treated with standard dose chemotherapy. *Psycho-Oncology*, 12(6), 612–619. <https://doi.org/10.1002/pon.742>
- Akassoglou, K., Bauer, J., Kassiotis, G., Pasparakis, M., Lassmann, H., Kollias, G., & Probert, L. (1998). Oligodendrocyte apoptosis and primary demyelination induced by local TNF/p55TNF receptor signaling in the central nervous system of transgenic mice: models for multiple sclerosis with primary oligodendroglipathy. *The American Journal of Pathology*, 153(3), 801–813. [https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)65622-2](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)65622-2)
- Albert, M., Soldan, A., Gottesman, R., McKhann, G., Sacktor, N., Farrington, L., Grega, M., Turner, R., Lu, Y., Li, S., Wang, M.-C., & Selnes, O. (2014). Cognitive Changes Preceding Clinical Symptom Onset of Mild Cognitive Impairment and Relationship to ApoE Genotype. *Current Alzheimer Research*, 11(8), 773–784.
- Alhowail, A. H., Bloemer, J., Majrashi, M., Pinky, P. D., Bhattacharya, S., Yongli, Z., Bhattacharya, D., Eggert, M., Woodie, L., Buabeid, M. A., Johnson, N., Broadwater, A., Smith, B., Dhanasekaran, M., Arnold, R. D., & Suppiramaniam, V. (2019). Doxorubicin-induced neurotoxicity is associated with acute alterations in synaptic plasticity, apoptosis, and lipid peroxidation. *Toxicology Mechanisms and Methods*, 29(6), 457–466. <https://doi.org/10.1080/15376516.2019.1600086>
- Altmann, V., Schumacher-Schuh, A. F., Rieck, M., Callegari-Jacques, S. M., Rieder, C. R. M., & Hutz, M. H. (2016). Val66Met BDNF polymorphism is associated with Parkinson’s disease cognitive impairment. *Neuroscience Letters*, 615, 88–91. <https://doi.org/10.1016/J.NEULET.2016.01.030>

- Argyriou, A. A., Assimakopoulos, K., Iconomou, G., Giannakopoulou, F., & Kalofonos, H. P. (2011). Either called “chemobrain” or “chemofog,” the long-term chemotherapy-induced cognitive decline in cancer survivors is real. *Journal of Pain and Symptom Management*, 41(1), 126–139. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2010.04.021>
- Baez, S., Ibanez, A., Gleichgerrcht, E., Perez, A., Roca, M., Manes, F., & Torralva, T. (2014). The utility of IFS (INECO Frontal Screening) for the detection of executive dysfunction in adults with bipolar disorder and ADHD. *Psychiatry Research*, 216(2), 269–276. <https://doi.org/10.1016/j.PSYCHRES.2014.01.020>
- Banach, M., & Juranek, J. K. (2017). Chemobrain - A Troubling Side Effect of Chemotherapy. *Journal of Depression and Anxiety*, 06(03), 10–12. <https://doi.org/10.4172/2167-1044.s11-002>
- Barbuti, A. M., & Chen, Z. S. (2015). Paclitaxel Through the Ages of Anticancer Therapy: Exploring Its Role in Chemoresistance and Radiation Therapy. *Cancers*, 7(4), 2360–2371. <https://doi.org/10.3390/CANCERS7040897>
- Bathina, S., & Das, U. N. (2015). Brain-derived neurotrophic factor and its clinical implications. *Archives of Medical Science : AMS*, 11(6), 1164. <https://doi.org/10.5114/AOMS.2015.56342>
- Bennet, A. M., Di Angelantonio, E., Y e, Z., Wensley, F., Dahlin, A., Ahlbom, A., Keavney, B., Collins, R., Wiman, B., De Faire, U., & Danesh, J. (2007). Association of Apolipoprotein E Genotypes With Lipid Levels and Coronary Risk. *JAMA*, 298(11), 1300–1311. <https://doi.org/10.1001/JAMA.298.11.1300>
- Bertoux, M., Delavest, M., Cruz De Souza, L., Funkiewiez, A., Lépine, J.-P., Fossati, P., Dubois, B., & Sarazin, M. (2012). Social Cognition and Emotional Assessment differentiates frontotemporal dementia from depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 83, 411–416. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2011-301849>
- Bessi, V., Mazzeo, S., Bagnoli, S., Padiglioni, S., Carraro, M., Piaceri, I., Bracco, L., Sorbi, S., & Nacmias, B. (2020). The implication of BDNF Val66Met polymorphism in progression from subjective cognitive decline to mild cognitive impairment and Alzheimer’s disease: a 9-year follow-up study. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 270(4), 471–482. <https://doi.org/10.1007/S00406-019-01069-Y/METRICS>
- Binder, D. K., & Scharfman, H. E. (2004). Brain-derived Neurotrophic Factor. *Growth Factors* (Chur, Switzerland), 22(3), 123. <https://doi.org/10.1080/08977190410001723308>
- Bogdan, C., & Ding, A. (1992). Taxol, a microtubule-stabilizing antineoplastic agent, induces expression of tumor necrosis factor alpha and interleukin-1 in macrophages. *Journal of Leukocyte Biology*, 52(1), 119–121. <https://doi.org/10.1002/JLB.52.1.119>
- 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*, 15(4), 199–206. <https://doi.org/10.1016/j.gamo.2016.07.004>
- Bora, E., Velakoulis, D., & Walterfang, M. (2016). Meta-Analysis of Facial Emotion Recognition in Behavioral Variant Frontotemporal Dementia: Comparison With Alzheimer Disease and Healthy Controls. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 29(4), 205–211. <https://doi.org/10.1177/0891988716640375>
- Bower, J. E., Ganz, P. A., Irwin, M. R., Castellon, S., Arevalo, J., & Cole, S. W. (2013). Cytokine genetic variations and fatigue among patients with breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 31(13), 1656–1661. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.46.2143>
- Bradley, R., Burrett, J., Clarke, M., Davies, C., Duane, F., Evans, V., Gettins, L., Godwin, J., Gray, R., Liu, H., McGale, P., MacKinnon, E., McHugh, T., James, S., Morris, P., Pan, H., Peto, R., Read, S., Taylor, C., ... Wood, W. (2015). Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: Patient-level meta-analysis of the randomised trials. *The Lancet*. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)61074-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)61074-1)
- Brezden, C., Phillips, K. A., Abdolell, M., Bunston, T., & Tannock, I. (2000). Adjuvant chemotherapy. *Management of Breast Cancer in Older Women*, 18(14), 2695–2701. https://doi.org/10.1007/978-1-84800-265-4_16
- Broche-Pérez, Y., Bartuste-Marrer, D., Batule-Domínguez, M., & Toledano-Toledano, F. (2019). Clinical utility of the INECO Frontal Screening for detecting Mild Cognitive Impairment in Parkinson's disease. *Dement Neuropsychol*, 13(4), 394–402. <https://doi.org/10.1590/1980-57642018dn13-040005>
- Brown, R. T., Madan-Swain, A., Pais, R., Lambert, R. G., Sexson, S., & Ragab, A. (1992). Chemotherapy for acute lymphocytic leukemia: Cognitive and academic sequelae. *The Journal of Pediatrics*, 121(6), 885–889. [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(05\)80333-6](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(05)80333-6)
- Bruno, J., Hosseini, H., & Kesler, S. (2012). Altered resting state functional brain network topology in chemotherapy-treated breast cancer survivors. *Neurobiol Dis.*, 48(3), 1–22. <https://doi.org/10.1038/jid.2014.371>
- Buchman, A. S., Yu, L., Boyle, P. A., Schneider, J. A., DeJager, P. L., & Bennett, D. A. (2016). Higher brain BDNF gene expression is associated with slower cognitive decline in older adults. *Neurology*, 86(8), 735–741. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002387>
- Cardoso, F., Kyriakides, S., Ohno, S., Penault-Llorca, F., Poortmans, P., Rubio, I. T., Zackrisson, S., & Senkus, E. (2019). Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz173>
- Casavilca-Zambrano, S. A., Custodio, N., Cancino-Maldonado, K., Liendo-Picoaga, R. J., &

- Vidaurre-Rojas, T. (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. <https://doi.org/10.20453/rmp.v80i4.3238>
- Cascella, M., Di Napoli, R., Carbone, D., Cuomo, G. F., Bimonte, S., Mbolla, B. F. E., & Muzio, M. R. (2018). Chemotherapy-related cognitive impairment: mechanisms, clinical features and research perspectives. *Recenti Progressi in Medicina*, 109(11), 523–530. <https://doi.org/10.1701/3031.30289>
- Cerulla, N., Arcusa,  ., Navarro, J. B., de la Osa, N., Garolera, M., Enero, C., Chico, G., & Fernández-Morales, L. (2018). Cognitive impairment following chemotherapy for breast cancer: The impact of practice effect on results. *https://Doi.Org/10.1080/13803395.2018.1546381*, 41(3), 290–299. <https://doi.org/10.1080/13803395.2018.1546381>
- Chang, P., Li, X., Ma, C., Zhang, S., Liu, Z., Chen, K., Ai, L., Chang, J., & Zhang, Z. (2017). The Effects of an APOE Promoter Polymorphism on Human White Matter Connectivity during Non-Demented Aging. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, 55(1), 77–87. <https://doi.org/10.3233/JAD-160447>
- Chen, B. T., Ye, N., Wong, C. W., Patel, S. K., Jin, T., Sun, C. L., Rockne, R. C., Kim, H., Root, J. C., Saykin, A. J., Ahles, T. A., Holodny, A. I., Prakash, N., Mortimer, J., Sedrak, M. S., Waisman, J., Yuan, Y., Li, D., Vazquez, J., ... Dale, W. (2020). Effects of chemotherapy on aging white matter microstructure: A longitudinal diffusion tensor imaging study. *Journal of Geriatric Oncology*. <https://doi.org/10.1016/j.jgo.2019.09.016>
- Chen, X., Zhu, C., Li, J., Qiu, L., Zhang, L., Yu, F., Ye, R., Zhang, J., & Wang, K. (2013). Dissociation of decision making under ambiguity and decision making under risk in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy: a neuropsychological study. *Brain Research*, 1533, 63–72. <https://doi.org/10.1016/j.BRAINRES.2013.08.015>
- Chen, Z. Y., Ieraci, A., Teng, H., Dall, H., Meng, C. X., Herrera, D. G., Nykjaer, A., Hempstead, B. L., & Lee, F. S. (2005). Sortilin Controls Intracellular Sorting of Brain-Derived Neurotrophic Factor to the Regulated Secretory Pathway. *The Journal of Neuroscience*, 25(26), 6156. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1017-05.2005>
- Chen, Z. Y., Jing, D., Bath, K. G., Ieraci, A., Khan, T., Siao, C. J., Herrera, D. G., Toth, M., Yang, C., McEwen, B. S., Hempstead, B. L., & Lee, F. S. (2006). Genetic Variant BDNF (Val66Met) Polymorphism Alters Anxiety-Related Behavior. *Science (New York, N.Y.)*, 314(5796), 140. <https://doi.org/10.1126/SCIENCE.1129663>
- Cheung, Y. T., Ng, T., Shwe, M., K. Ho, H., Foo, K. M., Cham, M. T., Lee, J. A., Fan, G., Tan, Y. P., Yong, W. S., Madhukumar, P., Loo, S. K., Ang, S. F., Wong, M., Chay, W. Y., Ooi, W. S., Dent, R. A., Yap, Y. S., Ng, R., & Chan, A. (2015). Association of proinflammatory

- cytokines and chemotherapy-associated cognitive impairment in breast cancer patients: A multi-centered, prospective, cohort study. *Annals of Oncology*, 26(7), 1446–1451. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv206>
- Custodio, N., Alva-Diaz, C., Becerra-Becerra, Y., Montesinos, R., Lira, D., Herrera-Pérez, E., Castro-Suárez, S., Cuenca-Alfaro, J., & Valeriano-Lorenzo, E. (2016). Performance of cognitive brief test in elderly patients with dementia in advanced stage living in an urban community of Lima, Peru. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*, 33(4), 652–669. <https://doi.org/10.17843/rpmesp.2016.334.2549>
- Custodio, N., Lira, D., Montesinos, R., Alva-diaz, C., Cortijo, P., & Valeriano-lorenzo, E. (2015). Utilidad de la Bateria Ejecutiva y Social de INECO. *Rev Neuropsiquiatr*, 78(4), 211–220.
- D'Souza, S., Alinauskas, K., McCrea, E., Goodyer, C., & Antel, J. P. (1995). Differential susceptibility of human CNS-derived cell populations to TNF-dependent and independent immune-mediated injury. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 15(11), 7293–7300. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.15-11-07293.1995>
- Egan, M. F., Kojima, M., Callicott, J. H., Goldberg, T. E., Kolachana, B. S., Bertolino, A., Zaitsev, E., Gold, B., Goldman, D., Dean, M., Lu, B., & Weinberger, D. R. (2003). The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function. *Cell*, 112(2), 257–269. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(03\)00035-7](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(03)00035-7)
- El-Agamy, S. E., Abdel-Aziz, A. K., Wahdan, S., Esmat, A., & Azab, S. S. (2018). Astaxanthin Ameliorates Doxorubicin-Induced Cognitive Impairment (Chemobrain) in Experimental Rat Model: Impact on Oxidative, Inflammatory, and Apoptotic Machineries. *Molecular Neurobiology*, 55(7), 5727–5740. <https://doi.org/10.1007/s12035-017-0797-7>
- Eliyatkin, N., Yalçın, E., Zengel, B., Aktaş, S., & Vardar, E. (2015). Molecular Classification of Breast Carcinoma: From Traditional, Old-Fashioned Way to A New Age, and A New Way. *The Journal of Breast Health*, 11(2), 59. <https://doi.org/10.5152/TJBH.2015.1669>
- Falleti, M. G., Sanfilippo, A., Maruff, P., Weih, L. A., & Phillips, K. A. (2005). The nature and severity of cognitive impairment associated with adjuvant chemotherapy in women with breast cancer: A meta-analysis of the current literature. *Brain and Cognition*, 59(1), 60–70. <https://doi.org/10.1016/j.BANDC.2005.05.001>
- Fan, J., Tao, W., Li, X., Li, H., Zhang, J., Wei, D., Chen, Y., & Zhang, Z. (2019). The Contribution of Genetic Factors to Cognitive Impairment and Dementia: Apolipoprotein E Gene, Gene Interactions, and Polygenic Risk. *International Journal of Molecular Sciences* 2019, Vol. 20, Page 1177, 20(5), 1177. <https://doi.org/10.3390/IJMS20051177>
- Farlow, M. R., He, Y., Tekin, S., Xu, J., Lane, R., & Charles, H. C. (2004). Impact of APOE in

- mild cognitive impairment. *Neurology*, 63(10), 1898–1901. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000144279.21502.B7>
- Ferlay, J., Colombet, M., Soerjomataram, I., Siegel, R., Torre, L., & Jemal, A. (2018). Global and regional estimates of the incidence and mortality for 38 cancers: GLOBOCAN 2018. Lyon: International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. <http://gco.iarc.fr/>
- Fernández-Fleites, Z., Jiménez-Puig, E., Broche-Pérez, Y., Morales-Ortiz, S., Alejandra Reyes Luzardo, D., & Ramírez Crespo-Rodríguez, L. (2021). Evaluation of sensitivity and specificity of the INECO Frontal Screening and the Frontal Assessment Battery in mild cognitive impairment. *Dement Neuropsychol*, 15(1), 98–104. <https://doi.org/10.1590/1980-57642021dn15-010010>
- Flowers, S. A., & Rebeck, G. W. (2020). APOE in the normal brain. *Neurobiology of Disease*, 136, 104724. <https://doi.org/10.1016/j.NBD.2019.104724>
- Floyd, R., Dyer, A. H., & Kennelly, S. P. (2021). Non-pharmacological interventions for cognitive impairment in women with breast cancer post-chemotherapy: A systematic review. *Journal of Geriatric Oncology*, 12(2), 173–181. <https://doi.org/10.1016/j.jgo.2020.05.012>
- 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. *Breast*, 29, 31–38. <https://doi.org/10.1016/j.BREAST.2016.06.013>
- Forlenza, O. V., Diniz, B. S., Teixeira, A. L., Ojopi, E. B., Talib, L. L., Mendonça, V. A., Izzo, G., & Gattaz, W. F. (2010). Effect of brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism and serum levels on the progression of mild cognitive impairment. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 30(6), 774–780. <https://doi.org/10.3109/15622971003797241>
- Gharbi-Meliani, A., Dugravot, A., Sabia, S., Regy, M., Fayosse, A., Schnitzler, A., Kivimäki, M., Singh-Manoux, A., & Dumurgier, J. (2021). The association of APOE ε4 with cognitive function over the adult life course and incidence of dementia: 20 years follow-up of the Whitehall II study. *Alzheimer's Research and Therapy*, 13(1), 1–11. <https://doi.org/10.1186/S13195-020-00740-0/FIGURES/3>
- Gleichgerrcht, E., Roca, M., Manes, F., & Torralva, T. (2011). Comparing the clinical usefulness of the Institute of Cognitive Neurology (INECO) Frontal Screening (IFS) and the Frontal Assessment Battery (FAB) in frontotemporal dementia. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 33(9), 997–1004. <https://doi.org/10.1080/13803395.2011.589375>
- Guerini, F. R., Beghi, E., Riboldazzi, G., Zangaglia, R., Pianezzola, C., Bono, G., Casali, C., Di Lorenzo, C., Agliardi, C., Nappi, G., Clerici, M., & Martignoni, E. (2009). BDNF Val66Met

- polymorphism is associated with cognitive impairment in Italian patients with Parkinson's disease. *European Journal of Neurology*, 16(11), 1240–1245. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2009.02706.x>
- Hassan, M. S. U., Ansari, J., Spooner, D., & Hussain, S. A. (2010). Chemotherapy for breast cancer (review). *Oncology Reports*, 24(5), 1121–1131. <https://doi.org/10.3892/or.00000963>
- Hayashi, S., Terada, S., Takenoshita, S., Kawano, Y., Yabe, M., Imai, N., Horiuchi, M., Miki, T., Yokota, O., & Yamada, N. (2021). Facial expression recognition in mild cognitive impairment and dementia: is the preservation of happiness recognition hypothesis true? *Psychogeriatrics*, 21(1), 54–61. <https://doi.org/10.1111/psyg.12622>
- Hedayati, E., Alinaghizadeh, H., Schedin, A., Nyman, H., & Albertsson, M. (2012). Effects of adjuvant treatment on cognitive function in women with early breast cancer. *European Journal of Oncology Nursing*. <https://doi.org/10.1016/j.ejon.2011.07.006>
- Henderson, F. M. E., Cross, A. J., & Baraniak, A. R. (2019). “A new normal with chemobrain”: Experiences of the impact of chemotherapy-related cognitive deficits in long-term breast cancer survivors. *Health Psychology Open*, 6(1). <https://doi.org/10.1177/2055102919832234>
- Hermelink, K., Untch, M., Lux, M. P., Kreienberg, R., Beck, T., Bauerfeind, I., & Mønzel, K. (2007). Cognitive function during neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Cancer*, 109(9), 1905–1913. <https://doi.org/10.1002/cncr.22610>
- Herrera-Pérez, E., Custodio, N., Lira, D., Montesinos, R., & Bendezu, L. (2013). Validity of Addenbrooke's Cognitive Examination to Discriminate between Incipient Dementia and Depression in Elderly Patients of a Private Clinic in Lima, Peru. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders EXTRA*, 3(1), 333. <https://doi.org/10.1159/000354948>
- Huang, E. J., & Reichardt, L. F. (2001). Neurotrophins: Roles in Neuronal Development and Function. *Annual Review of Neuroscience*, 24, 677. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.24.1.677>
- Hurria, A., Rosen, C., Hudis, C., Zuckerman, E., Panageas, K. S., Lachs, M. S., Witmer, M., Van Gorp, W. G., Fornier, M., D'Andrea, G., Moasser, M., Dang, C., Van Poznak, C., Hurria, A., & Holland, J. (2006). Cognitive Function of Older Patients Receiving Adjuvant Chemotherapy for Breast Cancer: A Pilot Prospective Longitudinal Study. *Journal of the American Geriatrics Society*, 54(6), 925–931. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2006.00732.x>
- Ibrahim, E. Y., Domenicano, I., Nyhan, K., Elfil, M., Mougalian, S. S., Cartmel, B., & Ehrlich, B. E. (2021). Cognitive Effects and Depression Associated With Taxane-Based Chemotherapy in Breast Cancer Survivors: A Meta-Analysis. *Frontiers in Oncology*,

- 11(April). <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.642382>
- Iqbal, M. un N., Yaqoob, T., Ali, S. A., & Khan, T. A. (2019). A Functional Polymorphism (rs6265, G>A) of Brain-Derived Neurotrophic Factor Gene and Breast Cancer: An Association Study. *Breast Cancer: Basic and Clinical Research*, 13, 0–4. <https://doi.org/10.1177/1178223419844977>
- Iqbal, A., Sharma, S., Najmi, A. K., Syed, M. A., Ali, J., Alam, M. M., & Haque, S. E. (2019). Nerolidol ameliorates cyclophosphamide-induced oxidative stress, neuroinflammation and cognitive dysfunction: Plausible role of Nrf2 and NF- κ B. *Life Sciences*, 236. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2019.116867>
- Janelins, M., Mustian, K., Palesh, O., Mohile, S., Peppone, L., Sprod, L., Heckler, C., Roscoe, J., Katz, A., Williams, J., & Morrow, G. (2012). Differential Expression of Cytokines in Breast Cancer Patients Receiving Different Chemotherapies: Implications for Cognitive Impairment Research. *Support Care Cancer*, 20(4), 1–14. <https://doi.org/10.1038/jid.2014.371>
- 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*, 19(10), 1647–1656. <https://doi.org/10.1007/s00520-010-0997-4>
- Jean-Pierre, P. (2010). Management of Cancer-related Cognitive Dysfunction—Conceptualization Challenges and Implications for Clinical Research and Practice. *US Oncology*, 6, 9. <https://doi.org/10.17925/OHR.2010.06.0.9>
- Jehn, C. F., Becker, B., Flath, B., Nogai, H., Vuong, L., Schmid, P., & Läftner, D. (2015). Neurocognitive function, brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and IL-6 levels in cancer patients with depression. *Journal of Neuroimmunology*, 287, 88–92. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2015.08.012>
- Kesner, A. L., Hsueh, W. A., Htet, N. L., Pio, B. S., Czernin, J., Pegram, M. D., Phelps, M. E., & Silverman, D. H. S. (2007). Biodistribution and predictive value of 18F-fluorocyclophosphamide in mice bearing human breast cancer xenografts. *Journal of Nuclear Medicine*, 48(12), 2021–2027. <https://doi.org/10.2967/jnumed.107.045716>
- Khoramjouy, M., Naderi, N., Kobarfard, F., Heidarli, E., & Faizi, M. (2020). An Intensified A crolein Exposure Can A ffect Memory and Cognition in Rat. *Neurotoxicity Research* 2020 39:2, 39(2), 277–291. <https://doi.org/10.1007/S12640-020-00278-X>
- Kimura, A., Namekata, K., Guo, X., Harada, C., & Harada, T. (2016). Neuroprotection, Growth Factors and BDNF-TrkB Signalling in Retinal Degeneration. *International Journal of Molecular Sciences*, 17(9). <https://doi.org/10.3390/IJMS17091584>
- Koleck, T. A., Bender, C. M., Sereika, S. M., Ahrendt, G., Jankowitz, R. C., McGuire, K. P.,

- Ryan, C. M., & Conley, Y. P. (2014). Apolipoprotein E Genotype and Cognitive Function in Postmenopausal Women With Early-Stage Breast Cancer. *Oncol Nurs Forum*, 41(6), 1–29. <https://doi.org/10.1188/14.ONF.E313-E325>
- Koppelmans, V., Breteler, M. M. B., Boogerd, W., Seynaeve, C., Gundy, C., & Schagen, S. B. (2012). Neuropsychological performance in survivors of breast cancer more than 20 years after adjuvant chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology*. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.37.0189>
- Krasemann, S., Madore, C., Cialic, R., Baufeld, C., Fatimy, R. El, Beckers, L., Loughlin, E. O., Xu, Y., Fanek, Z., Greco, D. J., Smith, S. T., Tweet, G., Humulock, Z., Zrzavy, T., Condesanroman, P., Gacias, M., Weng, Z., Chen, H., Tjon, E., ... Glatzel, M. (2018). The TREM2-APOE pathway drives the transcriptional phenotype of dysfunctional microglia in neurodegenerative diseases. *Immunity*, 47(3), 566–581. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2017.08.008>
- Lebert, J. M., Lester, R., Powell, E., Seal, M., & McCarthy, J. (2018). Advances in the systemic treatment of triple-negative breast cancer. In *Current Oncology*. <https://doi.org/10.3747/co.25.3954>
- Li, Z., Zhao, S., Zhang, H. L., Liu, P., Liu, F. F., Guo, Y. X., & Wang, X. L. (2018). Proinflammatory factors mediate paclitaxel-induced impairment of learning and memory. *Mediators of Inflammation*, 2018. <https://doi.org/10.1155/2018/3941840>
- Ma, R., Zhu, P., Liu, S., Gao, B., & Wang, W. (2019). miR-496 suppress tumorigenesis via targeting BDNF-mediated PI3K/Akt signaling pathway in non-small cell lung cancer. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 518(2), 273–277. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2019.08.046>
- Mandelblatt, J. S., Small, B. J., Luta, G., Hurria, A., Jim, H., McDonald, B. C., Graham, D., Zhou, X., Clapp, J., Zhai, W., Breen, E., Carroll, J. E., Denduluri, N., Dilawari, A., Extermann, M., Isaacs, C., Jacobsen, P. B., Kobayashi, L. C., Holohan Nudelman, K., ... Ahles, T. (2018). Cancer-related cognitive outcomes among older breast cancer survivors in the thinking and living with cancer study. *Journal of Clinical Oncology*. <https://doi.org/10.1200/JCO.18.00140>
- 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 ε4 allele on Alzheimer disease in an admixed Peruvian population. *Neurobiology of Aging*, 101, 298.e11-298.e15. <https://doi.org/10.1016/j.NEUROBIOLAGING.2020.10.003>

- Marca, V., Acosta, O., Cornejo-Olivas, M., Ortega, O., Huerta, D., & Mazzetti, P. (2011). [Genetic polymorphism of apolipoprotein E in a Peruvian population]. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Publica*, 28(4), 589–594. <https://europepmc.org/article/med/22241253>
- Masood, S. (2016). Neoadjuvant chemotherapy in breast cancers. In *Women's Health*. <https://doi.org/10.1177/1745505716677139>
- McDonald, B., & Saykin, A. J. (2014). Alterations in brain structure related to breast cancer and its treatment: Chemotherapy and other considerations. *Brain Imaging Behav.*, 7(4), 1–23. <https://doi.org/10.1007/s11682-013-9256-x> Alterations
- Merzoug, S., Tourni, M. L., Boukhris, N., Baudin, B., & Tahraoui, A. (2011). Adriamycin-related anxiety-like behavior, brain oxidative stress and myelotoxicity in male Wistar rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 99(4), 639–647. <https://doi.org/10.1016/j.PBB.2011.06.015>
- Miao, H., Li, J., Hu, S., He, X., Partridge, S. C., Ren, J., Bian, Y., Yu, Y., & Qiu, B. (2016). Long-term cognitive impairment of breast cancer patients after chemotherapy: A functional MRI study. *European Journal of Radiology*, 85(6), 1053–1057. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2016.03.011>
- Mielke, S., Sparreboom, A., & Mross, K. (2006). Peripheral neuropathy: a persisting challenge in paclitaxel-based regimes. *European Journal of Cancer (Oxford, England : 1990)*, 42(1), 24–30. <https://doi.org/10.1016/j.EJCA.2005.06.030>
- Minagawa, H., Gong, J. S., Jung, C. G., Watanabe, A., Lund-Katz, S., Phillips, M. C., Saito, H., & Michikawa, M. (2009). Mechanism underlying apolipoprotein E (ApoE) isoform-dependent lipid efflux from neural cells in culture. *Journal of Neuroscience Research*, 87(11), 2498–2508. <https://doi.org/10.1002/JNR.22073>
- Nelson, C. J., Nandy, N., & Roth, A. J. (2007). Chemotherapy and cognitive deficits: Mechanisms, findings, and potential interventions. *Palliative and Supportive Care*, 5(3), 273–280. <https://doi.org/10.1017/S1478951507000442>
- Ng, T., Lee, Y. Y., Chae, J. woo, Y eo, A. H. L., Shwe, M., Gan, Y. X., Ng, R. C. H., Chu, P. P. Y., Khor, C. C., Ho, H. K., & Chan, A. (2017). Evaluation of plasma brain-derived neurotrophic factor levels and self-perceived cognitive impairment post-chemotherapy: A longitudinal study. *BMC Cancer*, 17(1), 1–9. <https://doi.org/10.1186/s12885-017-3861-9>
- Ng, T., Teo, S. M., Y eo, H. L., Shwe, M., Gan, Y. X., Cheung, Y. T., Foo, K. M., Cham, M. T., Lee, J. A., Tan, Y. P., Fan, G., Y ong, W. S., Preetha, M., Loh, W. J. K., K oo, 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.

<https://doi.org/10.1093/NEUONC/NOV162>

- Nguyen, L. D., & Ehrlich, B. E. (2020). Cellular mechanisms and treatments for chemobrain: insight from aging and neurodegenerative diseases. *EMBO Molecular Medicine*. <https://doi.org/10.15252/emmm.202012075>
- Nicoletto, R. E., & Ofner, C. M. (2022). Cytotoxic mechanisms of doxorubicin at clinically relevant concentrations in breast cancer cells. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 89(3), 285–311. <https://doi.org/10.1007/s00280-022-04400-y>
- Notaras, M., Hill, R., & Van Den Buuse, M. (2015). The BDNF gene Val66Met polymorphism as a modifier of psychiatric disorder susceptibility: Progress and controversy. *Molecular Psychiatry*, 20(8), 916–930. <https://doi.org/10.1038/mp.2015.27>
- Nurgali, K., Jagoe, R. T., & Abalo, R. (2018). Editorial: Diverse effects of cancer chemotherapy: Anything new to improve tolerance and reduce sequelae? *Frontiers in Pharmacology*, 9(MAR), 1–3. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00245>
- Onishchenko, N., Karpova, N., Sabri, F., Castañón, E., & Ceccatelli, S. (2008). Long-lasting depression-like behavior and epigenetic changes of BDNF gene expression induced by perinatal exposure to methylmercury. *Journal of Neurochemistry*, 106(3), 1378–1387. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2008.05484.x>
- Oun, R., Moussa, Y. E., & Wheate, N. J. (2018). The side effects of platinum-based chemotherapy drugs: A review for chemists. In *Dalton Transactions*. <https://doi.org/10.1039/c8dt00838h>
- Pang, P. T., & Lu, B. (2004). Regulation of late-phase LTP and long-term memory in normal and aging hippocampus: Role of secreted proteins tPA and BDNF. *Ageing Research Reviews*, 3(4), 407–430. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2004.07.002>
- Pang, P. T., Teng, H. K., Zaitsev, E., Woo, N. T., Sakata, K., Zhen, S., Teng, K. K., Yung, W. H., Hempstead, B. L., & Lu, B. (2004). Cleavage of proBDNF by tPA/plasmin is essential for long-term hippocampal plasticity. *Science*, 306(5695), 487–491. https://doi.org/10.1126/SCIENCE.1100135/SUPPL_FILE/PANG.SOM.PDF
- Perez, E. A., Suman, V. J., Davidson, N. E., Sledge, G. W., Kaufman, P. A., Hudis, C. A., Martino, S., Gralow, J. R., Dakhil, S. R., Ingle, J. N., Winer, E. P., Gelmon, K. A., Gersh, B. J., Jaffe, A. S., & Rodeheffer, R. J. (2008). Cardiac safety analysis of doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel with or without trastuzumab in the North Central Cancer Treatment Group N9831 adjuvant breast cancer trial. *Journal of Clinical Oncology*. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.13.5467>
- Pomykala, K. L., Ganz, P. A., Bower, J. E., Kwan, L., Castellon, S. A., Mallam, S., Ahn, R., Breen, E. C., Irwin, M. R., Pharmacology, M., Angeles, L., States, U., States, U., Angeles, L., Comprehensive, J., Angeles, L., States, U., Angeles, L., States, U., ... States, U. (2015). The association between pro-inflammatory cytokines, regional cerebral metabolism, and

- cognitive complaints following adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Brain Imaging Behav.* 2013, 7(4), 511–523. <https://doi.org/10.1007/s11682-013-9243-2>.The
- Poo, M. ming. (2001). Neurotrophins as synaptic modulators. *Nature Reviews Neuroscience* 2001 2:1, 2(1), 24–32. <https://doi.org/10.1038/35049004>
- Ramalingayya, G. V., Nayak, P. G., Shenoy, R. R., Rao, C. M., & Nandakumar, K. (2016). Female rats induced with mammary cancer as a relevant animal model for doxorubicin-induced chemobrain in vivo. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 43(9), 862–863. <https://doi.org/10.1111/1440-1681.12596>
- Reichenberg, A., Yirmiya, R., Schuld, A., Kraus, T., Haack, M., Morag, A., & Pollmacher, T. (2001). Cytokine-associated emotional and cognitive disturbances in humans. *Archives of General Psychiatry*, 58(5), 445–452. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.58.5.445>
- Ren, X., Boriero, D., Chaiswing, L., Bondada, S., St. Clair, D. K., & Butterfield, D. A. (2019). Plausible biochemical mechanisms of chemotherapy-induced cognitive impairment (“chemobrain”), a condition that significantly impairs the quality of life of many cancer survivors. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease*, 1865(6), 1088–1097. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2019.02.007>
- Richard, F., & Amouyel, P. (2001). Genetic susceptibility factors for Alzheimer’s disease. *European Journal of Pharmacology*, 412(1), 1–12. [https://doi.org/10.1016/S0014-2999\(00\)00903-1](https://doi.org/10.1016/S0014-2999(00)00903-1)
- Salas-Ramirez, K. Y., Bagnall, C., Frias, L., Abdali, S. A., Ahles, T. A., & Hubbard, K. (2015). Doxorubicin and cyclophosphamide induce cognitive dysfunction and activate the ERK and AKT signaling pathways. *Behavioural Brain Research*, 292, 133–141. <https://doi.org/10.1016/j.BBR.2015.06.028>
- Savitz, J., Solms, M., & Ramesar, R. (2006). The molecular genetics of cognition: Dopamine, COMT and BDNF. *Genes, Brain and Behavior*, 5(4), 311–328. <https://doi.org/10.1111/j.1601-183X.2005.00163.x>
- Schagen, S. B., Van Dam, F. S. A. M., Muller, M. J., Boogerd, W., Lindeboom, J., & Bruning, P. F. (1999). Cognitive deficits after postoperative adjuvant chemotherapy for breast carcinoma. *Cancer*, 85(3), 640–650. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0142\(19990201\)85:3<640::AID-CNCR14>3.0.CO;2-G](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0142(19990201)85:3<640::AID-CNCR14>3.0.CO;2-G)
- Schagen, S. B., & Wefel, J. S. (2013). Chemotherapy-related changes in cognitive functioning. *EJC Supplements*, 11(2), 225. <https://doi.org/10.1016/j.EJCSUP.2013.07.007>
- Schirmacher, V. (2019). From chemotherapy to biological therapy: A review of novel concepts to reduce the side effects of systemic cancer treatment (Review). *International Journal of Oncology*. <https://doi.org/10.3892/ijo.2018.4661>
- Schnitt, S. J. (2010). Classification and prognosis of invasive breast cancer: From morphology to

- molecular taxonomy. *Modern Pathology*. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2010.33>
- Senkus, E., Kyriakides, S., Ohno, S., Penault-Llorca, F., Poortmans, P., Rutgers, E., Zackrisson, S., & Cardoso, F. (2015). Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv298>
- 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>
- Shu, N., Li, X., Ma, C., Zhang, J., Chen, K., Liang, Y., Chen, Y., & Zhang, Z. (2015). Effects of APOE promoter polymorphism on the topological organization of brain structural connectome in nondemented elderly. *Human Brain Mapping*, *36*(12), 4847–4858. <https://doi.org/10.1002/HBM.22954>
- Silberfarb, M., Philibert, D., & Levine, M. (1980). Psychosocial Aspects of Neoplastic Disease: II. Affective and Cognitive Effects of Chemotherapy in Cancer Patients. *Am J Psychiatry*, *137*(5), 597–601.
- Smith, A. E., Slivicki, R. A., Hohmann, A. G., & Crystal, J. D. (2017). The chemotherapeutic agent paclitaxel selectively impairs learning while sparing source memory and spatial memory. *Behavioural Brain Research*, *320*, 48–57. <https://doi.org/10.1016/j.BBR.2016.11.042>
- Stewart, A., Bielajew, C., Collins, B., Parkinson, M., & Tomiak, E. (2007). A Meta-Analysis of the Neuropsychological Effects of Adjuvant Chemotherapy Treatment in Women Treated for Breast Cancer. <http://Dx.Doi.Org/10.1080/138540491005875>, *20*(1), 76–89. <https://doi.org/10.1080/138540491005875>
- Stork, C. M., & Schreffler, S. M. (2022). Cyclophosphamide. *Encyclopedia of Toxicology: Third Edition*, 1111–1113. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-386454-3.00720-X>
- Swain, S. M., Baselga, J., Kim, S.-B., Ro, J., Semiglazov, V., Campone, M., Ciruelos, E., Ferrero, J.-M., Schneeweiss, A., Heeson, S., Clark, E., Ross, G., Benyunes, M. C., & Cortés, J. (2015). Pertuzumab, Trastuzumab, and Docetaxel in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1413513>
- Takenoshita, S., Terada, S., Yoshida, H., Yamaguchi, M., Yabe, M., Imai, N., Horiuchi, M., Miki, T., Yokota, O., & Yamada, N. (2019). Validation of Addenbrooke's cognitive examination III for detecting mild cognitive impairment and dementia in Japan. *MC Geriatrics*, *19*(1), 123–130. <https://doi.org/10.1186/s12877-019-1120-4>
- Tan, C. J., Lim, S. W. T., Toh, Y. L., Ng, T., Yeo, A., Shwe, M., Foo, K. M., Chu, P., Jain, A., Koo, S. L., Dent, R. A., Ng, R. C. H., Yap, Y. S., Lim, E. H., Loh, K. W. J., Chay, W. Y.,

- Lee, G. E., Tan, T. J. Y., Beh, S. Y., ... Chan, A. (2019). Replication and Meta-analysis of the Association between BDNF Val66Met Polymorphism and Cognitive Impairment in Patients Receiving Chemotherapy. *Molecular Neurobiology*, 56(7), 4741. <https://doi.org/10.1007/S12035-018-1410-4>
- Tangpong, J., Cole, M. P., Sultana, R., Estus, S., Vore, M., St. Clair, W., Ratanachaiyavong, S., St. Clair, D. K., & Butterfield, D. A. (2007). Adriamycin-mediated nitration of manganese superoxide dismutase in the central nervous system: insight into the mechanism of chemobrain. *Journal of Neurochemistry*, 100(1), 191–201. <https://doi.org/10.1111/J.1471-4159.2006.04179.X>
- Tangpong, J., Cole, M. P., Sultana, R., Joshi, G., Estus, S., Vore, M., St. Clair, W., Ratanachaiyavong, S., St. Clair, D. K., & Butterfield, D. A. (2006). Adriamycin-induced, TNF- α -mediated central nervous system toxicity. *Neurobiology of Disease*, 23(1), 127–139. <https://doi.org/10.1016/J.NBD.2006.02.013>
- Tchen, N., Juffs, H. G., Downie, F. P., Yi, Q. L., Hu, H., Chemerynsky, I., Clemons, M., Crump, M., Goss, P. E., Warr, D., Tweedale, M. E., & 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>
- Tonelli, L., Postolache, T., & Stenberg, E. (2005). INFLAMMATORY GENES AND NEURAL ACTIVITY: INVOLVEMENT OF IMMUNE GENES IN SYNAPTIC FUNCTION AND BEHAVIOR. *Frontiers in Bioscience*, 10, 675–680. [https://doi.org/10.1016/s1083-8791\(05\)00333-2](https://doi.org/10.1016/s1083-8791(05)00333-2)
- Torrvalva, T., Roca, M., Gleichgerrcht, E., Bonifacio, A., Raimondi, C., & Manes, F. (2011). Validación de la versión en español del Addenbrooke's Cognitive Examination-Revisado (ACE-R). *Neurología*, 26(6), 351–356. <https://doi.org/10.1016/J.NRL.2010.10.013>
- Torrvalva, Teresa, Roca, M., Gleichgerrcht, 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>
- Torres Mendonça De Melo Fidal, B., Santos De Carvalho, R. L., Belfort Almeida Dos Santos, T. T., & Dourado, M. C. N. (2019). Facial expression recognition in Alzheimer's disease: A systematic review. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 41(2), 192–203. <https://doi.org/10.1080/13803395.2018.1501001>
- Turner, N. C., Ro, J., Andrzejewski, F., Loi, S., Verma, S., Iwata, H., Harbeck, N., Loibl, S., Huang Bartlett, C., Zhang, K., Giorgetti, C., Randolph, S., Koehler, M., & Cristofanilli, M. (2015). Palbociclib in Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *New England Journal*

- of Medicine. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1505270>
- Untch, M., Konecny, G. E., Paepke, S., & von Minckwitz, G. (2014). Current and future role of neoadjuvant therapy for breast cancer. In *Breast*. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2014.06.004>
- van Maaren, M. C., de Munck, L., de Bock, G. H., Jobsen, J. J., van Dalen, T., Linn, S. C., Poortmans, P., Strobbe, L. J. A., & Siesling, S. (2016). 10 year survival after breast-conserving surgery plus radiotherapy compared with mastectomy in early breast cancer in the Netherlands: a population-based study. *The Lancet Oncology*. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30067-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30067-5)
- Vitek, M. P., Brown, C. M., & Colton, C. A. (2009). APOE genotype-specific differences in the innate immune response. *Neurobiology of Aging*, 30(9), 1350–1360. <https://doi.org/10.1016/j.NEUROBIOLAGING.2007.11.014>
- Volpe, B. T., Wildmann, J., & Altar, C. A. (1998). Brain-derived neurotrophic factor prevents the loss of nigral neurons induced by excitotoxic striatal-pallidal lesions. *Neuroscience*, 83(3), 741–748. [https://doi.org/10.1016/S0306-4522\(97\)00424-7](https://doi.org/10.1016/S0306-4522(97)00424-7)
- von Minckwitz, G., Procter, M., de Azambuja, E., Zardavas, D., Benyunes, M., Viale, G., Suter, T., Arahmani, A., Rouchet, N., Clark, E., Knott, A., Lang, I., Levy, C., Yardley, D. A., Bines, J., Gelber, R. D., Piccart, M., & Baselga, J. (2017). Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1703643>
- Walker, C. H., Drew, B. A., Antoon, J. W., Kalueff, A. V., & Beckman, B. S. (2012). Neurocognitive effects of chemotherapy and endocrine therapies in the treatment of breast cancer: Recent perspectives. *Cancer Investigation*, 30(2), 135–148. <https://doi.org/10.3109/07357907.2011.636116>
- Wang, Q., Liu, J., Guo, Y., Dong, G., Zou, W., & Chen, Z. (2019). Association between BDNF G196A (Val66Met) polymorphism and cognitive impairment in patients with Parkinson's disease: a meta-analysis. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 52(8). <https://doi.org/10.1590/1414-431X20198443>
- Wang, X., Walitt, B., Saligan, L., Tiwari, A., Cheung, C., & Zhang, Z. J. (2016). 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.physbeh.2017.03.040>
- Warburton, A., Miyajima, F., Shazadi, K., Crossley, J., Johnson, M. R., Marson, A. G., Baker, G. A., Quinn, J. P., & Sills, G. J. (2016). NRSF and BDNF polymorphisms as biomarkers of cognitive dysfunction in adults with newly diagnosed epilepsy. *Epilepsy and Behavior*, 54, 117–127. <https://doi.org/10.1016/j.YEBEH.2015.11.013>

- Wefel, J. S., Lenzi, R., Theriault, R., Buzdar, A. U., Cruickshank, S., & Meyers, C. A. (2004). "Chemobrain" in breast carcinoma?: a prologue. *Cancer*, 101(3), 466–475. <https://doi.org/10.1002/CNCR.20393>
- Wieneke, M. H., & Dienst, E. R. (1995). Neuropsychological assessment of cognitive functioning following chemotherapy for breast cancer. *Psycho-Oncology*, 4(1), 61–66. <https://doi.org/10.1002/pon.2960040108>
- Wu, C. C., Lien, C. C., Hou, W. H., Chiang, P. M., & Tsai, K. J. (2016). Gain of BDNF Function in Engrafted Neural Stem Cells Promotes the Therapeutic Potential for Alzheimer's Disease. *Scientific Reports*, 6(May), 1–16. <https://doi.org/10.1038/srep27358>
- Wurzelmann, M., Romeika, J., & Sun, D. (2017). Therapeutic potential of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and a small molecular mimics of BDNF for traumatic brain injury. *Neural Regen Res*, 12(1), 7–12. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.198964>
- Yap, N. Y., Tan, N. Y. T., Tan, C. J., Loh, K. W. J., Ng, R. C. H., Ho, H. K., & Chan, A. (2020). Associations of plasma brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and Val66Met polymorphism (rs6265) with long-term cancer-related cognitive impairment in survivors of breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment* 2020 183:3, 183(3), 683–696. <https://doi.org/10.1007/S10549-020-05807-Y>
- Yoshida, H., Terada, S., Honda, H., Kishimoto, Y., Takeda, N., Oshima, E., Hirayama, K., Yokota, O., & Uchitomi, Y. (2012). Validation of the revised Addenbrooke's Cognitive Examination (ACE-R) for detecting mild cognitive impairment and dementia in a Japanese population. *International Psychogeriatrics*, 24(1), 28–37. <https://doi.org/10.1017/S1041610211001190>
- Zhang, H., Liu, C., Yan, T., Wang, J., & Liang, W. (2018). Long noncoding RNA BDNF-AS is downregulated in cervical cancer and has anti-cancer functions by negatively associating with BDNF. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 646, 113–119. <https://doi.org/10.1016/J.ABB.2018.03.023>
- Zhang, X. Y., Liang, J., Chen, D. C., Xiu, M. H., De Yang, F., Kosten, T. A., & Kosten, T. R. (2012). Low BDNF is associated with cognitive impairment in chronic patients with schizophrenia. *Psychopharmacology*, 222(2), 277–284. <https://doi.org/10.1007/S00213-012-2643-Y>
- Zhang, Y., Fang, X., Fan, W., Tang, W., Cai, J., Song, L., & Zhang, C. (2018). Interaction between BDNF and TNF- α genes in schizophrenia. *Psychoneuroendocrinology*, 89, 1–6. <https://doi.org/10.1016/J.PSYNEUEN.2017.12.024>
- Zhong, L., Xie, Y. Z., Cao, T. T., Wang, Z., Wang, T., Li, X., Shen, R. C., Xu, H., Bu, G., & Chen, X. F. (2016). A rapid and cost-effective method for genotyping apolipoprotein e gene polymorphism. *Molecular Neurodegeneration*, 11(1), 1–8. <https://doi.org/10.1186/s13024->

- Zhou, W., Kavelaars, A., & Heijnen, C. J. (2016). Metformin prevents cisplatin-induced cognitive impairment and brain damage in mice. *PLoS ONE*, 11(3), 1–15. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0151890>
- Zimmer, P., Mierau, A., Bloch, W., Sträter, H. K., Hælsdanker, T., Schenk, A., Fiebig, L., Baumann, F. T., Hahn, M., Reinart, N., Hallek, M., & Elter, T. (2015). Post-chemotherapy cognitive impairment in patients with B-cell non-Hodgkin lymphoma: A first comprehensive approach to determine cognitive impairments after treatment with rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone or rituximab a. *Leukemia and Lymphoma*. <https://doi.org/10.3109/10428194.2014.915546>
- Zwick, J. C., & Wolkenstein, L. (2017). Facial emotion recognition, theory of mind and the role of facial mimicry in depression. *Journal of Affective Disorders*, 210, 90–99. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.12.022>

11. ANEXOS

ANEXO 1: CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA TOMA Y ALMACENAMIENTO DE MUESTRAS BIOLÓGICAS EN PACIENTES ONCOLÓGICOS DEL INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEoplásicas

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Banco de Tejidos tumorales del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas "Dr. Eduardo Cáceres Graziani"

El Banco de Tejidos Tumorales (BTT) tiene la finalidad de recoger y conservar muestras biológicas humanas en condiciones adecuadas de seguridad y trazabilidad, que serán utilizadas para proyectos de investigación que hayan sido aprobados por el Comité Institucional de Ética en Investigación del INEN.

Los datos personales serán disociados de las muestras mediante un sistema de codificación propio, manteniendo la confidencialidad de su identidad. Asimismo, es posible la revocación del consentimiento, para ello deberá ponerse en contacto con el personal responsable de la Base de Datos del BTT.

La decisión de permitir utilizar las muestras para fines de investigación es totalmente voluntaria por su parte. Su decisión, sea cual fuere, no conllevará penalización alguna, ni afectará en ningún modo a los cuidados médicos, tratamiento o la asistencia que pueda necesitar en un futuro.

No percibirá ninguna compensación económica o de otro tipo por las muestras donadas. Las muestras no serán vendidas o distribuidas a terceros con fines comerciales.

Declaración del donante:

Declaro que he sido informado sobre las ventajas e inconvenientes de este procedimiento, el proceso que sufrirán los datos personales y las muestras, que mis muestras y datos personales serán proporcionados de forma codificada a los investigadores. Además, declaro que en cualquier momento puedo revocar el consentimiento y solicitar la eliminación de todos mis datos personales y las muestras que permanezcan almacenadas en el Biobanco. Esta eliminación no se extenderá a los datos resultantes de las investigaciones que ya se hubieran llevado a cabo. Finalmente, declaro que he comprendido la información recibida y he podido formular todas las preguntas que he creído oportunas.

Consiento en donar voluntariamente y que el BTT u otros centros de investigación, públicos o privados, utilicen mis datos, las muestras y los resultados de las mismas frente a diversas metodologías científicas como: el análisis de expresión de genes, detección de mutaciones, secuenciamiento parcial o total del genoma, análisis de proteínas, entre otros procesos empleados en la investigación, para realizar publicaciones científicas; manteniendo siempre la confidencialidad de mis datos.

Yo, mi Representante Legal o Tutor, accedo (marcar Sí o No) a que el personal del BTT contacte en el futuro con los familiares del donante, en caso de que se considere oportuno añadir nuevos datos a los recogidos.

- Sí
 No

Yo, mi representante Legal o Tutor, deseo (marcar Sí o No) que los familiares del donante sean informados de los posibles hallazgos genéticos de relevancia clínica para ellos.

- Sí
 No

D./Dña.....
Edad.....DNI.....
Domicilio:.....
Distrito:.....
HC:.....

IDENTIFICACIÓN DEL REPRESENTANTE (en caso de minoría legal o discapacidad)

D./Dña.....
Edad.....DNI.....
Domicilio:.....
Distrito:.....
e-mail:.....

Firma

Firma

Declaración del profesional de salud:

He informado debidamente al donante,

Fdo.: Dr/a.....Colegiado/a nº..... Fecha:


Dr. ARISTIDES JIMÉNEZ DE ALCÁZAR
Presidente del Comité Institucional de Ética en Investigación
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas



ANEXO 2
SECUENCIA PARCIAL DEL GEN BDNF

Secuencia de referencia NG_011794.1:

GTTCACCAGGTGAGAAGAGTGATGACCATCCTTTTCCTTACTATGGTTATTTCATACTTTGGT
TGCATGAAGGCTGCCCCCATGAAAGAAGCAAACATCCGAGGACAAGGTGGCTTGGCCTACCCAG
GTGTGCGGACCCATGGGACTCTGGAGAGCGTGAATGGGCCCAAGGCAGGTTCAAGAGGCTTGAC
ATCATTGGCTGACTTTTGAACACCTGATAGAAGAGCTGTTGGATGAGGACCAGAAAGTTCGG
CCCAATGAAGAAAAACAATAAGGACGCAGACTTGTACCGTCCAGGGTGATGCTCAGTAGTCAAG
TGCCTTTGGAGCCTCCTCTTCTCTTTCTGCTGGAGGAATACAAAAATTACCTAGATGCTGCAA
CATGTCCATGAGGGTCCGGCGCCACTCTGACCCTGCCCGCCGAGGGGAGCTGAG

Cebadores usados resaltados en verde.

Sitio polimórfico sd6265 del gen BDNF

Producto de PCR: 159 pares de bases.

ANEXO 3
SECUENCIA PARCIAL DEL GEN APOE

Secuencia de referencia NG_007084.2:

```
ATCTGTCTCTGTCTCCTTCTCTCGGCCTCTGCCCGTTCTTCTCTCCCTCTTGGGTCTCTCTG
GCTCATCCCCATCTCGCCCGCCCATCCCAGCCCTTCTCCCCGCCTCCCACTGTGCGACACCCT
CCCGCCCTCTCGGCCGCAGGGCGCTGATGGACGAGACCATGAAGGAGTTGAAGGCCTACAAATC
GGAAGTGGAGGAACAACACTGACCCCGGTGGCGGAGGAGACGCGGGCACGGCTGTCCAAGGAGCTG
CAGGCGGCAGGCCCGGCTGGGCGCGGACATGGAGGACGTGGCGGGCCGCCTGGTGCAGTACC
GCGGCGAGGTGCAGGCCATGCTCGGCCAGAGCACCGAGGAGCTGCGGGTGCGCCTCGCCTCCCA
CCTGCGCAAGCTGCGTAAGCGGCTCCTCCGCGAGGGCCTGGCAGTGTACCAGGCCGGGGCCCGC
GAGGGCGCCGAGCGCGGCTCAGCGCCATCCGCGAGCGCTGGGGCCCTGGTGAACAGGGCC
GCGTGCGGGCCGCCACTGTGGGCTCCCTGGCCGGCCAGCCGCTACAGGAGCGGGCCAGGCCTG
GGCGAGCGGCTGCGCGCGCGATGGAGGAGATGGGCAGCCGGACCCGCGACCGCCTGGAAGAG
GTGAAGGAGCAGGTGGCGGAGGTGCGCGCCAAGCTGGAGGAGCAGGCCAGCAGATACGCCTGC
AGGCCGAGGCCTTCCAGGCCCGCCTCAAGAGCTGGTTCGAGCCCCT
```

Cebadores usados resaltados en verde.

Sitios polimórficos rs429358 y rs7412 del gen APOE, en orden de aparición.

Producto de PCR: 588 pares de bases

ANEXO 4

DATOS DE LAS CUANTIFICACIONES DE LAS MUESTRAS DE ADN EN NANODROP™ 2000C EXTRAÍDAS A PARTIR DE SANGRE TOTAL DE LAS MUESTRAS DE ADN OBTENIDAS.

b i	/j 5Dh	! 5b		
		!r↑	!r↑	!r↑
z	/hD[...a vw
z	/hD[...Z/
z	/hD[...W/
z	/hD[...D55
z	/hD[...Wa
z	/hD[...a .9
z	/hD[...[¹
z	/hD[...wa t
z	/hD[...D
z	/hD[...D5t
z	/hD[...a
z	/hD[...¹
z	/hD[...C
z	/hD[...h.
z	/hD[...D
z	/hD[...! h
z	/hD[...¹
z	/hD[...!
z	/hD[.../9
z	/hD[...5²

わ	/hD[wa]w5	わ	わ	わ
わ	/hD[wa]EDv	わ	わ	わ
わ	/hD[wa]a w	わ	わ	わ
わ	/hD[wa]Z w	わ	わ	わ
わ	/hD[wa]w	わ	わ	わ
わ	/hD[wa] w	わ	わ	わ
わ	/hD[wa] /I	わ	わ	わ
わ	/hD[wa]D'	わ	わ	わ
わ	/hD[wa]la	わ	わ	わ
わ	/hD[wa]D	わ	わ	わ
わ	/hD[wa]Ca v	わ	わ	わ
わ	/hD[wa]wt /	わ	わ	わ
わ	/hD[wa]tD	わ	わ	わ
わ	/hD[wa]a 'w	わ	わ	わ
わ	/hD[wa]wt	わ	わ	わ
わ	/hD[wa]a D	わ	わ	わ
わ	/hD[wa]w	わ	わ	わ
わ	/hD[wa]DD[わ	わ	わ
わ	/hD[wa]5w	わ	わ	わ
わ	/hD[wa]D'	わ	わ	わ
わ	/hD[wa]l[わ	わ	わ
わ	/hD[wa]C/	わ	わ	わ
わ	/hD[wa]w	わ	わ	わ
わ	/hD[wa]wt	わ	わ	わ
わ	/hD[wa]a ɔ	わ	わ	わ

庵	/hD[押 h]t¹	んち	3ち	3れ
み	/hD[押 h]w/	ち	3ち	3れ
あ	/hD[押 h]!/	う	3ち	ち
あ	/hD[押 h]ð/à	ん	3ち	ち
あ	/hD[押 h]wh	ち	3ち	3ち
あ	/hD[押 h]Da [ん	3ち	3ち
あ	/hD[押 h]a a .	ち	3ち	ち
あ	/hD[押 h]w	ち	3ち	3ち
あ	/hD[押 h]a / [ち	3ち	ち
あ	/hD[押 h]D' I	ち	3ち	3ち
あ	/hD[押 h]t	ち	3ち	ち
あ	/hD[押 h]Da t	ち	3ち	ち
あ	/hD[押 h]wt C	ち	3ち	ち
あ	/hD[押 h]b5	ち	3ち	ち
あ	/hD[押 h]D!	ち	3ち	ち
あ	/hD[押 h]v9	ち	3ち	ち
あ	/hD[押 h]a 5	ち	3ち	3ち
あ	/hD[押 h]ð	ち	3ち	3ち
あ	/hD[押 h]Dt	ち	3ち	3ち
あ	/hD[押 h]v	ち	3ち	3ち
あ	/hD[押 h]w	ち	3ち	3ち
あ	/hD[押 h]aw	ち	3ち	3ち
あ	/hD[押 h]D/	ち	3ち	3ち
あ	/hD[押 h]5/	ち	3ち	3ち
あ	/hD[押 h]Wh	ち	3ち	3ち

ん	/hD[ん]w	ん	ん	ん
ん	/hD[ん]a!	ん	ん	ん
ん	/hD[ん]a	ん	ん	ん
ん	/hD[ん]h/v	ん	ん	ん
ん	/hD[ん] / D	ん	ん	ん
ん	/hD[ん]w/	ん	ん	ん
ん	/hD[ん]h[ん	ん	ん
ん	/hD[ん]wa /	ん	ん	ん
ん	/hD[ん]a / a	ん	ん	ん
ん	/hD[ん]w/	ん	ん	ん
ん	/hD[ん]w{	ん	ん	ん
ん	/hD[ん]a w	ん	ん	ん
ん	/hD[ん]a /	ん	ん	ん
ん	/hD[ん]w	ん	ん	ん
ん	/hD[ん]wL	ん	ん	ん
ん	/hD[ん]C	ん	ん	ん
ん	/hD[ん]w	ん	ん	ん
ん	/hD[ん] / D	ん	ん	ん
ん	/hD[ん]w!	ん	ん	ん
ん	/hD[ん]!5	ん	ん	ん
ん	/hD[ん]wD	ん	ん	ん
ん	/hD[ん]D/	ん	ん	ん
ん	/hD[ん]w	ん	ん	ん
ん	/hD[ん]w/5	ん	ん	ん
ん	/hD[ん]D/	ん	ん	ん

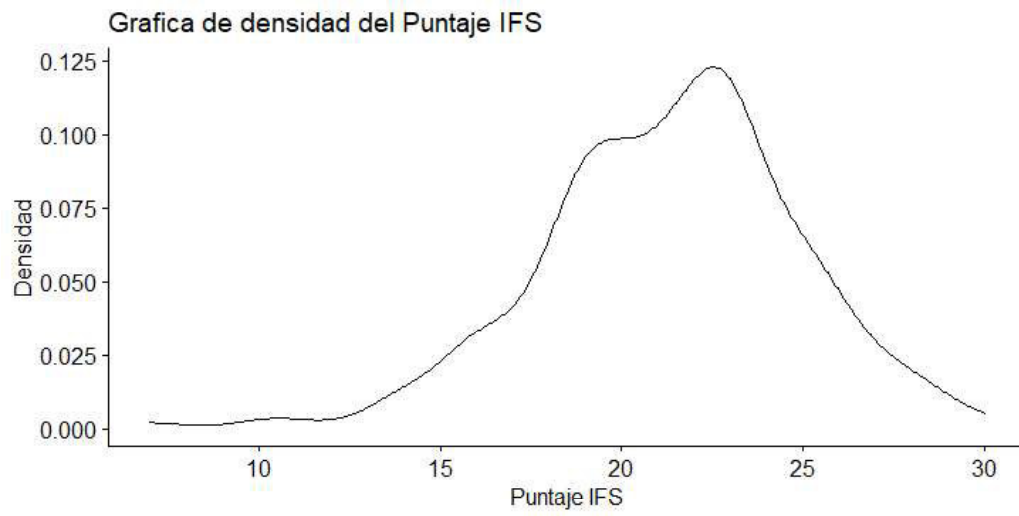
を	/hD[れを]{	を	を	を`
ん	/hD[れん]Da'	を	をん	を
に	/hD[れに]I à	を	をん	を
れ	/hD[れ]C[を	を	を
れ	/hD[れ]w	を	を	を
れ	/hD[れ]D' a	を	を	を
れ	/hD[れ]bvC	を	を	を
れ	/hD[れ]C/	を	を	をん
れ	/hD[れ]w/	を	を	を
れ	/hD[れ]h/	を	を	を
れ	/hD[れ]t!	を	を	を
れ	/hD[れ]!V	を	をん	を
れ	/hD[れ]t{	を	を	を
れ	/hD[れ]w/	を	を	を
れ	/hD[れ]ww	を	を	を
れ	/hD[れ]!	を	を	を
れ	/hD[れ]I	を	を	を
れ	/hD[れ]w/	を	を	を
れ	/hD[れ]ht	を	を	を
れ	/hD[れ]a[!	を	を	を
れ	/hD[れ]pt	を	を	を
れ	/hD[れ]a	を	を	を
れ	/hD[れ]DL	を	を	を
れ	/hD[れ]a wa	を	を	を
れ	/hD[れ]a	を	を	を

3わ	/hD[3わ]W	3わゑ	3ゑ	ゑん
3わ	/hD[3わ]a /{	3わ	3ゑ	わゑ
3わ	/hD[3わ]w!	3わ	3ゑ	わゑ
3わ	/hD[3わ]5	3わ	3ゑ	わゑ
3わ	/hD[3わ]1b	う	3ゑ	ゑん
3わ	/hD[3わ]a [□	3わ	3ゑ	わゑ
3わ	/hD[3わ]9tw	3わ	3ゑ	わゑ
3わ	/hD[3わ]7t!	わ	3ゑ	ゑん
3わ	/hD[3わ]D!	ゑん	3ゑ	わゑ
3わ	/hD[3わ]Wa	うゑ	3ゑ	ゑん
3わ	/hD[3わ]! I	3わ	3ゑ	3ゑ
3わ	/hD[3わ]w/	3わ	3ゑ	ゑん
3わ	/hD[3わ] D!	3わ	わゑ	わゑ
3わ	/hD[3わ]W	ゑん	3ゑ	3ゑ
3わ	/hD[3わ]a [w	3わ	わゑ	わゑ
3わ	/hD[3わ]a 1	3わ	3ゑ	3ゑ
3わ	/hD[3わ]àD	3ゑ	3わ	3わ
3わ	/hD[3わ]9(a	3わ	3わ	3わ
3わ	/hD[3わ]D□	3わ	3ゑ	わゑ
3わ	/hD[3わ]9.	3わ	3ゑ	わゑ
3わ	/hD[3わ]1 h	わ	3わ	3ゑ
3わ	/hD[3わ]Ma	3わ	3ゑ	3ゑ
3わ	/hD[3わ]9ha	3わ	3ゑ	わゑ
3わ	/hD[3わ]9W.	3わ	3わ	3ゑ
3わ	/hD[3わ]9WC	3ゑ	3ゑ	わ

ㄗㄢ	/hD[ㄗㄢ]9W	ㄗㄢ	ㄗㄢ	ㄗㄢ
ㄗㄢ	/hD[ㄗㄢ]α.	ㄗㄢ	ㄗㄢ	ㄗㄢ
ㄗㄢ	/hD[ㄗㄢ]a/a	ㄗㄢ	ㄗㄢ	ㄗㄢ
ㄗㄢ	/hD[ㄗㄢ]9D!	ㄗㄢ	ㄗㄢ	ㄗㄢ
ㄗㄢ	/hD[ㄗㄢ]a![]	ㄗㄢ	ㄗㄢ	ㄗㄢ
ㄗㄢ	/hD[ㄗㄢ]Dv	ㄗㄢ	ㄗㄢ	ㄗㄢ
ㄗㄢ	/hD[ㄗㄢ]W[]	ㄗㄢ	ㄗㄢ	ㄗㄢ
ㄗㄢ	/hD[ㄗㄢ]C/D	ㄗㄢ	ㄗㄢ	ㄗㄢ
ㄗㄢ	/hD[ㄗㄢ]a!D	ㄗㄢ	ㄗㄢ	ㄗㄢ
ㄗㄢ	/hD[ㄗㄢ]D[]	ㄗㄢ	ㄗㄢ	ㄗㄢ
ㄗㄢ	/hD[ㄗㄢ]a a a	ㄗㄢ	ㄗㄢ	ㄗㄢ

ANEXO 5

GRÁFICA DE DENSIDAD DEL PUNTAJE IFS (PRUEBA DE NORMALIDAD)

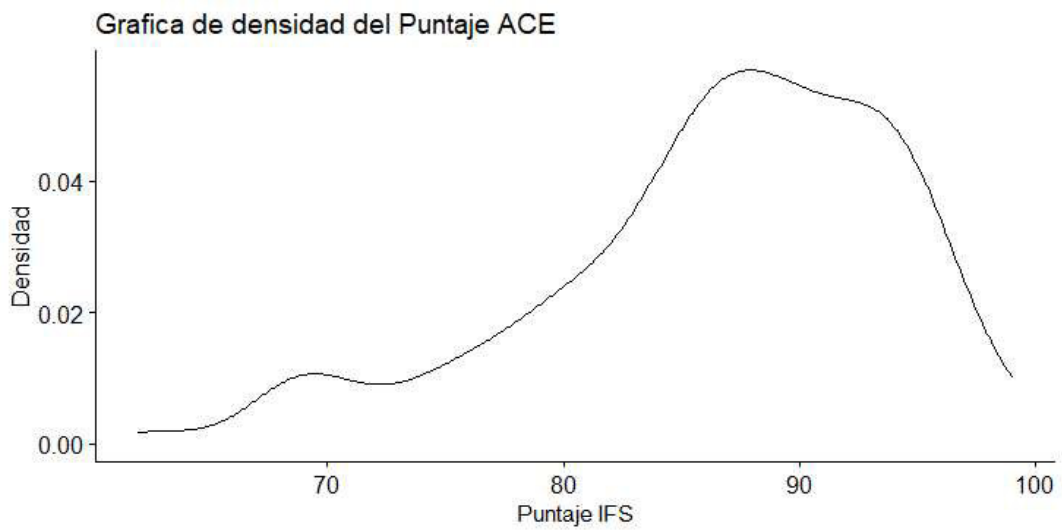


shapiro-wilk normality test

```
data: data2$PUNTAJE_IFS  
w = 0.97684, p-value = 0.001149
```

ANEXO 6

GRÁFICA DE DENSIDAD DEL PUNTAJE ACE (PRUEBA DE NORMALIDAD)

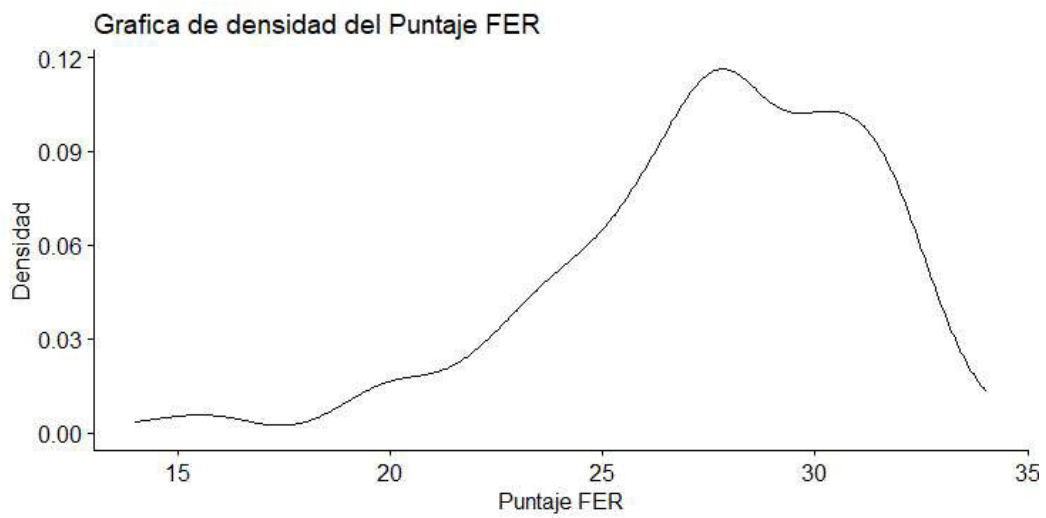


shapiro-wilk normality test

```
data: data3$PUNTAJE_ACE  
w = 0.93784, p-value = 4.886e-08
```

ANEXO 7

GRÁFICA DE DENSIDAD DEL PUNTAJE FER (PRUEBA DE NORMALIDAD)



shapiro-wilk normality test

```
data: data4$PUNTAJE_FER  
w = 0.94136, p-value = 1.017e-07
```

ANEXO 8
INVENTARIO DE DEPRESIÓN DE BECK

BDI-II¹

Nombre: _____ Estado Civil: _____ Edad: _____ Sexo: _____

Ocupación: _____ Educación: _____ Fecha: _____

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 ítem 16 (Cambio en los Hábitos de Sueño) y el ítem 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. Sentimientos de Culpa

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

Título original: Beck Depression Inventory (Second edition)
Traducido y adaptado con permiso.
© 1996, 1987 by Aaron T. Beck, by the Psychological Corporation, USA.
© de la traducción al castellano 2006 by The Psychological Corporation, USA.
Todos los derechos reservados.

Subtotal Página 1

Continúa atrás

1. Adaptación: Lic. María Elena Brenlla

<p>11. Agitación</p> <p>0 No estoy más inquieto o tenso que lo habitual.</p> <p>1 Me siento más inquieto o tenso que lo habitual.</p> <p>2 Estoy tan inquieto o agitado que me es difícil quedarme quieto.</p> <p>3 Estoy tan inquieto o agitado que tengo que estar siempre en movimiento o haciendo algo.</p> <p>12. Pérdida de Interés</p> <p>0 No he perdido el interés en otras actividades o personas.</p> <p>1 Estoy menos interesado que antes en otras personas o cosas.</p> <p>2 He perdido casi todo el interés en otras personas o cosas.</p> <p>3 Me es difícil interesarme por algo.</p> <p>13. Indecisión</p> <p>0 Tomo mis decisiones tan bien como siempre.</p> <p>1 Me resulta más difícil que de costumbre tomar decisiones.</p> <p>2 Encuentro mucha más dificultad que antes para tomar decisiones.</p> <p>3 Tengo problemas para tomar cualquier decisión.</p> <p>14. Desvalorización</p> <p>0 No siento que yo no sea valioso.</p> <p>1 No me considero a mí mismo tan valioso y útil como solía considerarme.</p> <p>2 Me siento menos valioso cuando me comparo con otros.</p> <p>3 Siento que no valgo nada.</p> <p>15. Pérdida de Energía</p> <p>0 Tengo tanta energía como siempre.</p> <p>1 Tengo menos energía que la que solía tener.</p> <p>2 No tengo suficiente energía para hacer demasiado.</p> <p>3 No tengo energía suficiente para hacer nada.</p> <p>16. Cambios en los Hábitos de Sueño</p> <p>0 No he experimentado ningún cambio en mis hábitos de sueño.</p> <hr/> <p>1a Duermo un poco más que lo habitual.</p> <hr/> <p>1b Duermo un poco menos que lo habitual.</p> <hr/> <p>2a Duermo mucho más que lo habitual.</p> <hr/> <p>2b Duermo mucho menos que lo habitual.</p> <hr/> <p>3a Duermo la mayor parte del día.</p> <hr/> <p>3b Me despierto 1-2 horas más temprano y no puedo volver a dormirme.</p>	<p>17. Irritabilidad</p> <p>0 No estoy más irritable que lo habitual.</p> <p>1 Estoy más irritable que lo habitual.</p> <p>2 Estoy mucho más irritable que lo habitual.</p> <p>3 Estoy irritable todo el tiempo.</p> <p>18. Cambios en el Apetito</p> <p>0 No he experimentado ningún cambio en mi apetito.</p> <hr/> <p>1a Mi apetito es un poco menor que lo habitual.</p> <hr/> <p>1b Mi apetito es un poco mayor que lo habitual.</p> <hr/> <p>2a Mi apetito es mucho menor que antes.</p> <hr/> <p>2b Mi apetito es mucho mayor que lo habitual.</p> <hr/> <p>3a No tengo en apetito en absoluto.</p> <hr/> <p>3b Quiero comer todo el tiempo.</p> <p>19. Dificultad de Concentración</p> <p>0 Puedo concentrarme tan bien como siempre.</p> <p>1 No puedo concentrarme tan bien como habitualmente.</p> <p>2 Me es difícil mantener la mente en algo por mucho tiempo.</p> <p>3 Encuentro que no puedo concentrarme en nada.</p> <p>20. Cansancio o Fatiga</p> <p>0 No estoy más cansado o fatigado que lo habitual.</p> <p>1 Me fatigo o me canso más fácilmente que lo habitual.</p> <p>2 Estoy demasiado fatigado o cansado para hacer muchas de las cosas que solía hacer.</p> <p>3 Estoy demasiado fatigado o cansado para hacer la mayoría de las cosas que solía hacer.</p> <p>21. Pérdida de Interés en el Sexo</p> <p>0 No he notado ningún cambio reciente en mi interés por el sexo.</p> <p>1 Estoy menos interesado en el sexo de lo que solía estarlo.</p> <p>2 Ahora estoy mucho menos interesado en el sexo.</p> <p>3 He perdido completamente el interés en el sexo.</p>
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

_____ Subtotal Página 2

_____ Subtotal Página 1

_____ Puntaje total

ANEXO 9
TEST INECO FRONTAL SCREENING (IFS)

INECO-FRONTAL SCREENING (IFS)

SERIE MOTORA (PROGRAMACION):

"Mire cuidadosamente lo que yo estoy haciendo"

El evaluador realiza la serie de Luria: "Puño, canto, palma", tres veces. "Ahora Ud. tiene que hacer lo mismo con su mano derecha; primero conmigo, y luego Ud., solo". El evaluador repite la serie 3 veces con el paciente y entonces dice: "Ahora, hágalo Ud. solo".

Puntuación:

- 3: Las seis series consecutivas.
- 2: Al menos tres series consecutivas realizadas por sí mismo.
- 1: Por lo menos realiza las tres series consecutivas con el evaluador.
- 0: No alcanza tres series con el evaluador.

..... /3

INSTRUCCIONES DE CONFLICTO (SENSIBILIDAD DE INTERFERENCIAS)

"Golpee el escritorio dos veces cuando yo lo golpee una vez"

Para estar seguros que el paciente ha entendido claramente la tarea, golpee el escritorio una vez, y espere la respuesta del paciente, repita la tarea de tal manera que tenga 3 series continuas: 1 – 1 – 1. Luego diga:

"Golpee el escritorio una vez cuando yo lo golpee dos veces"

Para estar seguros que el paciente ha entendido claramente la tarea, golpee el escritorio dos veces, y espere la respuesta del paciente, repita la tarea de tal manera que tenga 3 series continuas: 2 – 2 – 2. Luego, el evaluador completará esta serie:

1 – 1 – 2 – 1 – 2 – 2 – 2 – 1 – 1 – 2

Puntuación:

- 3: Ningún error.
- 2: Uno o dos errores.
- 1: Más de dos errores.
- 0: Paciente golpea como el evaluador cuatro veces consecutivas.

..... /3

GO-NO-GO (CONTROL INHIBITORIO)

“Golpee el escritorio dos veces cuando yo golpee una vez”

Para estar seguros que el paciente ha entendido claramente la tarea, golpee el escritorio una vez, y espere la respuesta del paciente, repita la tarea de tal manera que tenga 3 series continuas: 1 – 1 – 1. Luego diga:

“No golpee el escritorio cuando yo lo golpee dos veces”

Para estar seguros que el paciente ha entendido claramente la tarea, golpee el escritorio dos veces, y espere la respuesta del paciente, repita la tarea de tal manera que tenga 3 series continuas: 2 – 2 – 2. Luego, el evaluador completará esta serie:

1 – 1 – 2 – 1 – 2 – 2 – 2 – 1 – 1 – 2

Puntuación:

- 3: Ningún error.
- 2: Uno o dos errores.
- 1: Más de dos errores.
- 0: Paciente golpea como el evaluador cuatro veces consecutivas.

..... /3

DIGITOS EN ORDEN INVERSO

Lea cada serie de números a una velocidad de un número por segundo. El paciente, luego de escuchar la serie, debe repetir la serie en orden inverso. Vaya a la siguiente tarea, cuando el paciente comete algún error en dos series continuas.

(5), (1)	Respuesta correcta: (1), (5)
(4), (9), (3)	Respuesta correcta: (3), (9), (4)
(3), (8), (1), (4)	Respuesta correcta: (4), (1), (8), (3)
(1), (7), (9), (5)	Respuesta correcta: (5), (9), (7), (1)
(6), (2), (9), (7), (2)	Respuesta correcta: (2), (7), (9), (2), (6)
(8), (3), (1), (9), (6), (4)	Respuesta correcta: (4), (6), (9), (1), (3), (8)

Puntuación:

La serie es considerada correcta, cuando el paciente genera la serie en orden inverso.

El puntaje es la última serie alcanzada correctamente.

..... /6

MEMORIA DE TRABAJO VERBAL

"Diga los meses del año de atrás para adelante, empezando por el último mes"

Diciembre (), Noviembre (), Octubre (), Setiembre (), Agosto (), Julio (), Junio (),
Mayo (), Abril (), Marzo (), Febrero (), Enero ().

Puntuación:

2: Cero errores.

1: Un error.

0: Más de 2 errores.

Se considera error: orden equivocado, omisiones, tarea inconclusa.

..... /2

MEMORIA DE TRABAJO ESPACIAL

"Voy a señalar los cuadrados en un orden. Yo quiero que Ud., los señales en el orden inverso"

El paciente debe copiar la secuencia en orden inverso. Hagalo lentamente; paciente elige el dedo de la mano de su preferencia.

- a. 1-2
- b. 2-4-3
- c. 3-4-2-1
- d. 1-4-2-3-4

..... /4



PROVERBIOS

Empezaremos con un ejemplo para interpretación de refranes:

"Qué quiere decir 'perro que ladra no muerde'?"

- 1. "Una golondrina no hace el verano"
- 2. "A mal tiempo, buena cara"
- 3. "En casa de herrero, cuchillo de palo"

Explicación correcta: 1 punto

..... /3

CONTROL INHIBITORIO VERBAL: HAYLING TEST ABREVIADO

FASE 1: INICIO

*"Escuche atentamente estas frases, y tan pronto como yo las este leyendo,
Usted diga, lo más rápido posible, la palabra que completa la sentencia"*

"Me calzo los zapatos, y ato mis" (pasadores)

"Estaban peleando gatos y" (perros)

*Esta fase no se tiene en cuenta para la puntuación.

FASE 2: INHIBICION

*"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"*

Por ejemplo:

"Daniel golpea el clavo con un" (lluvia)

1. *"Jhon compró caramelos en el"* (.....)
2. *"Ojo por ojo, diente por"* (.....)
3. *"Lavé mi ropa con agua y"* (.....)

Puntuacion:

2: Palabra no relacionada.

1: Palabra con relación semántica.

0: Palabra exacta.

..... /6