

TRABAJO DE FIN DE GRADO

Funcionamiento cognitivo en pacientes con cáncer de mama tratadas con quimioterapia, radioterapia y/o terapia hormonal: una revisión sistemática.

Autora: Victoria Barrado Moreno

Profesor director: Raúl López Antón.

Universidad de Zaragoza



**Facultad de  
Ciencias Sociales  
y Humanas - Teruel**  
**Universidad Zaragoza**

Victoria Barrado Moreno, NIA: 649250. E-Mail: 649250@unizar.es

Raúl López Antón. E-Mail: rlanton@unizar.es

**Índice**

Abstract y resumen.....	3
Introducción.....	4
Método.....	7
<i>Búsqueda bibliográfica</i> .....	7
<i>Selección bibliográfica</i> .....	8
Resultados.....	9
<i>Muestra de estudios</i> .....	9
<i>Efectos del cáncer</i> .....	10
<i>Terapia hormonal</i> .....	11
<i>Tratamiento con radioterapia y quimioterapia</i> .....	12
Discusión.....	13
<i>Limitaciones y fortalezas</i> .....	15
Conclusiones (recomendaciones).....	15
Referencias.....	17
Anexos.....	21
<i>Anexo 1</i> .....	21
<i>Anexo 2</i> .....	23

### **Abstract**

Breast cancer is an increasingly prevalent disease worldwide. In addition to physical side effects of the treatment, studies usually have collected substantial complaints from patients related to cognitive impairment. The aim of this review is to analyze studies of cognitive functioning in patients who were treated with chemotherapy, radiation and/or endocrine therapy 6 or more months previously. 16 studies, collected from different searches on PubMed and Scopus, have been analyzed.

Adverse effects of hormone treatment are not observed, especially with erythropoietin, nor radiation. Chemotherapy patients show cognitive impairment, especially in memory, and changes in hippocampal volume and the level of cytokines, although there are conflicting results.

It's recommended using erythropoietin hormone treatment and radiation more often, and assessing cognitive functioning in patients treated with chemotherapy to intervene in case of observing decline.

**Keywords:** breast cancer, chemotherapy, radiation, hormone therapy, cognitive impairment.

### **Resumen**

El cáncer de mama es una enfermedad cada vez más frecuente en todo el mundo. Además de los efectos secundarios físicos del tratamiento, generalmente se han recogido cuantiosas quejas de las pacientes relativas al deterioro cognitivo. El objetivo de esta revisión es analizar la bibliografía existente sobre el funcionamiento cognitivo a los 6 meses o más tras el tratamiento con quimioterapia, radioterapia y/o tratamiento hormonal. Se han analizado 16 artículos recogidos de diferentes búsquedas realizadas en PubMed y Scopus.

No se encuentran efectos adversos del tratamiento hormonal, especialmente con eritropoyetina, ni de la radioterapia. Las pacientes con quimioterapia muestran deterioro cognitivo, especialmente en memoria, y cambios en el volumen del hipocampo y en el nivel de citocinas, aunque existen resultados contradictorios.

Se recomienda utilizar tratamiento hormonal con eritropoyetina y radioterapia con mayor frecuencia, y realizar evaluaciones cognitivas a las pacientes tratadas con quimioterapia para intervenir en el caso de observar deterioro.

**Palabras clave:** cáncer de mama, quimioterapia, radioterapia, terapia hormonal, deterioro cognitivo.

La RAE (2015) define “cáncer” como una enfermedad neoplásica con transformación de las células, que proliferan de manera anormal e incontrolada; generalmente se refiere a un amplio grupo de más de 100 enfermedades que pueden afectar a cualquier parte del organismo (NCI, 2015). De este modo, las células adicionales pueden dividirse sin interrupción llegando a formar masas llamadas tumores pudiendo, en ocasiones, ser malignos e implicando que puedan extenderse a los tejidos cercanos o invadirlos (metástasis) (NCI, 2015). Por todo esto, el cáncer también es conocido con los términos “tumores malignos” o “neoplasias malignas” (OMS, 2015).

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS, 2015), el cáncer es una de las principales causas de morbi-mortalidad en todo el mundo: en 2012 hubo unos 14 millones de nuevos casos y 8,2 millones de muertes relacionadas con esta enfermedad. Asimismo, se prevé que, a nivel mundial, el número de nuevos casos aumente en un 70% en los próximos 20 años; concretamente, se espera que los casos anuales de cáncer pasen de 14 millones en 2012 a 22 millones en las próximas dos décadas (OMS, 2015).

Según el INE (2014), en el año 2012 los tumores fueron la primera causa de muerte en los hombres españoles (296,3 fallecidos por cada 100.000) y la segunda causa en las mujeres (180 fallecidas por cada 100000). En 2012, los cánceres diagnosticados con más frecuencia en la mujer fueron los de mama, colon y recto, cuello uterino, pulmón y ovario (OMS, 2015).

En relación al cáncer de mama, además de ser el más frecuente en las mujeres de los países desarrollados también lo es en países en vías de desarrollo (AECC, 2014; OMS, 2014). Según la OMS (2014) la incidencia del cáncer de mama en 2012 fue de 1,7 millones, lo cual supuso un 11,9% del total de casos diagnosticados, acumulando un total de 521.817 fallecimientos en el mismo año (IARC, 2015). Concretamente, en España se diagnostican alrededor de 22.000 nuevos cánceres de mama al año (AECC, 2014), siendo su incidencia de 25.215 casos en el año 2012 (11,7%) (SEOM, 2014) y con una mortalidad de 6.075 mujeres (5,9%) (SEOM, 2014).

Para determinar la fase en la que se encuentra el cáncer de mama, se utilizan los siguientes estadios, de menor a mayor gravedad de la enfermedad: estadio 0 (carcinoma in situ); estadio I, dividido en IA y IB; estadio II, dividido en IIA y IIB; estadio IIIA; estadio IIIB; estadio IIIC; y estadio IV (NCI, 2015). Esta clasificación no implica la diseminación del tumor más allá de su zona de origen hasta que no se ha alcanzado el estadio IIIB.

Tras la confirmación del diagnóstico de la enfermedad y el estadio en el que se encuentra, la principal labor de los profesionales médicos consiste en elegir el tratamiento

adecuado. Entre los tratamientos de elección en el cáncer de mama encontramos la cirugía, la radioterapia, la quimioterapia y la terapia hormonal (AECC, 2014).

Debido a que cada vez es más habitual el uso de estos métodos, se han observado una serie de efectos secundarios, siendo los que aparecen con mayor frecuencia en los tratamientos con quimioterapia, radioterapia y hormonoterapia: las náuseas y vómitos, la pérdida del cabello, diarreas o estreñimiento, alteraciones en la piel y las uñas, descenso de los leucocitos, alteraciones neurológicas, renales, de la sexualidad, sofocos y cansancio, etc. (AECC, 2011, 2012).

Además de manifestar quejas sobre los efectos secundarios mencionados en el párrafo anterior, las pacientes sometidas a quimioterapia poco a poco han referido mayor insatisfacción en lo relativo a la aparición de diferentes cambios cognitivos tras recibir dicho tratamiento (Ahles, 2012; Dutta, 2011). De hecho, podemos encontrar referencias de los cambios cognitivos asociados con la quimioterapia ya en los años 80, aunque este fenómeno no despertó el interés de la comunidad científica ni se realizaron investigaciones serias hasta mediados de los años 90 (Ahles, 2012). Por tanto, una cantidad de estudios, creciente en los últimos años, ha recogido numerosos datos en relación a estas quejas, concretamente en lo que respecta al rendimiento neuropsicológico.

En el meta-análisis llevado a cabo por Agrawal, Onami, Mortimer y Pal (2010), los autores no encontraron diferencias en el rendimiento en tareas de memoria de trabajo, atención y memoria visual, pero sí en tareas de memoria verbal y velocidad de procesamiento. En otros estudios de este mismo meta-análisis (Agrawal et al., 2010), se encontró peor aprendizaje y memoria verbal y visual en las pacientes tratadas con anastrozol frente a las tratadas con tamoxifeno; e incluso en otros casos no se encontraron diferencias en el funcionamiento cognitivo entre las pacientes tratadas con anastrozol y las tratadas con un placebo.

En diferentes estudios llevados a cabo con pacientes supervivientes de cáncer de mama tras haber recibido tratamiento con quimioterapia se han encontrado leves deficiencias en la memoria a corto plazo, atención y concentración (Dutta, 2011), memoria de trabajo y funciones ejecutivas (Ahles, 2012), memoria verbal y visual, habilidades visoespaciales y lenguaje (Jim et al., 2012). Asimismo, cuando las pacientes eran comparadas con un grupo control actuaban peor que este último en todos los dominios (Jim et al., 2012). Deprez et al. (2012) encontraron que las pacientes tratadas con quimioterapia manifestaron un peor desempeño que el grupo control en los test de atención, velocidad psicomotora y memoria en los 3 a 5 meses posteriores al tratamiento.

En un estudio de Ganz et al. (2013) se ha encontrado que existe una relación estadísticamente significativa entre las numerosas quejas manifestadas por una de cada cinco pacientes tratadas en lo relativo a memoria y funciones ejecutivas, su desempeño en dichos dominios en los test neuropsicológicos administrados y síntomas depresivos. Asimismo, el tratamiento combinado de quimioterapia y radioterapia está relacionado con problemas de memoria.

Sin embargo, Hermelink et al. (2007) encontraron que la función cognitiva durante la quimioterapia se mantuvo estable en la mayoría de las pacientes, mejoró en algunas y se deterioró en otras; esto sugiere que el deterioro puede haber sido causado por efectos secundarios derivados de la quimioterapia, pero también podría estar relacionado con otros factores no identificados. Por otro lado, observaron que el tratamiento hormonal no parece influir en la cognición.

Según una revisión teórica llevada a cabo por Ahles (2012), algunos estudios sitúan la incidencia de los problemas cognitivos tras el tratamiento con quimioterapia en un rango de entre el 15 al 25%, aunque otros señalan que se trata del 61% de las supervivientes.

Por tanto, existe cierta controversia al posible efecto negativo del tratamiento de quimioterapia para el cáncer de mama (Jim et al., 2012). En línea con esto, en el meta-análisis llevado a cabo por Jim et al. (2012) encontraron que existen diferencias estadísticamente significativas entre las pacientes con cáncer de mama y los datos normativos en los dominios de funciones ejecutivas, velocidad de procesamiento de la información, memoria verbal y memoria visual. No obstante, cuando las pacientes fueron comparadas con pacientes control que habían recibido un tratamiento local o cuando se las comparó con sus propias puntuaciones iniciales, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

Otros autores sugieren que es posible que ciertos grupos de pacientes con cáncer de mama pueden ser particularmente vulnerables a los efectos que produce la quimioterapia en la cognición (Ahles, 2012; Jim et al., 2012), y que es posible que los déficits que se producen durante el tratamiento persistan en los meses o incluso años posteriores al tratamiento (Jim et al., 2012).

En conclusión, debido a que el cáncer de mama se trata de un tipo de cáncer cada vez más extendido en la población femenina (pudiendo afectar incluso a la masculina) y teniendo en cuenta las quejas cada vez más frecuentes reportadas por las pacientes en lo relativo a la pérdida de funciones cognitivas, llevar a cabo estudios sobre los efectos de su tratamiento se ha convertido en una tarea de gran necesidad en las últimas décadas.

Sin embargo, todavía queda mucho por avanzar en este campo, ya que no solo se necesitan estudios de los efectos producidos durante el tratamiento, sino también conocer los efectos tras el tratamiento, es decir, investigar si existe mejora, empeoramiento o no hay cambios a los meses o años tras haber recibido tratamiento.

Asimismo, cabe señalar que muchos de los estudios llevados a cabo no llegan a acuerdos, puesto que se encuentran desde tamaños del efecto estadísticamente significativos pequeños hasta grandes e incluso no se registran diferencias estadísticamente significativas en algunos de ellos.

El objetivo de la presente revisión teórica es examinar la literatura científica disponible sobre el funcionamiento cognitivo de las pacientes con cáncer de mama en el período posterior al tratamiento. Para ello se pretende identificar y comparar los diferentes estudios neuropsicológicos llevados a cabo a mujeres con cáncer de mama, tratadas con quimioterapia u otros tipos de tratamiento (radioterapia, tratamiento hormonal) al menos 6 meses antes de realizar las evaluaciones neuropsicológicas.

## Método

### Búsqueda Bibliográfica

Los artículos utilizados para llevar a cabo la presente revisión han sido obtenidos mediante tres tipos de búsqueda diferentes, realizadas en dos bases de datos electrónicas especializadas en literatura científica: PubMed y Scopus.

La base de datos PubMed fue escogida para realizar la búsqueda bibliográfica debido a que se trata de una base de datos fiable que cuenta con una gran cantidad de bibliografía científica especializada dentro del campo de las ciencias de la salud en general (más de 24 millones de registros), y a su vez proporciona en las búsquedas una gran cantidad de artículos completos que pueden ser leídos o descargados de forma totalmente gratuita.

Por otro lado, se escogió la base de datos Scopus porque, al igual que PubMed, se trata de una base de datos fiable con un amplio registro de bibliografía especializada en diferentes campos, entre ellos las ciencias de la salud (55 millones de registros). Sin embargo, aunque permite trabajar con una gran cantidad de abstracts o resúmenes, ofrece una menor cantidad de artículos completos de forma gratuita.

Con respecto a la búsqueda bibliográfica, el procedimiento seguido para recabar la bibliografía utilizada en la revisión se ha realizado en el siguiente orden: la primera serie de búsquedas se llevó a cabo en PubMed, y los diferentes términos de búsqueda fueron: 1) (((cognitive deficits) AND chemotherapy treatment) AND neuropsychological assessment), 2) (neuropsychological AND test) AND "Cognition Disorders" AND "Breast Neoplasms", 3)

("Cognition Disorders" OR "Memory") AND "Breast Neoplasms" AND "Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols". En cada una de estas primeras búsquedas se seleccionó que los artículos tuvieran una antigüedad de 10 años (desde el año 2005 hasta 2015) y que fueran artículos de texto completo gratis.

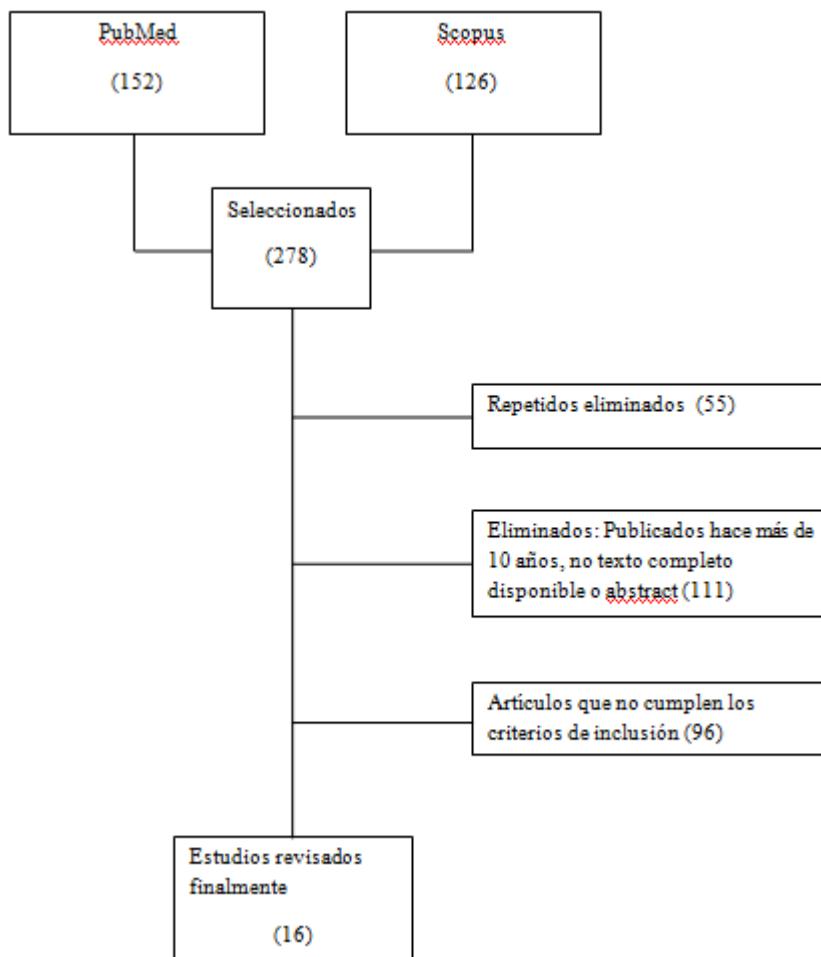
La segunda serie de búsquedas se efectuó en Scopus utilizando la misma cadena. En estas búsquedas se seleccionó que los registros tuvieran una antigüedad de 10 años (desde el año 2005 hasta el año 2015), que únicamente fueran artículos, y se seleccionaron todas las ramas de conocimiento disponibles en la base de datos.

### **Selección Bibliográfica**

La selección de los artículos fue llevada a cabo teniendo en cuenta una serie de criterios de inclusión/exclusión previamente definidos, estos criterios fueron: 1) serán seleccionados los estudios de texto completo o abstract, 2) se seleccionarán los estudios en inglés o en español, 3) los artículos seleccionados habrán sido publicados desde 2005 hasta el año 2015 (tendrán 10 años de antigüedad como máximo), 4) quedarán excluidos los meta-análisis, revisiones teóricas, artículos de opinión, estudios de intervención del daño cognitivo, etc., 5) la muestra de los estudios estará compuesta únicamente por mujeres, 6) la edad de los sujetos no será superior a 75 años, 7) las muestras utilizadas en los estudios estarán compuestas como mínimo por 15 sujetos, 8) las muestras estarán compuestas por pacientes en estadios de cáncer de mama sin metástasis, es decir, en estadios I a IIIB, 9) como tratamiento para el cáncer de mama se habrá utilizado quimioterapia, radioterapia, tratamiento hormonal o un combinado de los tres, quedando excluido el tratamiento con células madre.

Finalmente, el criterio 1) fue modificado a posteriori y sólo se revisaron los estudios de texto completo, puesto que se consideró que la información disponible en un abstract no permite un análisis completo del estudio ni de los resultados obtenidos en él debido a que ofrece datos de forma resumida y puede perderse información relativa a la muestra, el tipo de evaluaciones realizadas, los tipos de tratamiento utilizados o los resultados concretos.

Como se muestra en la Figura 1, en la búsqueda llevada a cabo en PubMed se obtuvieron 152 artículos, y en Scopus 126. De todos esos artículos, 55 fueron eliminados por estar repetidos; 111 por tener una antigüedad mayor de 10 años y no ofrecer el texto completo o el abstract; por último, 96 estudios fueron rechazados por no cumplir los criterios de inclusión. De esta forma, finalmente fueron revisados 16 artículos de texto completo.



**Figura 1.** Diagrama de flujo de las búsquedas de artículos realizadas.

## Resultados

### Muestra De Estudios

La muestra total de estudios empleada para llevar a cabo la revisión teórica constó de 16 artículos internacionales publicados en revistas especializadas que tratan, aproximadamente en la misma proporción (50% de los estudios), sobre los efectos cognitivos producidos por el tratamiento combinado de quimioterapia, radioterapia o terapia hormonal, o únicamente con quimioterapia.

Con respecto al diseño del estudio, en 10 (62,5%) de los artículos se llevó a cabo una investigación longitudinal mientras que en los 6 (37,5%) restantes se realizaron estudios transversales. En todos ellos, de cara al análisis de resultados, se tuvo en cuenta que las pacientes hubieran recibido tratamiento con quimioterapia, radioterapia y hormonoterapia, excepto en uno de ellos, en el cual solo se contempló la quimioterapia como método de tratamiento (ver Tabla 1, Anexo 1 y Tabla 2, Anexo 2).

En lo relativo a las comparaciones entre grupos, existe la misma proporción (25% de la muestra) de investigaciones que comparan entre diversos tipos de grupos: en primer lugar, 4 estudios utilizaron comparaciones entre grupo de quimioterapia y grupo control; en segundo lugar, otros 4 extrajeron sus conclusiones y resultados de la comparación entre un grupo de quimioterapia, otro grupo sin quimioterapia (radioterapia y/o tratamiento hormonal, o ningún tratamiento) y el grupo control (ver Tabla 1, Anexo 1); en tercer lugar, 4 investigaciones realizaron sus análisis contemplando un único grupo de pacientes que recibieron quimioterapia; finalmente, 4 estudios compararon únicamente entre pacientes con cáncer de mama dividiéndolos en dos grupos según el tratamiento recibido, es decir, un grupo con quimioterapia y otro grupo sin quimioterapia (radioterapia y/o tratamiento hormonal o ningún tratamiento) (ver Tabla 2, Anexo 2).

De todos estos mencionados, únicamente 2 investigaciones compararon también entre pacientes que habían recibido una dosis alta de quimioterapia y aquellas que habían recibido un tratamiento de quimioterapia con una dosis estándar (ver Tabla 2, Anexo 2).

Todos los estudios evaluaron la inteligencia global o CI, la memoria (a largo plazo, a corto plazo, memoria de trabajo), funciones ejecutivas y atención en los pacientes, así como referencias subjetivas de su calidad de vida general, fatiga, depresión, síntomas endocrinos y derivados de la menopausia, problemas cognitivos (memoria y atención o concentración), etc. Además, uno de ellos evaluó los cambios en el volumen del hipocampo y otro en el metabolismo del córtex frontal inferior. Ambos evaluaron los cambios en el nivel de citocinas (factor de necrosis tumoral-alfa e interleucina-6).

La mayor parte de los estudios utilizaron los mismos instrumentos de evaluación neuropsicológica y de los síntomas cognitivos. Entre los más frecuentemente usados se encuentran: WISC, Trail Making Test A y B (TMT-A y TMT-B), GHQ12, test de Hopkins de Aprendizaje Verbal, (HVLT), evaluación funcional para el tratamiento del cáncer de mama (FACT-B), síntomas endocrinos (FACT-ES), fatiga (FACT-F), test de aprendizaje auditivo verbal de Rey (RAVLT), prueba de retención visual de Benton (BVRT), test Mini-mental (MMSE), etc.

## Efectos Del Cáncer

En los resultados de aquellas investigaciones que comparan grupos con cáncer y grupos de control sanos, se ha encontrado una tendencia general de menores puntuaciones en las pruebas objetivas en las pacientes con cáncer en comparación con los sujetos sanos (Jenkins et al., 2006; Jim et al., 2009; Kesler et al., 2013; Mar Fan et al., 2005; Nguyen et al.,

2013; Schagen, Muller, Boogerd, Mellenbergh y van Dam, 2006; Shilling, Jenkins, Morris, Deutsch y Bloomfield, 2005; Von Ah et al., 2009).

En el estudio llevado a cabo por Shilling et al. (2005), se encontró declive en al menos dos funciones cognitivas en 17 pacientes (34%) frente a 8 controles (18,6%), y el grupo de pacientes tenía mayor probabilidad de obtener puntuaciones por encima de la media en la prueba GHQ12. Sin embargo, ambos grupos referían notar semejante número de fallos cognitivos en sus vidas cotidianas (Jenkins et al., 2006; Jim et al., 2009; Shilling et al., 2005). En la investigación de Mar Fan et al. (2005), mayor número de pacientes que de controles mostraron disfunción cognitiva moderada-grave en la primera evaluación. Asimismo, en otras investigaciones se observó que tanto las pacientes con alta dosis de quimioterapia, las de dosis estándar y aquellas que no recibieron quimioterapia obtuvieron puntuaciones significativamente menores que el grupo control en la segunda evaluación, pero no se encontraron diferencias en la primera (Schagen et al., 2006).

En diferentes investigaciones se ha observado que el grupo cáncer obtuvo menores puntuaciones en los test objetivos de memoria (Kesler et al., 2013; Nguyen et al., 2013; Von Ah et al., 2009), aprendizaje verbal (Kesler et al., 2013; Von Ah et al., 2009), estado mental, atención, memoria de trabajo, velocidad psicomotora y funciones ejecutivas (Nguyen et al., 2013) que el grupo control; también se encontró una tendencia no significativa de las pacientes a tener menores puntuaciones en fluencia verbal. Sin embargo, no se encontraron diferencias en atención o velocidad de procesamiento (Von Ah et al., 2009).

En el estudio llevado a cabo por Kesler et al. (2013) se encontró un menor volumen de hipocampo izquierdo asociado con mayores niveles de TNF-alfa y menores niveles de IL-6 en el grupo con cáncer de mama. El desempeño en memoria verbal estaba asociado con los niveles de citocinas y el volumen del hipocampo izquierdo en ambos grupos, por lo que el grupo con cáncer tenía un menor desempeño.

### **Terapia Hormonal**

La mayor parte de las investigaciones analizadas coinciden al señalar que no existe un efecto estadísticamente significativo de la terapia hormonal con antiestrógenos (tamoxifeno o inhibidores de aromatasa) en el desempeño en ninguno de los dominios neuropsicológicos evaluados por los diferentes test utilizados en los estudios (Hermelink et al., 2008; Jenkins et al., 2006; Reid-Arndt, Hsieh y Perry, 2011), tiene un impacto mínimo en la cognición (Mar-Fan et al., 2005) o no se asocia con el deterioro en posteriores evaluaciones en diferentes momentos (Jenkins et al., 2006).

En línea con estos resultados, otras investigaciones han encontrado que no existen diferencias estadísticamente significativas entre los grupos que han recibido tratamiento con tamoxifeno y aquellos que no en su desempeño en las diferentes pruebas objetivas (Donovan et al., 2005; Jenkins et al., 2006; Jim et al., 2009; Wefel, Saleeba, Buzdar y Meyers, 2010). Asimismo, en una investigación llevada a cabo por Kesler et al. (2013), los resultados permitieron concluir que no existe relación entre el tratamiento con tamoxifeno y la menopausia con los niveles de citocinas, volumen del hipocampo o la memoria.

Sin embargo, otras investigaciones que componen la muestra revelan diferentes impactos derivados de este tratamiento. Hermelink et al. (2008), descubrieron efectos que perdieron significación tras realizar múltiples análisis: la terapia hormonal con antiestrógenos tuvo efectos positivos en los test de fluencia verbal, y un efecto negativo del tratamiento de reemplazo hormonal en el test d2 que mide atención. En otro estudio, Hermelink et al. (2010) encontraron que el tratamiento con eritropoyetina (EPO) durante la quimioterapia se asoció con menores quejas subjetivas de memoria y concentración a los 6 meses, mientras que el tratamiento con antiestrógenos se asoció con un aumento de las quejas cognitivas.

Por otro lado, Wefel et al. (2010) observaron que el 18% de las pacientes que mostraron deterioro cognitivo en la tercera evaluación realizada, estaban recibiendo terapia hormonal, mientras que las que no recibieron terapia hormonal no tuvieron deterioro; aunque concluyeron que el deterioro parecía no ser atribuible a otras terapias recibidas (hormonal o radioterapia). Shilling y Jenkins (2007) descubrieron que las pacientes en tratamiento hormonal o radioterapia tenían menor probabilidad de referir problemas de memoria y concentración que las de quimioterapia.

### **Tratamiento Con Radioterapia Y Quimioterapia**

Kesler et al. (2013) y Ganz et al. (2014) han señalado en sus investigaciones que el tratamiento con quimioterapia deriva en un deterioro cognitivo en la memoria, relacionado con una alteración en el volumen hipocampal y el nivel de TNF $\alpha$  que no está presente en las pacientes que han recibido radioterapia. Otros estudios señalan que existe declive en las pacientes con quimioterapia (Mar Fan et al., 2005; Shilling et al., 2005; Wefel et al., 2010) y que el declive cognitivo aparece a lo largo del tiempo tras el tratamiento con quimioterapia (Wefel et al., 2010), sin embargo hay autores que afirman que existe una mejora con el tiempo (Hermelink et al., 2008; Jenkins et al., 2006; Mar Fan et al., 2005; Reid-Arndt et al., 2011).

En línea con esto, diversas investigaciones encontraron que las pacientes tratadas con quimioterapia referían mayor número de quejas de memoria (Donovan et al., 2005; Shilling y Jenkins, 2007) y concentración (Shilling y Jenkins, 2007), aunque estas medidas subjetivas no

se relacionaron en ninguno de los casos con el desempeño real en los test objetivos (Donovan et al., 2005; Ganz et al., 2014; Hermelink et al., 2010; Shilling y Jenkins, 2007).

Por otro lado, otras investigaciones señalan que pocas pacientes que recibieron quimioterapia mostraron déficits cognitivos, y que la tendencia era obtener puntuaciones dentro de lo normal (Reid-Arndt et al., 2011) o por encima (Hermelink et al., 2008). Se observaron mejoras con el tiempo en aquellas que mostraron déficits (Hermelink et al., 2008; Jenkins et al., 2006; Reid-Arndt et al., 2011).

Nguyen et al. (2013) señalan que el grupo que recibe radioterapia muestra peor desempeño en aprendizaje verbal, percepción y atención visual, y retención a corto plazo en comparación con los grupos de quimioterapia y control.

En relación a la dosis, el estudio llevado a cabo por Schagen et al. (2006) concluye que se observa mayor deterioro cognitivo en las pacientes que han recibido una alta dosis de quimioterapia, y no existen diferencias entre los grupos de dosis estándar, radioterapia y control. Sin embargo, Mehnert et al. (2007) observaron que las pacientes con una dosis estándar mostraron mayor deterioro en el funcionamiento neuropsicológico global que aquellas que recibieron una alta dosis de quimioterapia.

### **Discusión**

En general, los resultados de los diferentes estudios analizados indican que existe un deterioro cognitivo en las pacientes con cáncer de mama tratadas con quimioterapia que no se observa en las tratadas con radioterapia y hormonoterapia, sin embargo, existen resultados contradictorios.

Los resultados obtenidos en las investigaciones revisadas muestran la existencia de deterioro cognitivo en las pacientes con cáncer de mama que no está presente en los grupos control sanos. Esto sugiere, de forma semejante a lo observado por Ahles (2012), que los déficits cognitivos no estarían únicamente asociados al tratamiento, sino que podrían tratarse de un efecto general del cáncer.

No obstante, también se han tenido en cuenta los hallazgos relativos a posibles efectos cognitivos derivados de los diferentes tratamientos para el cáncer de mama. Con respecto a esto último, se han encontrado diversidad de resultados que muestran falta de acuerdo y contradicción en algunos aspectos como el nivel de deterioro y la cantidad de población que lo sufre; mientras que en otros, como las áreas deterioradas, coinciden.

Por un lado, en lo relativo al tratamiento hormonal (tamoxifeno e inhibidores de la aromatasa) para el cáncer de mama, los resultados muestran que esta terapia tiene un efecto mínimo o nulo en el deterioro cognitivo y en las quejas manifestadas por las pacientes, tanto

tras el tratamiento como a lo largo del tiempo; además, tampoco afecta a la estructura cerebral ni a los niveles de citocinas. Sin embargo, otras investigaciones sugieren que el tratamiento con eritropoyetina está asociado con menos quejas subjetivas que cuando se utiliza el tratamiento con antiestrógenos.

En lo que se refiere al tratamiento con radioterapia, los estudios generalmente no encuentran diferencias en el desempeño entre las pacientes tratadas con radioterapia y el grupo control sano, y observan un mejor desempeño en este grupo frente al grupo tratado con quimioterapia. No obstante, un único estudio señala un peor desempeño de estos pacientes con respecto al grupo de quimioterapia y control; esto último podría ser debido a una mayor edad de las pacientes del grupo de radioterapia (Nguyen et al., 2013).

Por otro lado, con respecto a la quimioterapia, varios estudios coinciden en señalar que produce problemas de memoria, al igual que observó Evenden (2013) en su revisión teórica. Estos resultados no coinciden con los obtenidos en el meta-análisis llevado a cabo por Jim et al. (2012), que encontraron déficits en el plano verbal y visoespacial. Los estudios analizados, al igual que observó Evenden (2013) en su revisión, también indican la presencia de deterioro en la estructura cerebral de hipocampo (menor volumen en el hipocampo izquierdo), un menor metabolismo en el córtex frontal inferior, así como un aumento de los niveles de citocinas (TNF $\alpha$ ). Todo esto podría explicar los déficits de memoria que refieren las pacientes y las puntuaciones bajas en los test neuropsicológicos, no obstante, hay que aceptar estos resultados con cuidado puesto que solo dos de los estudios analizados investigaron la estructura cerebral y el nivel de citocinas.

Asimismo, de forma similar a los hallazgos de Ahles (2012) en su revisión, muchas investigaciones coinciden en señalar que pocas pacientes que han recibido quimioterapia muestran déficits cognitivos, aunque se observa una tendencia general a expresar mayor número de quejas subjetivas que no se corresponden con el desempeño real en las pruebas. Dichos efectos adversos disminuyen con el tiempo, observando una mejora estadísticamente significativa en las evaluaciones realizadas con posterioridad. Sin embargo, estos resultados podrían ser debidos a que generalmente las pacientes contaron con un alto nivel de educación además de obtener altas puntuaciones de CI en las evaluaciones previas (Nguyen et al., 2013); también podrían ser fruto de la práctica por repetición en los estudios longitudinales, y las quejas subjetivas podrían deberse a que las pacientes obtuvieron puntuaciones altas en test que miden alteraciones psicológicas (Mar Fan et al., 2005; Shilling et al., 2005; Shilling y Jenkins, 2007).

Con respecto a las diferencias en la dosis de quimioterapia, los resultados son contradictorios: una de las investigaciones (Schagen et al., 2006) señala que la dosis alta de quimioterapia está asociada con mayor deterioro, sin embargo, la otra (Mehnert et al., 2007) obtiene resultados opuestos. Los autores sugieren que el deterioro podría ser debido al nivel de toxicidad, más que a la cantidad de los componentes de la quimioterapia puesto que la dosis estándar utiliza metotrexato que es un componente altamente tóxico (Mehnert et al., 2007).

### **Limitaciones Y Fortalezas**

Las fortalezas a destacar de esta revisión teórica son: los artículos han sido escogidos en base a unos criterios sólidos y estrictos para analizar la información más fiable posible. Asimismo, existen pocas revisiones teóricas que analicen los efectos del tratamiento hormonal y la radioterapia, lo cual permite que esta revisión arroje luz sobre las consecuencias derivadas de dichos tratamientos.

Sin embargo, hay que tener en cuenta una serie de limitaciones de cara a futuras revisiones: sería conveniente realizar un meta-análisis para poder ofrecer resultados estadísticamente significativos, así como utilizar una muestra de estudios más homogénea para poder ofrecer conclusiones más sólidas al comparar entre investigaciones similares. Finalmente, para poder generalizar los resultados a la población española, sería beneficioso analizar investigaciones compuestas por una muestra de pacientes del país o bien europeas.

### **Conclusiones (recomendaciones)**

Se observa deterioro cognitivo derivado del tratamiento con quimioterapia en un subgrupo del total de pacientes con cáncer de mama, siendo más frecuentes los problemas de memoria probablemente derivados de alteraciones en la estructura cerebral y en el nivel de citocinas. Sin embargo, debido a que las pacientes con cáncer de mama puntúan niveles inferiores que los grupos de control sanos, podría decirse que los déficits cognitivos se derivan de la enfermedad en sí misma y no tanto de su tratamiento. Por tanto, estos resultados han de ser interpretados con cuidado ya que no existe un acuerdo general entre las investigaciones realizadas.

Por otro lado, no se observan efectos adversos derivados del tratamiento hormonal ni del tratamiento con radioterapia. Encontrando un alto nivel de acuerdo entre las diferentes investigaciones examinadas.

Como conclusión, se recomienda utilizar en mayor medida el tratamiento con radioterapia y el tratamiento hormonal, preferiblemente con eritropoyetina, debido a que producen menos deterioro que el tratamiento con quimioterapia o el tratamiento hormonal con

antiestrógenos. Asimismo, a pesar de los resultados contradictorios, deberían llevarse a cabo controles con las pacientes tras el tratamiento y, en el caso de observar deterioro cognitivo, diseñar y poner en práctica intervenciones que permitan lograr una mejora en su desempeño y la calidad de vida de las pacientes.

En lo relativo a posibles líneas de investigación futuras, se recomienda llevar a cabo un meta-análisis o una revisión teórica analizando los reportes subjetivos y la calidad de vida de las pacientes con cáncer de mama, ya que en numerosos estudios se ha hallado que muestran mayor número de quejas subjetivas relativas a la memoria aunque no se corresponden con el desempeño en las pruebas objetivas. Esto podría ser útil a la hora de plantear y diseñar una intervención que resulte eficaz para mejorar la situación de las pacientes con este tipo de problemas tras el tratamiento. Por otro lado, se recomienda examinar más investigaciones en las que se comparan grupos de pacientes en función de la dosis de quimioterapia que han recibido en el tratamiento con la finalidad de arrojar mayor luz sobre la causa del deterioro.

### Referencias

- Asociación Española Contra el Cáncer (2011). *Tratamiento hormonal en el cáncer de mama.* Recuperado el 6 de mayo de 2015, de <http://www.aecc.es>.
- Asociación Española Contra el Cáncer (2011). *Efectos secundarios más frecuentes: descripción y consejos.* Recuperado el 6 de mayo de 2015, de <http://www.aecc.es>.
- Asociación Española Contra el Cáncer (2012). *Efectos secundarios de la radioterapia.* Recuperado el 6 de mayo de 2015, de <http://www.aecc.es>.
- Asociación Española Contra el Cáncer (2014). *Cáncer de mama.* Recuperado el 6 de mayo de 2015, de <http://www.aecc.es>.
- Asociación Española Contra el Cáncer (2014). *Elección del tratamiento.* Recuperado el 6 de mayo de 2015, de <http://www.aecc.es>.
- Agrawal, K., Onami, S., Mortimer, J. E. y Pal, K. M. (2010). Cognitive changes associated with endocrine therapy for breast cancer. *Maturitas*, 67, 209-214.
- Ahles, T. A. (2012). Brain vulnerability to chemotherapy toxicities. *Psychooncology*, 21, 1141-1148.
- Deprez, S., Amant, F., Smeets, A., Peeters, R., Leemans, A., Van Hecke, ... Sunaert, S. (2012). Longitudinal assessment of chemotherapy-induced structural changes in cerebral white matter and its correlation with impaired cognitive functioning. *Journal of Clinical Oncology*, 30, 274-281.
- Donovan, K. A., Small, B. J., Andrykowski, M. A., Schmitt, F. A., Munster, P. A. y Jacobsen, P. B. (2005). Cognitive functioning after adjuvant chemotherapy and/or radiotherapy for early-stage breast carcinoma. *Cancer*, 104, 2499-2507.
- Dutta, V. (2011). Psychostimulants for chemotherapy induced cognitive changes in cancer, Ockham's razor, anyone? *Journal of Cancer Research an Therapeutics*, 7, 264-269.
- Espeland, M. A., Shumaker, S. A., Limacher, M., Rapp, S. R., Bevers, T. B., Barad, D. H., ... Resnick, S. M. (2010). Relative effects of tamoxifen, raloxifene and conjugated equine estrogens on cognition. *Journal of Women's Health*, 19, 371-379.
- Evenden, J. (2013). Cognitive impairments and cancer chemotherapy: Translational research at a crossroads. *Life sciences*, 93, 589-595.
- Ganz, P. A., Bower, J. E., Kwan, L., Castellon, S. A., Silverman, D. H. S., Geist, C., ... Cole, S.W. (2013). Does tumor necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ) play a role in post-chemotherapy cerebral dysfunction?. *Brain, Behavior, and Immunity*, 30, S99-S108.
- Ganz, P. A., Kwan, L., Castellon, S. A., Oppenheim, A., Bower, J. E., Silverman, D. H. S., ... Belin, T. R. (2013). Cognitive complaints after breast cancer treatments: examining

- the relationship with neuropsychological test performance. *Journal of the National Cancer Institute, 105*, 791-801.
- Hermelink, K., Untch, M., Lux, M. P., Kreienberg, R., Beck, T., Bauerfeind, I. y Münzel, K. (2007). Cognitive function during neoadjuvant chemortherapy for breast cancer: results of a prospective, multicenter, longitudinal study. *Cancer, 109*, 1905-1913.
- Hermelink, K., Volkmar, H., Untch, M., Bauerfeind, I., Lux, M. P. y Munzel, K. (2008). Short-term effects of treatment-induced hormonal changes on cognitive function in breast cancer patients. *Cancer, 113*, 2431-2439.
- Hermelink, K., Küchenhoff, H., Untch, M., Bauerfeind, I., Lux, M. P., Bühner, M., ... Münzel, K. (2010). Two different sides of 'chemobrain': determinants and nondeterminants of self-perceived cognitive dysfunction in a prospective, randomized, multicenter study. *Psycho-Oncology, 19*, 1321-1328.
- International Agency for Research on Cancer (2015). *The global cancer atlas*. Recuperado el 28 de mayo de 2015, de <http://globocan.iarc.fr>.
- Instituto Nacional de Estadística (2014). *Defunciones según la causa de muerte. Año 2012*. Recuperado el 28 de mayo de 2015, de <http://www.ine.es>.
- Jenkins, V., Shilling, V., Deutsch, G., Bloomfield, D., Morris, R., Allan, S., ... Winstanley, J. (2006). A 3-year prospective study of the effects of adjuvant treatments on cognition in women with early stage breast cancer. *British Journal of Cancer, 94*, 828-834.
- Jim, H. S. L., Donovan, K. A., Small, B. J., Andrykowski, M. A., Munster, P. N. y Jacobsen, P. B. (2009). Cognitive functioning in breast cancer survivors: a controlled comparison. *Cancer, 115*, 1776-1783.
- Jim, H. S., Phillips, K. M., Chait, S., Faul, L. A., Popa, M. A., Lee, Y. H., ... Small, B. J. (2012). Meta-analysis of cognitive functioning in breast cancer survivors previously treated with standard-dose chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology, 30*, 3578-3587.
- Kesler, S., Janelsins, M., Koovakkattu, D., Palesh, O., Mustian, K., Morrow, G. y Dhabhar, F. S. (2013). Reduced hippocampal volume and verbal memory performance associated with interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha levels in chemotherapy-treated breast cancer survivors. *Brain, Behavior, and Immunity, 30*, 109-116.
- Mar Fan, H. G., Houédé-Tchen, N., Yi, Q. L., Chemerynsky, I., Downie, F. P., Sabate, K. y Tannock, I. F. (2005). Fatigue, menopausal symptoms, and cognitive function in women after adjuvant chemotherapy for breast cancer: 1- and 2-year follow-up of a prospective controlled study. *Journal of Clinical Oncology, 23*, 8025-8032.

- Mehnert, A., Scherwath, A., Schirmer, L., Schleimer, B., Petersen, C., Schulz-Kindermann, F., ... Koch, U. (2007). The association between neuropsychological impairment, self-perceived cognitive deficits, fatigue and health related quality of life in breast cancer survivors following standard adjuvant versus high-dose chemotherapy. *Patient Education and Counseling*, 66, 108-118.
- Nguyen, C. M., Yamada, T. H., Beglinger, L. J., Cavanaugh, J. E., Denburg, N. L. y Schultz, S. K. (2013). Cognitive features ten or more years after successful breast cancer survival: comparisons across types of cancer interventions. *Psychooncology*, 22, 862-868.
- National Cancer Institute (2015). *Cáncer de seno (mama): Tratamiento (PDQ)*. Recuperado el 28 de mayo de 2015, de <http://www.cancer.gov>.
- National Cancer Institute (2015). *¿Qué es el cáncer?* Recuperado el 28 de mayo de 2015, de <http://www.cancer.gov>.
- Organización Mundial de la Salud (2014). *Cáncer. Octubre: mes de sensibilización sobre el cáncer de mama*. Recuperado el 6 de mayo de 2015, de <http://www.who.int>.
- Organización Mundial de la Salud (2014). *La batalla mundial contra el cáncer no se ganará únicamente con tratamiento*. Recuperado el 28 de mayo de 2015, de <http://www.who.int>.
- Organización Mundial de la Salud (2015). *Cáncer*. Recuperado el 6 de mayo de 2015, de <http://www.who.int>.
- Real Academia Española (2015). *Diccionario de la lengua española*. Recuperado el 10 de junio de 2015, de <http://www.rae.es>.
- Reid-Arndt, S. A., Hsieh, C. y Perry, M. C. (2010). Neuropsychological functioning and quality of life during the first year after completing chemotherapy for breast cancer. *Psychooncology*, 19, 535-544.
- Schagen, S. B., Muller, M. J., Boogerd, W., Mellenbergh, G. J. y van Dam, F. S. A. M. (2006). Change in cognitive function after chemotherapy: a prospective longitudinal study in breast cancer patients. *Journal of the National Cancer Institute*, 98, 1742-1745.
- Sociedad Española de Oncología Médica (2014). *Las cifras del cáncer en España 2014*. Recuperado el 28 de mayo de 2015, de <http://www.seom.org>.
- Shilling, V., Jenkins, V., Morris, R., Deutsch, G. y Bloomfield, D. (2005). The effects of adjuvant chemotherapy on cognition in women with breast cancer-preliminary results of an observational longitudinal study. *The breast*, 14, 142-150.

- Shilling, V. y Jenkins, V. (2007). Self-reported cognitive problems in women receiving adjuvant therapy for breast cancer. *European Journal of Oncology Nursing, 11*, 6-15.
- Von Ah, D., Harvison, K. W., Monahan, P. O., Moser, L. R., Zhao, Q., Carpenter, J. S., ... Unverzagt, F. W. (2009). Cognitive function in breast cancer survivors compared to healthy age-and education-matched women. *The Clinical Neuropsychologist, 23*, 661-674.
- Wefel, J. S., Saleeba, A. K., Buzdar, A. U. y Meyers, C. A. (2010). Acute and late onset cognitive dysfunction associated with chemotherapy in women with breast cancer. *Cancer, 116*, 3348-335.

## Anexos

### Anexo 1

Tabla 1 *Tabla de estudios con grupo control.*

Autor (año)	Diseño del estudio	Muestra total (muestra cáncer mama)	Tipo de tratamiento (n)	Grupo control (S/N) (n)	Estadio del cáncer	Edad media de los pacientes tratados	Método de evaluación (cuándo se realiza)	Dominios evaluados	Conclusiones estudio
Kesler (2013)	Transversal	77 (42)	Quimioterapia (42) Radiación (29) Hormonal (22)	Sí (35)	I-IIIA	54,6	1-4 años tras el tratamiento.	MCP, MLP, CI, FFEE, FV.	Se observan alteraciones del volume hipocampal y problemas de memoria tras la quimioterapia que podrían estar mediados por TNFα e IL-6.
Nguyen (2013)	Transversal	87 (57)	Quimioterapia (27) Radioterapia y cirugía (30) Hormonal (44)	Sí (30)	I-IIIA	73 (aprox.)	10-15 años después del tratamiento.	CI (actual y previo), At, MT, VPs, Le, HV, Me, FFEE.	Las supervivientes de cáncer obtuvieron menor puntuación en comparación con el grupo control. Aquellas que recibieron radioterapia puntuaron más bajo que los grupos quimioterapia y control.
Jim (2009)	Transversal	374 (187)	Quimioterapia + radioterapia o quimioterapia (97) Radioterapia (90) Hormonal (126)	Sí (187)	I-II	55 (aprox.)	6 meses tras el tratamiento.	CI, MEp, At, CC.	Parece que los déficits son leves y debidos a los efectos generales del diagnóstico de cáncer y su tratamiento más que al tratamiento sistémico.
Von-Ah (2009)	Transversal	104 (52)	Quimioterapia (29) Radioterapia (42) Hormonal (41)	Sí (52)	0-II	58,2	1,2 – 15,8 años tras el tratamiento.	MCP, ApVe, FV, At, VPr, FFEE.	Un porcentaje considerable de supervivientes de cáncer de mama tienen un deterioro cognitivo significativo, especialmente en memoria.

Tabla 1 *Tabla de estudios con grupo control (cont.)*

Autor (año)	Diseño del estudio	Muestra total (muestra cáncer mama)	Tipo de tratamiento (n)	Grupo control (S/N) (n)	Estadio del cáncer	Edad media de los pacientes tratados	Método de evaluación (cuándo se realiza)	Dominios evaluados	Conclusiones estudio
Schagen (2006)	Longitudinal	184 (124)	Quimioterapia (67) Quimioterapia + Hormonal + radioterapia (39) Radioterapia (57)	Sí (60)	I	45 (aprox.)	Antes del tratamiento, 6 meses después del tratamiento.	CI, AtSo, MT espacial y visual, VPr, FFEE, FuVe, FuMo.	Algunos tratamientos tóxicos para el cáncer de mama (alta dosis de quimioterapia) afectan a la cognición en un subgrupo de pacientes.
Mar-Fan (2005)	Longitudinal	206 (104)	Quimioterapia (104) Radioterapia (7 en T1; 62 en T2; 53 en T3) Hormonal (5 en T1; 57 en T2; 54 en T3)	Sí (102)	0-II	48	Evaluación inicial (T1), seguimiento al año (T2) y a los dos años (T3).	Me, Le, At, FuVMT, FFEE.	El deterioro cognitivo, la fatiga y los síntomas de la menopausia son efectos adversos derivados del tratamiento con quimioterapia que mejoran con el tiempo en la mayoría. El tratamiento hormonal tiene un impacto mínimo.
Jenkins (2006)	Longitudinal	177 (128)	Quimioterapia (85) Radioterapia y/o hormonal (43)	Sí (49)	I-III	51,49	Al inicio del tratamiento (T1), 4 semanas tras la quimioterapia o 6 meses en los otros grupos (T2), a los 12 meses tras el tratamiento o 18 meses en los otros grupos (T3).	At, Ap, MeVe, MeVi, MT, FFEE, CI, VPr.	Unas pocas pacientes experimentan cambios cognitivos en su concentración y memoria tras el tratamiento, pero la mayoría no tienen problemas o mejoran con el tiempo.
Shilling (2005)	Longitudinal	93 (50)	Quimioterapia (50)	Sí (43)	0-II	51,10	Antes del tratamiento (T1), 6 meses después (T2), 18 meses después (T3)	MeVe, MeVi, FFEE, MT, VPr, CI.	Los pacientes que reciben quimioterapia tienen mayor probabilidad de mostrar deterioro cognitivo. Las medidas subjetivas no se relacionan con el desempeño cognitivo real.

**Nota.** Me= memoria; MeVe= memoria verbal; MeVi= memoria visual; MeEp= memoria episódica; MCP= memoria a corto plazo; MLP= memoria a largo plazo; MT= memoria de trabajo; FFEE= funciones ejecutivas; FuVe= funcionamiento verbal; FuMo= funcionamiento motor; FuVMT= funcionamiento visomotor; FV= fluencia verbal; CI=cociente intelectual; At= atención; AtSo= atención sostenida; VPs= velocidad psicomotora; VPr= velocidad de procesamiento; Le= lenguaje; Ap= aprendizaje; ApVe= aprendizaje verbal; HV= habilidades visoespaciales; CC=cognición compleja; P=planificación.

**Anexo 2**Tabla 2 *Tabla de estudios sin grupo control*

Autor (año)	Diseño del estudio	Muestra total (muestra cáncer de mama)	Tipo de tratamiento (n)	Grupo control (S/N) (n)	Estadio del cáncer	Edad media de los pacientes tratados	Método de evaluación (cuándo se realiza)	Dominios evaluados	Conclusiones estudio
Reid-Arndt (2010)	Longitudinal	46 (46)	Quimioterapia (46) Radioterapia (35) Hormonal (19)	No	I-III	53,38	6 meses 12 meses	MCP, MLP, Vpr, At, IR, FV	Se observan problemas cognitivos en las supervivientes de cáncer de mama que deberían ser evaluados e intervenir con ellos.
Ganz (2013)	Longitudinal	93 (93)	Quimioterapia (49) Radioterapia (44), hormonal (67)	No	0-IIIA	51,3	Antes del tratamiento, a los 6 meses y a los 12 meses después del tratamiento	CI, FuPMT, FFEE, ApVe, MeVe, ApVi, Me Vi, FuVEP, VMt	El aumento de TNF-α tras la quimioterapia está relacionado con el deterioro cognitivo.
Hermelink (2008)	Longitudinal	101(101)	Quimioterapia (101) Radioterapia Hormonal (62)	No	IIA-IIIB	48,4	Antes de recibir tratamiento (T1), 5 meses después de T1 (T2), 1 año después de T1 (T3).	CI, MeVe, MeVeCP, At, MTVe, FuPMT, VPr, AtSo, AtSe, AtDi, FlexCog	El tratamiento hormonal con tamoxifeno o inhibidores de la aromatasa no afecta a la cognición.
Wefel (2010)	Longitudinal	42 (42)	Quimioterapia (42) Radioterapia (22), hormonal (12)	No	(I-IIIB)	48,8	Antes del tratamiento, durante el tratamiento o poco después y 7,7 meses después del tratamiento.	At, VPr, Ap, Me, FFEE	El tratamiento con quimioterapia está asociado con un declive cognitivo durante y después del tratamiento en una gran cantidad de pacientes.
Mehnert (2007)	Transversal	76 (76)	Quimioterapia estándar (23), alta dosis quimioterapia (24), radioterapia (29), tratamiento hormonal	No	I-IIIB	53	5 años después del tratamiento	At, VPr, AtDi, TR, Al, AtSe, Me, MTVe, MTVes, ApVe, MeVeLP, RecVe, AtSeVe, FFEE, CI	No hay relación entre el funcionamiento neuropsicológico y los déficits cognitivos subjetivos, fatiga o calidad de vida. Es importante intervenir en estos aspectos.

Tabla 2 *Tabla de estudios sin grupo control (cont.)*

Autor (año)	Diseño del estudio	Muestra total (muestra cáncer de mama)	Tipo de tratamiento (n)	Grupo control (S/N) (n)	Estadio del cáncer	Edad media de los pacientes tratados	Método de evaluación (cuándo se realiza)	Dominios evaluados	Conclusiones estudio
Hermelink (2010)	Longitudinal	101 (101)	Quimioterapia de alta dosis (53), quimioterapia de dosis estándar (48), radioterapia, hormonal	No	Sin metástasis	46 (aprox.)	Antes del tratamiento (T1), al final del tratamiento (T2), un año después de la primera evaluación (T3).	CI, MCP, MLP, FFEE, FV	El afecto negativo y el tratamiento se relacionan con percepciones pesimistas sobre el desempeño cognitivo aunque no exista un deterioro real.
Donovan (2005)	Transversal	143 (143)	Quimioterapia y radioterapia (60), radioterapia (83), hormonal (96)	No	0-II	55,44	6 meses después de recibir el tratamiento completo (274 días de media)	MeEp, At, CC, FuMo, Le, CI	El tratamiento con quimioterapia para los estadios 0-II no se asocia con deterioro cognitivo.
Shilling (2007)	Longitudinal	142 (142)	Quimioterapia (93), radioterapia o tratamiento hormonal (49)	No	0-I	50-60	Antes del tratamiento (T1), 4 semanas después del tratamiento/6 meses en el grupo sin quimioterapia (T2), 12 meses después del tratamiento/18 meses en el grupo sin quimioterapia (T3)	MeVeCP, MeVeLP, MeViCP, MeVeLP, MT, VPr, At, FFEE	La mayoría referían problemas de memoria y concentración que no se relacionaban con el desempeño en los test objetivos, aunque sí con la calidad de vida y las preocupaciones.

**Nota.** Me= memoria; MeVe= memoria verbal; MeVeCP= memoria verbal a corto plazo; MeVeLP= memoria verbal a largo plazo; MeVi= memoria visual; MeViCP= memoria visual a corto plazo; MeViLP= memoria visual a largo plazo; MeEp= memoria episódica; MCP= memoria a corto plazo; MLP= memoria a largo plazo; MT= memoria de trabajo; MTVe= memoria de trabajo verbal; MTVes= memoria de trabajo visoespacial; FFEE= funciones ejecutivas; FuVe= funcionamiento verbal; FuMo= funcionamiento motor; FuVMT= funcionamiento visomotor; FuPMT= funcionamiento psicomotor; FuVEP= funcionamiento viseoespacial; FV= fluencia verbal; CI=cociente intelectual; At= atención; AtSo= atención sostenida; AtSe= atención selectiva; AtSeVe= atención selectiva verbal; AtDi= atención dividida; VPs= velocidad psicomotora; VPr= velocidad de procesamiento; VMt= velocidad motora; Le= lenguaje; Ap= aprendizaje; ApVe= aprendizaje verbal; ApVi= aprendizaje visual; HV= habilidades visoespaciales; CC=cognición compleja; P= planificación; IR= inhibición de la respuesta; FlexCog= flexibilidad cognitiva; TR= tiempo de reacción; Al= alerta; RecVe= reconocimiento verbal.