

Daños Neuropsicológicos Asociados a los Tratamientos Quimioterapéuticos: Una Propuesta de Evaluación

1^{er} Premio de la XVIII edición del Premio de Psicología Aplicada “Rafael Burgaleta” 2011

Neuropsychological Deficits Associated to Chemotherapeutic Treatments: A Proposal of Assessment

First prize in the 18th “Rafael Burgaleta” Applied Psychology Awards 2011

Sonia López-Santiago
U. Complutense de Madrid, España

Juan Antonio Cruzado
U. Complutense de Madrid, España

Jaime Feliu
Hospital Universitario la Paz, España

Resumen. El deterioro cognitivo inducido por la quimioterapia puede afectar a un porcentaje importante de los pacientes tratados (del 15 al 50%) y producir importantes déficits en su calidad de vida. Se exponen los principales problemas metodológicos en esta área y las recomendaciones para superarlos, en cuanto a: diseño, muestras, criterios de deterioro, instrumentos de evaluación, y grupos control. Se presenta una propuesta de evaluación para la población española o hispanohablante. El protocolo propone evaluar tres de los dominios cognitivos que podrían estar en riesgo de deterioro: memoria verbal, función ejecutiva y habilidad psicomotora, así como las variables moduladoras: calidad de vida, astenia y estado emocional (ansiedad y depresión). Los estudios han de ser longitudinales, con evaluación en línea base, previa a la quimioterapia, en postratamiento y seguimiento. Se exponen los instrumentos más idóneos para evaluar cada una de las variables y las recomendaciones acerca de criterios de deterioro, interpretación y análisis de datos.

Palabras clave: quimioterapia, deterioro cognitivo, evaluación, *chemobrain*.

Abstract. Chemotherapy treatments in cancer patients may cause cognitive impairment in a percentage ranging from 15 to 50%, and cause significant deficits in their quality of life. We present the main methodological problems in this field and the recommendations for overcoming them, in terms of design, sampling, impairment criteria, assessment tools and control groups. We present a proposal to assess chemotherapy-induced cognitive impairment in Spanish samples. The guidelines aim to assess three cognitive domains that may be at risk of deterioration: Verbal memory, executive function and psychomotor abilities, as well as modulating variables: Quality of life, fatigue and emotional state (anxiety and depression). The study design should be longitudinal, with assessment at the baseline, before chemotherapy, posttreatment and follow-up. We present the most suitable instruments to assess each of the variables, and recommendations about impairment criteria, interpretation and analysis.

Keywords: chemotherapy, cognitive impairment, assessment, *chemobrain*.

La correspondencia sobre este artículo dirigirla a Juan A. Cruzado.
Facultad de Psicología. Universidad Complutense de Madrid. 28223 Madrid.

Introducción

El desarrollo de nuevas terapias antineoplásicas más agresivas favorece un control más eficaz de la enfermedad oncológica. No obstante, estos tratamientos comportan efectos secundarios debido a su toxicidad, entre los que se encuentran: alopecia, náuseas, vómitos, neutropenia, mucositis, anomalías hepáticas, pérdida de apetito, fatiga, mielosupresión, y mialgias entre otros (Falleti, Sanfilippo, Maruff, Weih, y Phillips, 2005). El aumento de la supervivencia en los pacientes de cáncer ha hecho que cobre mayor relevancia la comprensión de estos efectos adversos (Stewart, Bielajew, Collins, Parkinson y Tomiak, 2006), con el objeto de implementar estrategias para su manejo, que mejoren la calidad de vida y la adherencia al tratamiento. Adicionalmente, este conocimiento es crucial en la toma de decisiones de los pacientes (Kohli et al., 2007). Pese a la importancia de conocer las implicaciones de los tratamientos, no todos los efectos secundarios están bien documentados, lo cual impide su correcta detección y control. Este es el caso de los posibles efectos de la quimioterapia en las capacidades cognitivas. Durante y después de la quimioterapia, algunos pacientes comunican daños en atención, función ejecutiva, velocidad de procesamiento, memoria u otras funciones cognitivas, que afectan a su vida laboral, recreativa, social y emocional. Para referirse a ello, los propios pacientes, de habla ingles-

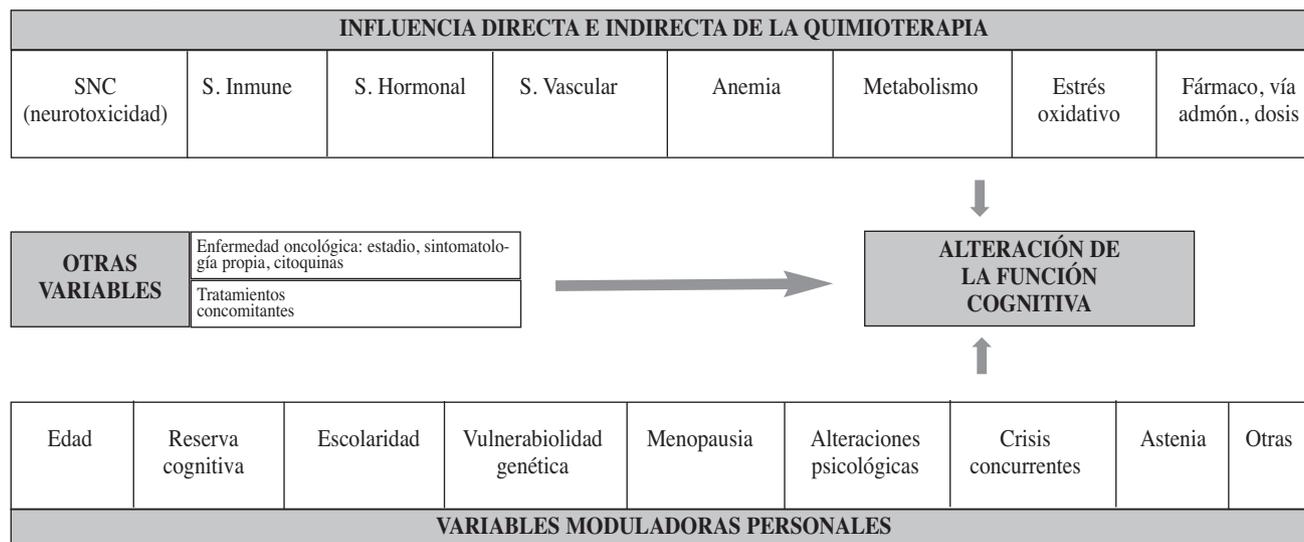
sa, emplean coloquialmente las palabras *chemofog* o *chemobrain*. Desde hace algunas décadas se ha llevado a cabo un número creciente de publicaciones al respecto, en su mayoría apoyan la existencia de un deterioro cognitivo quimio-inducido. Estos hallazgos harían recomendable la inclusión de información aclaratoria en los consentimientos informados facilitados a los pacientes, quienes podrían contar con *counselling* profesional, rehabilitación y apoyo psicosocial (Brezden, Phillips, Abdoell, Bunston y Tannock, 2000).

El daño cognitivo asociado a la quimioterapia

Mecanismo de acción y variables intervinientes

Aún no se ha establecido de modo concluyente el mecanismo por el cual los esquemas quimioterapéuticos pudieran desencadenar alteraciones en la función cognitiva. Se han propuesto varias vías de acción. La quimioterapia, así como otros tratamientos, puede ejercer una acción tóxica directa sobre el SNC, especialmente sobre las células progenitoras neurales y las de la glía, que son las responsables de mantener la neurogénesis del hipocampo y la integridad de la sustancia blanca. Así mismo, el tratamiento podría ejercer un daño en la vascularización cerebral, alterar la respuesta hormonal y la inmunológica, mediada por las citoquinas (Feliu, López-

Figura 1. Deterioro cognitivo asociado a la quimioterapia: mecanismo y variables moduladoras (elaborada a partir de Feliú, López-Santiago, Custodio, Martínez-Marín y Cruzado, 2011)



Santiago, Martínez-Marín, Custodio y Cruzado, 2011). La intensidad de estos efectos estaría modulada por las características del tratamiento, tales como la vía de administración (Gómez, 2011), el fármaco utilizado y la dosis (Shilling, Jenkins, Morris, Deutsch y Bloomfield, 2005), así como por factores genéticos que influyen sobre la capacidad de reparación neuronal, la farmacodinámica y la actividad de los neurotransmisores (Ahles y Saykin, 2007). Además, deberán tenerse en cuenta otros factores personales previos (psíquicos, físicos, sociales, circunstanciales) que actúan antes del tratamiento (López-Santiago, Cruzado y Feliu, 2011). Como puede apreciarse en la figura 1, la variedad de factores potencialmente influyentes en la aparición y evolución de los daños cognitivos, durante y tras el tratamiento, hace suponer un origen multifactorial de tales alteraciones.

Magnitud del problema

El alcance de este fenómeno aún está por determinar. El número de personas con afectación cognitiva asociada a los tratamientos es variable, el porcentaje puede oscilar entre el 15 y el 50% (Vardy, Wefel, Ahles, Tannock y Schagen, 2008). A nivel estadístico, los tamaños de efecto encontrados son de pequeños a moderados (Falletti et al., 2005; Jenkins et al., 2006), lo que indica que el

deterioro es sutil en la mayoría de los casos. No obstante, incluso un deterioro leve puede conllevar consecuencias dramáticas (van Dam et al., 1998), afectando profundamente la vida del paciente, por ejemplo, poniendo en riesgo su desarrollo profesional, obstaculizando la continuación de estudios o el manejo del dinero (Boykoff, Moieni y Karen, 2009). Afortunadamente, para muchos pacientes, se trata de un efecto transitorio, que se resuelve satisfactoriamente con el paso del tiempo (Eberhardt et al., 2006b), sólo un subgrupo de pacientes manifestaría daños prolongados. Según Ahles et al., (2002), las dosis altas provocarían daños persistentes tras 5 años; la quimioterapia afectaría, sobre todo, la memoria verbal y la función psicomotora. McAllister et al., (2004), corroboran daños a largo plazo principalmente en aprendizaje verbal, memoria, atención y velocidad de procesamiento. En pacientes con especial vulnerabilidad, el uso de tratamientos antineoplásicos podría constituir un factor de riesgo de sufrir procesos demenciales (Correa y Ahles, 2007). De hecho, estudios prospectivos señalan que algunos pacientes ya parten con un deterioro previo considerable, pudiendo llegar al 30% de los casos (Vardy, 2008). Este resultado sugiere una menor reserva cognitiva y, por lo tanto, una mayor vulnerabilidad previa, así como la presencia de otras variables moduladoras que influyen en el rendimiento cognitivo antes de que la quimioterapia sea

Tabla 1. Dominios cognitivos afectados por la quimioterapia

Estudio	Dominios alterados
Transversal (Schagen, van Dam, Muller, Boogerd, Lindeboom y Bruning, 1999)	Atención, flexibilidad mental, velocidad de procesamiento de información, memoria visual y función motora
Longitudinal (Wefel, Lenzi, Theriault, Davis y Meyers, 2004)	Atención, aprendizaje (almacenaje de información) a largo plazo y velocidad de procesamiento
Longitudinal (Bender, Sereika, Berga, Vogel, Brufsky, Paraska et al., 2006)	Monoterapia: memoria verbal de trabajo. Quimioterapia + tamoxifeno: memoria verbal de trabajo, memoria visual
Meta-análisis (Anderson-Hanley, Sherman, Riggs, Agocha y Compas, 2003)	Habilidad motora pero sobre todo función ejecutiva y memoria verbal
Meta-análisis (Jansen, Miaskowski, Dodd, Dowling y Kramer, 2005)	Memoria verbal, función ejecutiva, velocidad de procesamiento y memoria visual
Revision (Vardy, 2009)	Memoria de trabajo, función ejecutiva, velocidad del procesamiento y problemas de recuerdo en la memoria

Tabla 2. Estudios transversales sobre daños cognitivos asociados a quimioterapia

ESTUDIOS TRANSVERSALES			
Autores (año)	Van Dam, Schagen, Muller, Boogerd, Droogleever et al. (1998)	Ahles, Saykin, Furstenberg, Cole, Mott, Skalla et al. (2002)	Tchen, Juffs, Downie, Yi, Hu y Chemerynsky (2003)
Muestra con QT (n)	C. mama dosis altas de QT + tamoxifeno (34) C. mama dosis estándar de QT + tamoxifeno (36) 2 años tras tto no hormonal	C. mama (35) Linforma (36) Supervivientes de larga duración (5 años, promedio 10 años después).	110 mujeres con cáncer de mama bajo quimioterapia. Total: 100 pares emparejados.
Grupo control	C. mama estadio I (34)	Terapia Local: C. mama (35) Linfoma (22)	107 controles voluntarios emparejados por edad.
Dominios evaluados, variables psicológicas e instrumentos de evaluación	<p>Atención y concentración: Digit Symbol (WAIS) Trail making Test A Digit Span (WAIS) D2 test</p> <p>Flexibilidad mental Trail making B Stroop test</p> <p>Memoria verbal Rey Auditory Verbal Learning test</p> <p>Memoria visual Complex Figure</p> <p>Función verbal Word Fluency (Dutch Aphasia Society test)</p> <p>visuoespacial Complex Figure test: copy</p> <p>Velocidad de procesamiento de información Fepsy Visual Reaction test Fepsy Binary Choice test Fepsy Visual Searching test</p> <p>Inteligencia premórbida basada en habilidad verbal Dutch Adult Reading test</p> <p>Función motora Fepsy Finger Tapping Task</p> <p>Cognitive Problems in Daily Life checklist EORTC QLQ-30 Hopkins Symptom Checklist-25</p>	<p>Habilidad verbal Vocabulary (WAIS-III), Reading subtest (Wide Range Achievement Test [WRAT-3]), Boston Naming Test, Controlled oral word Association (COWA);</p> <p>Habilidad espacial Block design (WAIS III17); Aprendizaje verbal California Verbal Learning Test</p> <p>Memoria verbal Logical memory I, stories A and B and logical memory multiple choice, story B (30' delay) (Wechsler Memory Scale-Revised [WMS-R]);</p> <p>Memoria visual Visual reproduction I and visual reproduction II (30-minute delay) (WMS-R22) scales;</p> <p>Función psicomotora: Digit symbol (WAIS III17) Trails Making Test A and B;</p> <p>Funcionamiento motor: Finger tapping and thumb-finger sequencing;</p> <p>Atención (vigilance, accuracy): Targets identified on the vigilance and distractibility subtests from the Continuous Performance Test (CPT) (Gordon Diagnostic System);</p> <p>Tiempo de reacción: Distractibility and vigilance reaction times scores from CPT</p> <p>Squire Memory Self-Rating Questionnaire. Center for Epidemiological Study-Depression Spielberger State-Trait Anxiety Inventory Fatigue Symptom Inventory</p>	<p>Funcionamiento cognitivo: High-Sensitivity Cognitive Screen, Mini-Mental Status Exam The Conner's Continuous Performance Test Trail-making test</p> <p>Functional Assessment of Cancer Therapy-General (FACT-G) quality of life scale with subscales for fatigue (FACT-F) and endocrine symptoms (FACT-ES). They also performed tests of attention and reaction time</p>
Definición de deterioro	2DS por debajo de la media de los controles, en al menos 3 test	Rendimiento bajo = último cuartil Cuatro dominios en el cuartil más bajo	Establecido por rangos del HSCS (normal, leve, moderado, severo)

(Continúa en pág. siguiente)

Tabla 2. Estudios transversales sobre daños cognitivos asociados a quimioterapia (*continuación*)

Análisis estadísticos.	WINDOWS 6.0 Puntuaciones z Chi cuadrado, t student, Análisis de varianza y Tukey. Correlación Spearman Análisis de regresión	Puntuaciones z Índice de Rendimiento neuropsicológico. MANCOVA ANCOVA Análisis de Regresión Correlación de Pearson Análisis de varianza	SAS Sistem Version 6 Test de Wilcoxon Chi cuadrado Correlación de Spearman
Confirmación de hipótesis	Deterioro cognitivo global, superior a altas dosis	Confirma deterioro relativamente difuso. Análisis univariado señala memoria verbal y función psicomotora	El grupo de pacientes mayor porcentaje de deterioro moderado o severo

administrada. En esta línea, López-Santiago (2011), corrobora que los pacientes de cáncer de colon presentan un déficit cognitivo previo al tratamiento con quimioterapia adyuvante. Los daños son más evidentes en el caso de la función ejecutiva, más del 30% de los evaluados puntúan por debajo del dato normativo. Además, observa diversas variables asociadas a un menor rendimiento cognitivo, estableciendo el siguiente perfil de riesgo: personas mayores, con escasa escolaridad (inferior a cinco años de estudios), dificultades respiratorias, mayor percepción de su calidad de vida social, y enfermedad más avanzada.

Como se ha señalado, la quimioterapia podría alterar ciertas funciones cognitivas más severamente, hasta el momento no se ha podido precisar con claridad cuáles son los dominios cognitivos más deteriorados. Esto podría deberse a problemas metodológicos que serán comentados más adelante. No obstante, se pueden apreciar algunas coincidencias que subrayan un deterioro en la función ejecutiva, en velocidad psicomotora y dificultades en memoria (ver Tabla 1).

Por consiguiente, nos encontramos ante un fenómeno de alta repercusión social, de gran complejidad, multicausal, idiosincrásico, de gravedad y evolución variable, que requiere un gran esfuerzo para ser comprendido y abordado correctamente.

Dificultades metodológicas

Los primeros trabajos sobre el impacto neuropsicológico asociado a la quimioterapia en pacientes oncológicos subrayaban sus propias carencias metodológicas y alentaban a subsanar dichos errores en pro de un mejor y mayor conocimiento de ese efec-

to secundario. A continuación se exponen y analizan algunas de esas limitaciones.

Tipo de diseño utilizado

La obtención de datos fiables depende en gran medida del tipo de diseño elegido. El meta-análisis realizado por Falletti et al., (2005) pone de manifiesto la disparidad de resultados según se emplee un diseño transversal o uno prospectivo. El diseño transversal predominó en los primeros trabajos (ver la tabla 2). Una gran desventaja es la ausencia de línea base, lo que impide conocer el funcionamiento cognitivo anterior a la quimioterapia. Así, el rendimiento inferior a la norma o al grupo control se puede atribuir erróneamente al tratamiento sistémico al ignorar otras posibles variables.

Algunos autores han confirmado que hasta un tercio de las mujeres con cáncer de mama evaluadas puede sufrir un rendimiento cognitivo deficitario antes de recibir quimioterapia (Hermelink et al., 2007). Las diferencias en rendimiento previo se han relacionado con el avance de la enfermedad, los pacientes con estadios 1-3 mostraban menor rendimiento que aquellos con carcinoma in situ (Ahles et al., 2008). La valoración del estado cognitivo previo a la quimioterapia es necesaria para discernir el alcance real de su impacto. El diseño longitudinal con línea base anterior a la administración del tratamiento se considera el más apropiado para ello (Rugo y Ahles, 2003).

En los últimos años, los estudios de corte longitudinal se han incrementado (ver la tabla 3). Estos trabajos han permitido confirmar que algunos pacientes bajo quimioterapia tienen más probabilidad de mostrar deterioro cognitivo frente a los controles

Tabla 3. Estudios longitudinales sobre daños cognitivos asociados a quimioterapia

Autores	Mehlsen, Pedersen, Jensen y Zachariae (2009)	Schagen, Muller, Boogerd, Rosenbrand, van Rhijn, Rodenhuis et al. (2002) Longitudinal a partir de estudios transversales previos	Wefel, Vidrine, Veramonti, Meyers, Marani, Hoekstra et al. (2011)
Muestra	32 pacientes cáncer mama	C. mama dosis altas de QT/CTC+ tamoxifeno (22 de los 34 iniciales) C. mama dosis estándar de QT/FEC + tamoxifeno (23 de los 36) C. mama tratadas con dosis estándar CMF (31 de 39)	69 pacientes de cáncer testicular
Grupo control	12 pacientes cardiacos 12 controles sanos	C. mama estadio I (27 de los 34)	
Dominios evaluados, variables moduladoras e instrumentos de evaluación	<p>Velocidad de procesamiento: Processing speed index tests (WAIS-III) Trail Making part A and part B</p> <p>Memoria de trabajo Working memory index tests in WAIS III</p> <p>Habilidad visoespacial Copy subtest (RCFT-C) of the Rey Complex Figure Test (RCFT)</p> <p>Memoria visual Immediate Recall (RCFT-IR), Delayed Recall (RCFT-DR), and Recognition (RCFTrecog) subtests of the RCFT</p> <p>Memoria verbal Rey Auditory Verbal Learning Logical Memory (LM) (WMS-III): Immediate (LM-IR) and Delayed Recall (LM-DR)</p> <p>Verbal fluency Word Fluency (WF)</p> <p>Response inhibition Stroop test</p> <p>Perceived Stress Scale Beck Depression Inventory- II, Social Support Questionnaire of Transactions Satisfaction with Life Scale Confusion and: subscales of the Profile of Moods Two items from the Pittsburgh Sleep Inventory</p>	<p>Atención y concentración: Digit Symbol of the WAIS Trail making A Digit Span of the Wechsler Adult Intelligence Scale D2 test</p> <p>Flexibilidad mental Trail making B Stroop test</p> <p>Memoria verbal Rey Auditory Verbal Learning test</p> <p>Memoria visual Complex Figure</p> <p>Función verbal Word Fluency subtest from the Dutch Aphasia Society test</p> <p>visoespacial Complex Figure test: copy</p> <p>Velocidad de procesamiento de información Fepsy Visual Reaction test Fepsy Binary Choice test Fepsy Visual Searching test</p> <p>Inteligencia premórbida basada en habilidad verbal Dutch Adult Reading test Function motora Fepsy Finger Tapping Task</p> <p>Cognitive Problems in Daily Life checklist EORTC QLQ-30 Hopkins Symptom Checklist-25</p>	<p>Atención [WAIS-R Ddigital Span]</p> <p>Velocidad psicomotora WAIS-R Digital Symbol, TMT-A</p> <p>Lenguaje [COWA]</p> <p>Aprendizaje y memoria [HVL T1-3]</p> <p>Funcion ejecutiva TMT-B</p> <p>Función motora Grooved Pegboard, GPD y GPND</p> <p>Depresión CESD Ansiedad STAIS Biomarcadores HCG, AFP, LDH y TESTOS</p>
Definición de deterioro	Declinar en 3 o más de las 21 medida	2DS por debajo de la media de los controles, en al menos 3 test	Al menos -1,5 puntuaciones z en 2 o más test, o al menos -2 puntuaciones z en un test
Análisis estadísticos	ANOVA, chi cuadrado, análisis de covarianza (covariables edad y educación), RCI	SPSS versión 10.0: Puntuaciones z Chi cuadrado, t student, Análisis de varianza y Tukey Correlación Spearman Modelo lineal de medidas repetidas o prueba McNemar	SPSS versión 12.0 Estadísticos descriptivos Correlaciones de Pearson Análisis de regresión Odd ratios
Hipótesis	Sin diferencias entre grupos. Únicamente mayor percepción de deterioro: necesidad de tener en cuenta las expectativas de los pacientes	El deterioro puede ser transitorio, remite pasados 4 años del tratamiento	46% de los pacientes presenta deterioro cognitivo en función motora, aprendizaje verbal y función ejecutiva

(Shilling et al., 2005), aunque el daño se produce en un subgrupo de pacientes, estando preservado el funcionamiento cognitivo en la mayoría de ellos (Jenkins et al., 2006). Ahles et al., (2010) observan que la edad y la reserva cognitiva son variables que interactúan con el tratamiento, los pacientes mayores con menor reserva cognitiva previa son los que mostraban una disminución en velocidad psicomotora, junto a un efecto a corto plazo en la habilidad verbal tras el tratamiento. La dosis es otra variable de interés, Schagen, Muller, Boogerd, Mellenbergh y van Dam (2006), muestran que los pacientes tratados a dosis altas presentan más deterioro que los controles, siendo esencial la corrección del efecto de la práctica para la obtención de datos fiables. Pero también hay estudios que señalan que, incluso con dosis estándar de quimioterapia, las alteraciones cognitivas pueden persistir en un grupo importante de pacientes (Wefel, Saleeba, Buzdar y Meyers, 2010). El estudio longitudinal de Wagner et al., (2006), ha mostrado como los problemas de atención podrían recuperarse transcurridos 6 meses, mientras que los daños en memoria de trabajo o habilidad visoespacial pueden ser más resistentes.

Los estudios de diseño longitudinal han demostrado una mayor eficacia en el conocimiento del *chemobrain*, pero otras limitaciones siguen afectando su estudio, entre ellas: tamaño de la muestra pequeño, falta de unanimidad en cuanto a la definición de deterioro cognitivo, variabilidad en los test neuropsicológicos empleados y tipo de análisis de datos utilizado (Shilling, Jenkins y Trapala, 2006; Vardy, Rourke y Tannock, 2007).

La muestra: tamaño, pérdida de participantes y selección

En relación a las muestras de pacientes oncológicos se han realizado varias críticas.

Una de las más importantes es el tamaño de la muestra, si es muy reducido queda limitada la generalización de resultados y sus conclusiones resultan cuestionables (sirva como ejemplo el trabajo de Rodin et al., 2006: 19 mujeres postmenopáusicas en la línea base y tan solo 8 al final del estudio). Adicionalmente, los estudios longitudinales están

sujetos a una pérdida de participantes entre evaluaciones. Tratándose de poblaciones oncológicas, entre los motivos de reducción progresiva de la muestra se encuentran: recaída, agravamiento de la enfermedad oncológica, problemas de salud, muerte, retirada del consentimiento informado y absentismo. Para garantizar una muestra amplia, es recomendable la planificación de estudios multicéntricos y la selección cuidadosa de los momentos de medida. Una posibilidad de facilitar la asistencia a la valoración inicial y las posteriores es hacerlas coincidir con citas médicas programadas. Sobre la valoración de la línea base, una posibilidad es realizarla inmediatamente antes del primer ciclo de quimioterapia (López-Santiago, Cruzado y Felíu, 2009). Permitir un tiempo prudencial tras el diagnóstico y la cirugía, minimizaría la influencia del impacto emocional y de la anestesia, y la recuperación posquirúrgica en el rendimiento en las pruebas neuropsicológicas (Vardy, Wefel et al. 2008). En el caso de ajustar las evaluaciones al momento de administración de los ciclos programados, los profesionales deberán mostrar el apoyo e información que fueran necesarios con el fin de impedir que una posible elevación de la ansiedad interfiera en la evaluación. Ajustar las evaluaciones neuropsicológicas a las citas médicas previstas presenta las siguientes ventajas: minimizar el sobreesfuerzo adicional en el paciente, reducir el gasto económico que le supondría realizar una visita extra al hospital (van Dam et al., 1998) y, con ello, minimizar el absentismo y lograr un mejor cumplimiento del protocolo.

Finalmente, los artículos han mostrado una predilección por el empleo de muestras de mujeres con cáncer de mama. El deterioro cognitivo hallado en ellas, sugiere la probabilidad de que otros grupos de enfermos oncológicos bajo quimioterapia puedan estar sufriendo igualmente estos efectos secundarios (Phillips y Bernhard, 2003). Es estrictamente necesario ampliar el foco de estudio a otros tipos de cánceres. Todavía son escasos los trabajos publicados en este sentido:

Un grupo de investigadores valoró los efectos de la quimioterapia a corto plazo en pacientes con enfermedad hematológica o cáncer del tracto intestinal (59 menores vs. 71 mayores, de 60 años en adelante). Al poco tiempo de iniciar la terapia, se apre-

cia un daño en aprendizaje verbal, la fluidez verbal y la memoria, siendo el grupo de mayores el más afectado (Eberhard et al., 2006a); a medio plazo, no se observó ningún efecto diferencial (43 jóvenes, 34 mayores), la recuperación se produjo independientemente de la edad de los pacientes (Eberhard et al., 2006b). En pacientes con cáncer de pulmón con tratamiento quimio-radioterápico, Meyers, Byrne y Komaki (1995), aparecían daños en memoria, función ejecutiva y habilidad motora antes del tratamiento, aunque tras el mismo no encuentran diferencias entre el grupo no tratado y el grupo de pacientes. Schagen et al., (2008), en pacientes con cáncer testicular detectaron quejas cognitivas un promedio de 3 años después de la aplicación de los tratamientos, independientemente de la modalidad de la terapia. Estas quejas estaban asociadas a malestar emocional y fatiga. No encontraron diferencias entre los grupos en los test de rendimiento cognitivo, aunque el análisis individual mostró que hubo más deterioro entre los pacientes tratados con cirugía y quimioterapia que en los tratados con cirugía sola. Recientemente, en nuestro país se ha visto como los pacientes de cáncer de colon tratados con quimioterapia adyuvante sufren deterioro en memoria verbal tras la aplicación de la misma (López-Santiago, 2011).

Grupo control

Otro aspecto de gran interés es la inclusión de un grupo de control. La recomendación realizada desde el ámbito internacional aboga por contar con varios grupos de control, uno compuesto por personas con un solo tipo de enfermedad, lo más parecida posible a la del grupo estudiado y otro de personas sanas. Contar con un grupo de personas con características similares al grupo objeto de interés permite, por un lado, corregir el efecto de la práctica en los test neuropsicológicos y, por otro, discernir el efecto de la quimioterapia frente al efecto provocado por el cáncer y otros tratamientos (Vardy et al., 2007). Schagen y van Dam (2006) proponen que, en los trabajos prospectivos, se reanalicen los datos para corregir tal efecto. El grupo control de personas sanas facilita la tarea de comparar el deterioro previo al tratamiento (Vardy y Dhillon 2010). Cualquier

grupo control debe emparejarse al grupo de pacientes según variables de confundido, como la edad, escolaridad, inteligencia u otros (Matsuda et al., 2005). No obstante, quisiéramos realizar algunas consideraciones al respecto. Inclusive los grupos control que emparejan participantes con características similares (por ejemplo mujeres con cáncer de mama en estadio I que no requieren quimioterapia), pueden introducir en el estudio variables extrañas como aspectos de personalidad, historia previa de aprendizaje, diferente estado emocional y estatus de salud. Una de las mejores opciones de emparejamiento la constituyen los grupos de gemelos (gemelo con enfermedad oncológica y gemelo libre de enfermedad), que pretenden garantizar la similitud genética (como es el caso del trabajo de Heflin et al., 2005). A pesar de realizar este esfuerzo, tal relación filial no garantiza la similitud de ambos grupos, pues nuevamente aspectos personales los diferencian. Por esta razón, entre las limitaciones metodológicas que se subrayan en los estudios sobre el deterioro cognitivo quimio-inducido, tanto transversales como longitudinales, se contabiliza la discrepancia entre los grupos evaluados. Además, no podemos perder de vista que una de las principales ventajas de los diseños longitudinales es que el sujeto es el mejor control de sí mismo (lo que evita los problemas antes mencionados). En este caso, una estrategia adecuada para el control del efecto de la práctica podría ser el empleo o desarrollo de diferentes versiones del mismo test. Adicionalmente, se pueden llevar a cabo comparaciones con las puntuaciones de los datos normativos de los test ya que, si estos proceden de muestras representativas, son un buen punto de referencia respecto a la población general, que pueden ser revisados y actualizados.

Criterio de deterioro e instrumentos de evaluación

La comunidad científica ha criticado dos circunstancias que dificultan la comparación entre estudios y el estudio sistemático del *chemobrain*: las discrepancias tanto en el criterio de deterioro cognitivo empleado como en los instrumentos de evaluación.

En cuanto al criterio de deterioro, una propuesta

es el criterio estadístico o número de desviaciones estándar en las que una puntuación se aleja de la media, siendo las puntuaciones corregidas por edad, educación, etnia o cualquier otro factor que pudiera contaminar la relación entre variables (Vardy, Wefel et al., 2008). Puede considerarse indicativa de déficit una puntuación por debajo de la media en una desviación típica, considerando el daño como sutil o leve; si la puntuación se aleja dos o más desviaciones típicas el deterioro sería más grave, deterioro de moderado a severo; de forma individualizada, un paciente presenta deterioro si su rendimiento es significativamente inferior al valor que mostró en el pretratamiento (Vardy y Tannock, 2007).

En cuanto a los instrumentos de evaluación, cada investigación mide diversas funciones cognitivas empleando multitud de pruebas de evaluación que en ocasiones divergen extraordinariamente en complejidad. Esta discrepancia hace que la comparación de resultados resulte realmente compleja. La variedad de pruebas salta a la vista, se han utilizado desde extensas baterías como la computerizada CANTAB, hasta instrumentos de screening como el *Mini Mental State Examination*, que puede no ser sensible a cambios sutiles y, al carecer de versiones alternativas validadas, no es muy recomendable en estudios de medidas repetidas (Iconomou, Mega, Koutras, Iconomou y Kalofonos, 2004). Otros instrumentos que se han empleado en este tipo de trabajos, como el *High Sensitivity Cognitive Screen* (HSCS) no son recomendables para estudios de medidas repetidas a cortos intervalos por su alta susceptibilidad al efecto de la práctica (Vardy et al., 2006). También puede ocurrir que una misma prueba neuropsicológica conduzca a diferentes interpretaciones en cuanto a cuáles son las funciones cognitivas alteradas (ej. el rendimiento en el *Trail Making Test* puede interpretarse como funcionamiento en atención o en velocidad psicomotora). Además, algunos formatos de aplicación resultan controvertidos, como evaluaciones vía telefónica o mediante informadores (empleada en el estudio de Heflin et al., 2005), que resultan desaconsejables para el estudio del daño cognitivo, sobre todo cuando la afectación puede ser sutil (Wefel y Meyers, 2005). Vardy et al., (2007) abogan por emplear baterías breves y sensibles al deterioro sutil. Estos autores proponen

evaluar la capacidad intelectual premórbida, la memoria de trabajo, el aprendizaje y memoria, la habilidad psicomotora y habilidades de recuerdo.

Incongruencia entre el rendimiento objetivo y la percepción del paciente

Otro aspecto controvertido es la escasa relación que se ha hallado en múltiples trabajos entre los resultados neuropsicológicos en las pruebas clásicas y la percepción del funcionamiento cognitivo (ej. Cimprich, So, Ronis y Trask, 2005; Mehnert et al., 2007). Así como una falta de relación entre rendimiento objetivo con síntomas ansiosos y depresivos (Vardy, 2008), fatiga, calidad de vida y síntomas menopáusicos (Tchen et al., 2003). Las pruebas de rendimiento cognitivo podrían no captar el impacto que los afectados perciben en las tareas de su vida diaria (Downi, Mar Fan, Houédé-Tchen, Yi y Tannock, 2006); de igual modo, las preguntas generales de *screening* sobre el daño cognitivo percibido podrían no ser buenas predictoras del daño reflejado por los test neuropsicológicos (López-Santiago, Cruzado, Custodio y Feliu, 2011). Por lo tanto, la evaluación no puede basarse sólo en medidas objetivas o subjetivas (Matsuda et al., 2005; Poppelreuter et al., 2004; Vardy, Xu et al., 2008). Parte del trabajo pendiente es emplear test neuropsicológicos cuyas tareas posean elevada validez ecológica, así como lograr medidas de la percepción de la función cognitiva más específicas. El estudio de Lai et al. (2009), encuentra que la percepción de la función cognitiva se divide en dos factores: deficiencia cognitiva y capacidad cognitiva. Además, habrá que tener en cuenta posibles variables moduladoras. Los pacientes mayores que muestran quejas anteriores al tratamiento con quimioterapia son los que más problemas cognitivos perciben después, sobre todo en el aprendizaje de información nueva (Hurria et al., 2006). Otro concepto importante a tener en cuenta será la edad funcional del paciente, su valoración puede favorecer un conocimiento más individualizado de cada caso, para poder ajustar el tratamiento, valorar la toxicidad del mismo, así como tener en cuenta otras variables que pueden influir en la mortalidad del paciente (Hurria et al., 2005).

Recomendaciones para contrarrestar las deficiencias metodológicas

Tannock, Ahles, Ganz y van Dam (2004), Vardy, Rourke y Tannock (2007), Vardy et al., (2008) entre otros, han formulado importantes propuestas para superar los problemas metodológicos y mejorar la investigación en esta área. Las recomendaciones más importantes son las siguientes:

- Evaluar el deterioro cognitivo inducido por diferentes protocolos de quimioterapia en diferentes tipos de cáncer, y en las personas tratadas con terapia hormonal.
- Llevar a cabo estudios longitudinales que evalúen el deterioro cognitivo antes y después

de la quimioterapia, comparando los pacientes de cáncer tratados con quimioterapia con pacientes sin quimioterapia, y controles sanos.

- Explorar la discrepancia entre los resultados de los test neuropsicológicos y el funcionamiento cognitivo subjetivo.
- Llevar a cabo la investigación sobre los mecanismos subyacentes a través de la investigación con muestras humanas y animales.
- Implementar estudios de imágenes estructurales y funcionales.
- Implementar tratamientos de rehabilitación neuropsicológicas para tratar a pacientes que muestran deterioro cognitivo debido a la quimioterapia e investigar su nivel de eficacia.

Tabla 4. Variables neuropsicológicas e instrumentos de medida

Dominio:	Pruebas de Evaluación	Objetivo	Propiedades psicométricas	Normativos
Memoria verbal	Memoria de textos. (Test Barcelona Peña-Casanova, 1990)	Recuerdo de historias, de forma inmediata (MI) y demorada (MD), con o sin pistas (P)	Peña-Casanova, 1991 F: MI (0,76) MIP (0,79) MD (0,81) MDP (0,74) V: memoria verbal	Peña-Casanova, 1991
	Aprendizaje seriado de palabras (Test Barcelona. Peña-Casanova, 1990)	Aprendizaje del máximo número de palabras tras la presentación sucesiva de un listado	Peña-Casanova, 1991 F (0,71) V: procesos y estrategias de memorización	Peña-Casanova, 1991
Función ejecutiva	Stroop, test de colores y palabras (Golden, 1975; adaptación TEA, 2005)	Liberación de la interferencia cognitiva	TEA, 2005 F: P (0,86) C (0,82) CP (0,73) Intf (0,70) V: unifactorial	TEA, 2005
	Trail Making Test B (Partington, 1949, tomado de Poon, 2004)	Secuenciación de categorías. Indica deterioro cerebral	Peña-Casanova et al., 2004 F: test-retest 0,72 V: inteligencia visual	Peña-Casanova et al., 2004 Poon, 2004 Tombaugh, 2004
Función psicomotora	Símbolo-Dígito (Test Barcelona. Peña-Casanova, 1990)	Atención, concentración, rastreo visual y velocidad psicomotora	Smith (1995 citado en Peña-Casanova, Gramunt, y Gich, 2004): F: test-retest (0,80) V: concurrente WAIS ($r = 0,9$)	Peña-Casanova, 1991
	Trail Making Test A (Partington, 1949, tomado de Poon, 2004)	Secuenciación numérica, velocidad procesamiento	Peña-Casanova et al., 2004 F: test-retest 0,64 V (Reitan, 1958): secuenciación, velocidad.	Peña-Casanova et al., 2004 Poon, 2004 Tombaugh, 2004

Propuesta de un modelo de evaluación neuropsicológica

En nuestro país son insuficientes los trabajos publicados sobre el daño cognitivo quimio-inducido. Por ello, se considera pertinente realizar una propuesta de evaluación que tenga en cuenta los aspectos mencionados a lo largo de esta exposición y que esté adaptada a la población española o hispanohablante. Esta propuesta de evaluación está basada en la información aportada por los estudios precedentes, tanto en el diseño como en las variables estudiadas.

Se realiza una selección de dominios cognitivos específicos, con el objetivo de evitar baterías de evaluación excesivamente prolongadas, que no tienen en cuenta la situación vital de los participantes y que pueden provocar cansancio y falta de motivación para participar en evaluaciones repetidas. Se han seleccionado tres de los dominios cognitivos más representativos en el estudio del *chemobrain*, que son memoria verbal, función ejecutiva y habilidad psicomotora o velocidad de procesamiento. Estas funciones cognitivas se han visto dañadas previa administración de quimioterapia (Meyers, Byrne y Komaki, 1995) y diferentes trabajos han puesto de manifiesto su vulnerabilidad a padecer deterioro tras la aplicación de la misma (expuestos en la tabla 1). Para su medición se han seleccionado varios instrumentos que valoran sendas tareas propias de cada uno, teniendo presente que cumplan adecuadas propiedades psicométricas (validez y fiabilidad), así como el uso de dichos instrumentos en trabajos previos para facilitar la tarea de comparación de resultados y en su defecto pruebas cuya tarea requerida sea semejante a la de otras pruebas usadas previamente (como el aprendizaje de un listado de palabras o el recuerdo de historias) con baremo español. La tabla 4 expone los instrumentos de evaluación seleccionados para cada dominio cognitivo, así como sus propiedades. A la hora de comparar resultados entre estudios, deberá tenerse en cuenta que una misma tarea implica con frecuencia la intervención de diferentes funciones cognitivas superiores (por ejemplo la implicación de la función ejecutiva y la velocidad de procesamiento en la realización del TMT-B).

Junto a las funciones cognitivas seleccionadas, el protocolo de evaluación debe incluir las variables psicológicas y físicas de interés (Jansen, Dodd, Miaskowski, Dowling y Kramer, 2008; López-Santiago et al., 2009; Mar Fan et al., 2005; Rubio, Sirgo, Forcadell, Mele y Guma, 2009; Vardy, 2009): edad, sexo, nivel educativo, sintomatología ansiosa y depresiva, calidad de vida, astenia, anemia, estadio de la enfermedad, tipo de quimioterapia empleada y menopausia (esta última variable se tendrá en cuenta en aquellos casos donde proceda su evaluación). Pese a la conocida relación de algunas variables citadas y el rendimiento cognitivo, un estudio señala que la fatiga y los síntomas emocionales no influyen en las diferencias en rendimiento cognitivo entre los pacientes y los controles (Jim et al., 2009). Una reciente publicación, que evalúa población española de pacientes de cáncer de colon, destaca entre estas variables relacionadas con el rendimiento cognitivo previo a la aplicación de quimioterapia, la edad, los años de escolaridad (sobre todo en el caso de aquellos con menos de cinco años de estudios), la progresión de la enfermedad (mayor vulnerabilidad los enfermos en estadio III), los problemas respiratorios y una mejor percepción de la calidad de vida social (López-Santiago, Cruzado, Custodio y Feliú, 2011). Para la propuesta de evaluación se han seleccionado las variables moduladoras de mayor interés (ver la tabla 5).

Atendiendo a las exigencias de brevedad se ha preferido emplear el HADS frente a otros cuestionarios (como el BDI-II para síntomas depresivos y STAI para síntomas ansiosos, con los que tiene una adecuada validez concurrente), este cuestionario se ha empleado en trabajos precedentes (Hurria et al., 2005; Iconomou et al., 2004) y en el estudio neuropsicológico en pacientes de cáncer cerebral (Sanz, Olivares y Barcia, 2011). En cuanto a la calidad de vida, se ha optado por el cuestionario elaborado por la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer (EORTC) para la valoración de la calidad de vida general QLQ-C30, por su generalizada aceptación y su capacidad para evaluar diferentes aspectos de esta variable. Para la valoración de la astenia se ha seleccionado el Inventario Breve de Fatiga, un instrumento corto que abarca tanto la intensidad y la frecuencia de la misma, como el

Tabla 5. Variables moduladoras

Variables moduladoras: Instrumento de evaluación	Operativamente	Propiedades y datos normativos.
Sociodemográficas: Entrevista estructurada	Edad, género, años de escolaridad	
Clínicas: Entrevista estructurada e Historial Clínico	Estadio, otras enfermedades, problemas psicosociales y físicos relacionados con la enfermedad y/o los tratamientos. Antecedentes de enfermedad psiconeurológica	
Calidad de vida: Escala QLQ-C30 de EORTC (1993). Versión española, Arrarás, Illarramendi y Valerdi (1995) - Status de salud global - Áreas funcionales: Física. Social. Rol. Emocional. Cognitiva - Escalas sintomáticas: Astenia. Náuseas. Dolor. - Síntomas específicos: Disnea. Insomnio. Apetito Estreñimiento. Diarrea Economía	Puntuación dada a diferentes ítems que evalúan síntomas, áreas funcionales de calidad de vida y puntuación global	Agra, Badía y Gil, 1998 F: coeficiente alfa de Cronbach de 0,52 a 0,89; test-retest 0,70 a 0,85. V: mide calidad de vida global, 5 escalas funcionales y síntomas físicos Scott et al., (2008) Normativos europeos
Ansiedad y Depresión: HADS (Zigmond y Snaith, 1983). Versión española, adaptación de Caro e Ibáñez (1992)	Puntuación dada a ítems de ansiedad y depresión	Tejero et al., (1986 citado en Comeche, Díaz y Vallejo, 1995): F: coeficiente alfa de 0,81 para ansiedad y 0,82 para depresión. VALIDEZ: la subescala de ansiedad correlaciona con el STAI estado (0,71), mientras que la subescala de depresión correlaciona con el BDI (0,74). Ptc: Normal 0-7. Dudosa 8-10. Clínica ≥ 11
Astenia: Inventario de Fatiga Breve. Universidad de Texas MD. Anderson Cancer Center. (Mendoza, et al., 1999; Ordóñez, Feijoo y González, 2006)	Puntuación en ítems de astenia general y de su interferencia en la vida	Mendoza et al., (1999) F: alfa de Cronbach 0,95- 0,96. VALIDEZ: un único factor correlacionó con los 9 ítems (rango 0,81 a 0,92) (de constructo). Correlaciona con subescalas de astenia del Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT-F) ($r = -0,88$; $p < 0,001$) y del Profile of Mood Status (POMS-Fatigue y POMS-Vigor) ($r = 0,84$; $p < 0,001$). Ptc. Baja: 1-4. Media: 5-6. Severa: 7-10
Déficit de hemoglobina en sangre: Hemograma	Hombre: menor a 13 g/dl. Mujer: menor a 12 g/dl.	

impacto de esta en diferentes facetas de la vida diaria, y que tiene una buena validez concurrente con escalas de otros instrumentos empleados para ello (como el Perfil de Estados de Humor).

En cuanto al diseño se hace hincapié en el longitudinal con medida pretratamiento para la toma de una línea base. Respecto a los momentos de medida más idóneos, se propone lo siguiente:

- Línea base (T1): evaluación de los dominios

cognitivos y variables de interés previa al tratamiento con quimioterapia. Como se expuso anteriormente, es necesario tener en cuenta el tiempo transcurrido desde el diagnóstico y la cirugía para evitar la influencia del impacto emocional y la anestesia y recuperación posquirúrgica en el rendimiento en las pruebas.

- Medida postratamiento (T2): la quimioterapia presentaría un efecto acumulativo. El interés

sobre su impacto cognitivo pueden centrarse en la valoración de la influencia de un solo ciclo, lo que equivaldría aproximadamente a realizar una evaluación al mes de T1. En este caso, deberá prestar especial atención al efecto de la práctica y la fatiga, tomando las oportunas precauciones para su control. Frecuentemente, interesa conocer cuál es el impacto que produce el tratamiento completo de quimioterapia, lo que supondría realizar la evaluación postratamiento al finalizar todos los ciclos prescritos por el facultativo.

- Evaluación de seguimiento (T3): el interés de este momento de medida se centra en conocer la evolución de los cambios cognitivos producidos por el tratamiento. Los equipos deberán decidir si les interesa conocer el efecto a corto, medio o largo plazo. Estableciendo posibles evaluaciones a los seis meses, un año y dos años o más postquimioterapia

Respecto al análisis de datos empleado se recomienda utilizar el criterio estadístico de deterioro (daño leve: por debajo de una desviación típica de la media del grupo control o de los datos normativos; daño moderado-grave: por debajo de dos desviaciones típicas) y utilizar pruebas paramétricas o no paramétricas según las características de la muestra y de las variables. Es deseable realizar análisis multivariados de varianza y análisis de regresión siempre que se cumplan los requisitos exigibles, así como herramientas para medir el tamaño del efecto (como *d* de Cohen de medidas repetidas, Cohen, 1977) y el Índice de Cambio Fiable. El análisis de las puntuaciones individuales puede ofrecer información adicional muy valiosa. Un ejemplo de su importancia lo encontramos en el trabajo de Stewart et al., (2008): el rendimiento de las pacientes de cáncer de mama tratadas con quimioterapia no difirió de las tratadas con radioterapia ni de los datos normativos, ni hubo diferencias entre grupos en los diferentes momentos de medida. Sin embargo, el análisis de puntuaciones individuales mostró que las tratadas con quimioterapia tenían 3,3 veces más probabilidad de mostrar un deterioro cognitivo fiable.

Existe experiencia previa sobre esta propuesta de evaluación neuropsicológica (López-Santiago, 2011). En este sentido, se puso en marcha un traba-

jo pionero en España para la valoración de la alteración cognitiva asociada a la quimioterapia en pacientes con cáncer de colon. Fue precedido por un pequeño estudio piloto que demostró que estas pruebas de evaluación estaban adaptadas a la población diana y que provocaban una buena aceptación en pacientes oncológicos. La evaluación cumplió las expectativas en cuanto al tiempo total de administración, con una duración entre 40 y 60 minutos. Tras esto, se llevó a cabo el proyecto longitudinal de tres medias: línea base, inmediatamente anterior a aplicación del primer ciclo de quimioterapia, postratamiento, inmediatamente anterior a la administración del último ciclo de quimioterapia y, seguimiento, tras seis meses de la finalización del tratamiento. Los resultados obtenidos con el conjunto de pruebas propuestas resultan prometedores. El trabajo demuestra que dichos instrumentos son sensibles en la detección del daño cognitivo previo a la aplicación de quimioterapia, y también al daño inmediato y persistente asociado a la misma. Los resultados van en la línea de los obtenidos internacionalmente, esta concordancia supone una garantía para su uso en población española o hispanohablante.

Es necesario tener presente que un modelo de evaluación neuropsicológica no debe contemplarse como forma exclusiva de acercarse a la comprensión y estudio de un fenómeno tan complejo como este. Las pruebas de evaluación electrofisiológicas (Kreukels et al., 2008; Kreukels et al., 2006) que ponen de manifiesto alteración en P3, el uso de técnicas de neuroimagen estructural y funcional (Brown et al., 1998) muestran una tendencia a compensar los daños en la sustancia cerebral producidos mediante una mayor activación de otras áreas cerebrales (Ferguson, McDonald, Saykin y Ahles, 2007), experimentos *in vivo* o *in vitro* (Rzeski et al., 2004) y el diseño de experimentos con animales (Fardell, Vardy, Logge y Johnston, 2010), son estrategias que están contribuyendo actualmente al conocimiento de la naturaleza y alcance del daño cognitivo asociado a la quimioterapia.

Por todo ello, esta propuesta de valoración de las variables de interés en el estudio del *chemobrain* puede ampliarse con el uso de otras herramientas de evaluación (EEG, TAC, análisis *in vitro*...), mejorar-

se con la inclusión de medidas alternativas de los test neuropsicológicos, que minimicen el riesgo del efecto de la práctica propio de los diseños de investigación de medidas repetidas, y puede ampliarse el estudio a otros dominios cognitivos atendiendo a los descubrimientos de nuevas investigaciones.

Conclusiones

El incremento de la supervivencia de los pacientes oncológicos provoca un interés por el conocimiento y control de las secuelas de la enfermedad y los efectos adversos derivados de los tratamientos, este es el caso del daño cognitivo asociado a la quimioterapia. Dado el uso extendido de este tratamiento es una necesidad urgente establecer una adecuada valoración del perfil de mayor riesgo de los pacientes a estos daños, conocer cuáles son los dominios más afectados y su gravedad, así como la evolución del déficit. El protocolo de evaluación propuesto cumple estas funciones, proporciona datos relevantes en cuanto a las variables moduladoras de la función cognitiva de los pacientes oncológicos, así como de la extensión y el grado de

afectación en algunos de los dominios cognitivos más cruciales. Todo ello superando algunas de las limitaciones metodológicas más importantes y ofreciendo un punto de partida que facilite e impulse la investigación en nuestro país. Esto es totalmente necesario por la escasa investigación nacional al respecto, y porque cientos y miles de personas podrían estar sufriendo este deterioro cognitivo, sin ser informados y sin ser tratados profesionalmente.

En caso de confirmarse el deterioro asociado a la quimioterapia, esta información deberá ser incluida en los consentimientos informados, y realizar un esfuerzo por establecer estrategias farmacológicas y/o psicológicas de rehabilitación. En cuanto a los tratamientos psicológicos, se han publicado algunos trabajos que incluyen terapia ocupacional (Ryan, Miskovitz, Sutton y Ahles, 2011), breves programas de entrenamiento cognitivo-conductual (Ferguson y Martison, 2011), entrenamiento computerizado y entrenamiento neuropsicológico enfocado a las dificultades de la vida diaria (Weis, Poppelreuter y Heges, 2011), algunos de ellos con escasos resultados. Por todo ello, es necesario un esfuerzo investigador en éste área.

Extended Summary

Chemotherapy treatment in cancer patients may cause cognitive impairment in a percentage ranging from 15 to 50% (Vardy, Wefel, Ahles, Tannock & Schagen, 2008). The effect sizes found go from small to moderate (Falleti et al., 2005; Jenkins et al., 2006), which means that the impairments are mild in most cases. However, even a slight deterioration can lead to significant consequences that affect jobs, studies and daily tasks, for shorter or longer time periods. According to Ahles et al., (2002), high doses would cause lasting deficits after 5 years, affecting chiefly verbal memory and psychomotor function. McAllister et al., (2004), confirm the presence of long-term impairment more significantly in verbal learning, memory, attention and processing speed. In patients with a particular vulnerability, the use of anticancer treatments could be a risk factor for dementia (Correa and Ahles, 2007). In fact, prospective studies indi-

cate that some patients present cognitive dysfunctions before chemotherapy and that these may account for up to 30% of cases (Vardy, 2008). Hermelink et al., (2007) have confirmed that up to one third of women with breast cancer may suffer from a cognitive deficit before receiving chemotherapy. This is most likely in patients with cancer in advanced stages (Ahles et al., 2008). Lopez-Santiago (2011), found that colon cancer patients have cognitive deficits prior to treatment with adjuvant chemotherapy in 30% of cases, especially in the executive function. The risk profile is as follows: elderly, poor schooling, respiratory distress, higher perceived quality of social life and more advanced disease.

Several interventions have been implemented for the rehabilitation of cognitive impairments, including occupational therapy (Ryan, Miskovitz, Sutton & Ahles, 2011), cognitive behavioral training

(Ferguson & Martinson, 2011), computerized training, and training focused on the neuropsychological difficulties of daily life (Weis, Poppelreuter & Heges, 2011), although none has so far proven to be effective.

Research in chemobrain has important methodological problems:

Research design. Longitudinal studies are ideal, with measurements at the baseline before the administration of chemotherapy (Rugo and Ahles, 2003). It is necessary to correct the effect of practice to obtain reliable data and to have parallel tests. One way to minimize practice effect is to give subjects practice before recording practice trials at the baseline (Vardy et al., 2007)

The different cognitive abilities may have different patterns of recovery after chemotherapy. The longitudinal study by Wagner et al., (2006) showed how attention problems could be recovered from after 6 months, while damage in working memory or visuospatial ability may be more resistant.

Age and cognitive reserve interact with chemotherapy; elderly patients with prior lower cognitive reserve are those who show a decline in psychomotor speed, along with a short-term effect on verbal ability after treatment (Ahles et al., 2010).

The dose of chemotherapy is an important variable. Schagen, Muller, Boogerd, Mellenbergh & van Dam (2006), show that patients treated with high doses are more impaired than controls, although it was found that, even with standard doses of chemotherapy, cognitive impairment may persist in a group of patients (Wefel, Saleeba, Buzdar & Meyers, 2010).

Samples. Samples in most of the studies are small. Furthermore, longitudinal studies are subject to a loss of participants between assessments (e.g., Rodin et al., 2006), due to relapse, worsening of their cancer, other health problems, death, withdrawal of informed consent and absenteeism. It is necessary to conduct multicenter studies, and carefully select the time of measurement. It is recommended that neuropsychological assessments coincide with scheduled appointments, and that the baseline is recorded before applying the first cycle of chemotherapy, in order to have a reasonable time after diagnosis and surgery and to minimize the

effect of postoperative recovery in neuropsychological testing (Vardy, Wefel et al., 2008)

Likewise, most of the studies focus on breast cancer. Research will need to be extended to other types of cancers. For example, cognitive deficits have been recorded associated to chemotherapy in testicular cancer (Shagen et al., 2008), & colon cancer (Lopez-Santiago, 2011).

Control group. It is advisable to have a control group with a similar disease without chemotherapy or lighter chemotherapy, and a control group of healthy people. Any control group should be matched to the experimental group in extraneous or confounding variables: age, education, intelligence or other (Matsuda et al., 2005). Even matching control group participants with similar characteristics (e.g., breast cancer women in stage I who do not require chemotherapy), may introduce extraneous variables into the study, such as aspects of personality, history of prior learning, emotional state and status of health. One of the best options is to compare groups of twins (twin with oncological disease and disease-free twin), intended to ensure the genetic similarity (e.g., Heflin et al., 2005).

Impairment criteria and assessment tools. - One proposal is to use a statistical criterion, or how many standard deviations an observation is away from the mean for a normal population. Scores must be corrected for age, education, ethnicity, or any other factors that could contaminate the relationship between variables (Vardy, Wefel et al., 2008). A score below a standard deviation from mean is indicative of subtle or mild deficit, if the score is two or more standard deviations away from the mean, it indicates a more serious impairment, moderate to severe. Additionally, comparisons can be carried out with the scores of the normative data of the tests, because if these are from representative samples, they represent a good benchmark for the general population, which can be reviewed and updated.

Most studies require impairment in more than one measure to classify a subject's performance as abnormal. The studies have used different criteria, and lack of consistency in the definition of cognitive impairment makes comparisons between different studies very difficult (Vardy & Tannock, 2007).

The assessment of cognitive impairment is cur-

rently being conducted with a wide variety of instruments, ranging from extended batteries, such as the computerized CANTAB, to screening instruments such as the Mini Mental State Examination, which is not sensitive to slight changes. Other instruments which have been used in such research, such as the High Sensitivity Cognitive Screen (HSCS) are not recommended for repeated measures at short intervals because of their high susceptibility to the effects of practice (Vardy et al., 2006). The same neuropsychological test can also, on occasions, lead to different interpretations as to what cognitive functions are altered (e.g., performance on the Trail Making Test operation can be interpreted as attention or psychomotor speed). In addition, some application forms are controversial, such as those using assessments by telephone or informants (used in the study of Heflin et al., 2005), which are undesirable for the study of cognitive impairment (Wefel & Meyers, 2005). Vardy et al., (2007) advocate using short batteries and sensitive to mild impairment. These authors propose the assessment of premorbid intellectual ability, working memory, learning and memory, psychomotor efficiency and retrieval skills.

Mismatch between objective performance and patient perception.- Another controversial aspect is the poor relationship that is found in many works between neuropsychological performance on objective tests and subjective perception of cognitive functioning (e.g., Cimprich, So, Ronis and Trask, 2005; Mehnert et al., 2007). There is no correlation between performance scores on objective cognitive performance and anxiety/depressive symptoms (Vardy, 2008), fatigue, quality of life and menopausal symptoms (Chen et al., 2003). Cognitive performance tests may not capture the daily life problems perceived by cancer patients (Downi, Sea Fan, Houédé-Chen, Yi and Tannock, 2006). In addition, self-report tests of cognitive functions are not good predictors of damage reflected by neuropsychological tests.

The main recommendations in order to overcome the methodological problems are as follows

- Assessing the cognitive damage induced by dif-

- ferent chemotherapy protocols in different cancers, and in people treated with hormone therapy.
- Conducting longitudinal studies to assess cognitive impairment before and after chemotherapy, and comparing cancer patients with and without chemotherapy, and with healthy controls.
- Exploring the discrepancy between the results of the test objectives and subjective cognitive functioning.
- Conducting research about underlying mechanisms through research with human and animal samples.
- Implementation of studies of structural and functional images.
- It is also very important to implement neuropsychological rehabilitation treatment to treat patients showing cognitive impairments due to chemotherapy and to determine its effectiveness.

Recommendations for neuropsychological assessment

It is necessary to select specific cognitive domains, in order to avoid lengthy assessment batteries, which can cause tiredness and lack of motivation to participate in repeated assessments, and are not appropriate for cancer patients. The most representative and most recommended tests for the three cognitive domains are: verbal memory: word memory and learning in series of words (Barcelona Test. Peña-Casanova, 1990); executive function: Stroop color-word test (Golden, 1975; adaptation TEA, 2005) & Trail Making Test B (Partington, 1949, as cited in Poon, 2004), & psychomotor ability: Symbol-Digit (Test Barcelona. Peña-Casanova, 1990), and Trail Making Test A (Partington, 1949, as cited in Poon, 2004).

The assessment protocol should include sociodemographic variables (age, educational level), quality of life (EORTC QLQ-C30 EORTC, 1993; Spanish version, Arrarás Illarramendi and Valerdi, 1995), fatigue (Brief Fatigue Inventory. University of Texas MD. Anderson Cancer Center, Mendoza, 1999), anxiety and depression (HADS, Zigmond & Snaith, 1983, Spanish version, adapted from Caro & Ibañez, 1992).

The research design should be longitudinal. The most appropriate times of measurement are: a) Baseline (T1) assessment of cognitive domains and variables of interest before chemotherapy. b) Measurement after treatment (T2), c) Follow-up evaluation 6 months (T3), one year (T4) and two years (T5). The longitudinal studies must differentiate between true change in performance, practice effect, and chance variation. Extreme test scores in individuals at baseline tend to regress to the mean of the sample on subsequent assessments. Tests with poor reliability are more likely to have greater regression to the mean due to increased measurement error.

With regard to the data analysis used, the use is recommended of the statistical criterion of impairment (mild impairment: one standard deviation from the mean of the control group or the normative data; moderate to severe impairment: below minus two standard deviations). Effect sizes (Cohen's *d*) and reliable change index need to be reported, and analysis of variance performed with repeated measures and regression analysis. The analysis of individual scores provides additional information which is very relevant.

It is necessary to research the potential impact of treatments on cognitive abilities, because there may be thousands of cancer patients suffering from cognitive impairment, without being informed and failing to receive proper rehabilitative intervention.

Referencias

- Agra, Y. V., Badía X. L. y Gil, A. M. (1998). Instrumentos para la medición de la calidad de vida en los pacientes con cáncer. *Medicina Clínica*, *110*, 703-708.
- Ahles, T. A. y Saykin A. J. (2007). Candidate mechanisms for chemotherapy-induced cognitive changes. *Nature Reviews Cancer*, *7*, 192-201.
- Ahles, T. A., Saykin, A. J., Furstenberg, C. T., Cole, B., Mott, L. A., Skalla, K., ... Silberford, P. M. (2002). Neuropsychologic impact of standard-dose systemic chemotherapy in long-term survivors of breast cancer and lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*, *20*, 485-493.
- Ahles, T. A., Saykin, A. J., McDonald, B. C., Furstenberg, C. T., Cole, B. F. y Hanscom, B.S. (2008). Cognitive function in breast cancer patients prior to adjuvant treatment. *Breast Cancer Research and Treatment*, *110*, 143-152.
- Ahles, T. A., Saykin A. J., McDonald, B. C., Li, Y., Furstenberg, C. T., Hanscom, B. S. ... Kaufman, P. A. (2010). Longitudinal assessment of cognitive changes associated with adjuvant treatment for breast cancer: Impact of age and cognitive reserve. *Journal of Clinical Oncology*, *28*, 4434-4440.
- Anderson-Hanley, C., Sherman, M. L., Riggs, R., Agocha, V. B. y Compas, B.E. (2003). Neuropsychological effects of treatments for adults with cancer: A meta-analysis and review of the literature. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *9*, 967-982.
- Arrarás J. I., Illarramendi J. J. y Valerdi J. J. (1995). El cuestionario de Calidad de Vida de la EORTC, QLQ-C30. Estudio estadístico de validación con una muestra española. *Revista de Psicología de la Salud*, *7*, 13-30.
- Bender, C. M., Sereika, S.M., Berga, S. L., Vogel, V. G., Brufsky, A. M., Paraska K. K., ... Berga, S. L. (2006). Cognitive impairment associated with adjuvant therapy in breast cancer. *Psycho-Oncology*, *15*, 422-430.
- Brezden, C. B., Phillips, K. A., Abdoell, M., Bunston, T. y Tannock, I. F. (2000). Cognitive function in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology*, *18*, 2695-2701.
- Brown, M. S., Stemmer, S. M., Simon, J. H., Stears, J. C., Jones, R. B., Cagnoni, P. J., ... Sheeder, J. L. (1998). White matter disease induced by high-dose chemotherapy: Longitudinal study with MR imaging and proton spectroscopy. *American Journal of Neuroradiology*, *19*, 217-221.
- Boykoff, N., Moieni, M. y Karen, S. S. (2009). Confronting chemobrain: An in-depth look at survivors' reports of impact on work, social networks, and health care response. *Journal Cancer Survivors*, *3*, 223-232.
- Caro, I. y Ibáñez, E. (1992). Escala hospitalaria de ansiedad y depresión. Su utilidad práctica en Psicología de la salud. *Boletín de Psicología*, *36*, 43-69.

- Cimprich, B., So, H., Ronis, D.L. y Trask, C. (2005). Pre-treatment factors related to cognitive functioning in women newly diagnosed with breast cancer. *Psycho-Oncology*, *14*, 70-78.
- Cohen, J. (1977). *Statistical power analysis for behavioural sciences (revised ed.)*. New York: Academic Press.
- Comeche, M. I. M., Díaz, M. I. G. y Vallejo, M. A. P. (1995). *Cuestionarios, inventarios y escalas: ansiedad, depresión y habilidades sociales* (pp. 82-86). Madrid: Fundación Universidad-Empresa.
- Correa, D. D. y Ahles, T. A. (2007). Late neuropsychologic effects of chemotherapy. *Clinical Advances in Hematology & Oncology*, *5*, 987-988.
- van Dam, F. S.A. M., Schagen, S. B., Muller, M. J., Booger, W., Wall, E., Droogleeveer, M. E. F., ... Rodenhuis, S. (1998). Impairment of cognitive function in women receiving adjuvant treatment for high-risk breast cancer: High-dose versus Standard-dose chemotherapy. *Journal of the National Cancer Institute*, *90*, 210-218.
- Downie, F. P., Mar Fan, H. G., Houédé-Tchen, N., Yi, Q. y Tannock, I.F. (2006). Cognitive function, fatigue, and menopausal symptoms in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy: Evaluation with patient interview after formal assessment. *Psycho-Oncology*, *15*, 921-930.
- Eberhardt, B., Dilger, S., Musial, F., Wedding, U., Weiss, T. y Miltner, N. H. R. (2006a). Short-term monitoring of cognitive functions before and during the first course of treatment. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, *132*, 234-240.
- Eberhardt, B., Dilger, S., Musial, F., Wedding, U., Weiss, T. y Miltner, W. H. R. (2006b). Medium-term effects of chemotherapy in older cancer patients. *Support Care in Cancer*, *14*, 216-222.
- Falletti, M. G., Sanfilippo, A., Maruff, P., Weih, L. y Phillips, K. A. (2005). The nature and severity of cognitive impairment associated with adjuvant chemotherapy in woman with breast cancer: A meta-analysis of the current literature. *Brain and Cognition*, *59*, 60-70.
- Fan, H. G., Houédé-Tchen, N., Yi, Q-L, Chemerynsky, I., Downie, F. P., Sabate, K., ... 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.
- Fardell, J. E., Vardy, J., Logge, W. y Johnston, I. (2010). Single high dose treatment with methotrexate causes long-lasting cognitive dysfunction in laboratory rodents. *Pharmacology, Biochemistry and Behaviour*, *97*, 333-339.
- Feliú, J., López-Santiago, S., Martínez-Marín, V., Custodio, A. B. y Cruzado, J. A. (2011). Bases biológicas del deterioro de la función cognitiva inducido por los tratamientos antineoplásicos. *Psicooncología*, *8*, 201-213.
- Ferguson y Martison (2011). An overview of cognitive-behavioral management of memory dysfunction associated with chemotherapy. *Psicooncología*, *8*, 385-404.
- Ferguson, R. J., McDonald, B. C., Saykin, A. J. y Ahles, T. A. (2007). Brain structure and function differences in monozygotic twins: possible effects of breast cancer chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology*, *25*, 3866-3870.
- Golden, C. J. TEA ediciones (2005). *Stroop, Test de Colores y Palabras*. Madrid: TEA Ediciones.
- Gómez, F. (2011). Déficit neuropsicológicos asociados a alteraciones cerebrales secundarias a tratamientos oncológicos. *Psicooncología*, *8*, 215-229.
- Heflin, L. H., Meyerowitz, B. E., Hall, P., Lichtenstein, P., Pedersen, N. L. y Gatz, M. (2005). Cancer as a risk factor for long-term cognitive deficits and dementia. *Journal of the National Cancer Institute*, *97*, 854-856.
- Hermelink, K., Untch, M., Lux, M. P., Kreienberg, R., Beck, T., Bauerfeind, I., ... Münzel, K. (2007). Cognitive function during neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: results of a prospective, multicenter, longitudinal study. *Cancer*, *109*, 1905-1913.
- Hurria, A., Gupta, S., Zauderer, M., Zuckerman, E. L., Cohen, H. J., Muss, H., ... Kornblith, A. B. (2005). Developing a cancer-specific geriatric assessment: A feasibility study. *Cancer*, *104*, 1998-2005.
- Hurria, A., Goldfarb, S., Rosen, C., Holland, J., Zuckerman, E., Lachs, M. S., ... Hudis, C. (2006).

- Effect of adjuvant breast cancer chemotherapy on cognitive function from the older patient's perspective. *Breast Cancer Research and Treatment*, 98, 343-348.
- Iconomou, G., Mega, V., Koutras, A., Iconomou, A. V. y Kalofonos, H. P. (2004). Prospective assessment of emotional distress, cognitive function, and quality of life in patients with cancer treated with chemotherapy. *Cancer*, 101, 404-411.
- Jansen, C. E., Dodd, M., Miaskowski, C. A., Dowling, G. A. y Kramer, J. (2008). Preliminary results of a longitudinal study of changes in cognitive function in breast cancer patients undergoing chemotherapy with doxorubicin and cyclophosphamide. *Psycho-Oncology*, 17, 1189-1195.
- Jansen, C. E., Miaskowski, C., Dodd, M., Dowling, G. y Kramer, J. A. (2005). A meta-analysis of studies of the effects of cancer chemotherapy on various domains of cognitive function. *Cancer*, 104, 2222-2233.
- Jenkins, V., Shilling, V., Deustsch, 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.
- Kohli, S., Griggs, J. J., Roscoe, J. A., Jean-Pierre, P., Bole, C., Mustian, K. M., ... Morrow, G. R. (2007). Self-reported cognitive impairment in patients with cancer. *Journal of Oncology Practice*, 3, 54-59.
- Kreukels, B. P. C., Schagen, S. B., Ridderinkhof, K. R., Boogerd, W., Hamburger, H. L., Muller, M. J., ... van Dam, F. S. (2006). Effects of high-dose and conventional-dose adjuvant chemotherapy on long-term cognitive sequelae in patients with breast cancer: An electrophysiologic study. *Clinical Breast Cancer*, 7, 67-68.
- Kreukels, B. P. C., Hamburger, H. L., Ruiter, M. B., van Dam, F. S.A. M., Ridderinkhof, K. R., Boogerd, W., ... Schagen, S. B. (2008). ERP amplitude and latency in breast cancer survivors treated with adjuvant chemotherapy. *Clinical Neurophysiology*, 119, 533-341.
- Lai, J. S., Butt, Z., Wagner, L., Sweet, J., Beaumont, J. Vardy, J., ... Cella, D. (2009). Evaluating the dimensionality of perceived cognitive function. *Journal of Pain and Symptom Management*, 37, 982-995.
- López-Santiago, S. (2011). Estudio prospectivo del funcionamiento cognitivo en pacientes de cáncer de colon tratados con quimioterapia adyuvante. Tesis Doctoral para la obtención del título de Doctor en Psicología, Facultad de Psicología, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España.
- López-Santiago, S., Cruzado, J. A. y Feliú, J. (2009). Deterioro cognitivo, estado emocional y calidad de vida en pacientes de cáncer de colon previamente a recibir tratamiento de quimioterapia. *Psicooncología*, 6, 121-137.
- López-Santiago, S., Cruzado, J. A. y Feliú, J. (2011). *Cremobrain*. Revisión de estudios que evalúan el deterioro cognitivo de supervivientes de cáncer tratados con quimioterapia. *Psicooncología*, 8, 265-280.
- López-Santiago, S., Cruzado, J. A., Custodio, A. B. y Feliú, J. (2011). Variables asociadas al deterioro cognitivo en pacientes de cáncer de colon. *Psicooncología*, 8, 301-314.
- Matsuda, T., Takayama, R., Tashiro, M., Nakamura, Y., Ohashi, Y. y Shimozuma, K. (2005). Mild cognitive impairment after adjuvant chemotherapy in breast cancer patients – evaluation of appropriate research design and methodology to measure symptoms. *Breast Cancer*, 12, 279-287.
- McAllister, T. W., Ahles, T. A., Saykin, A. J., Ferguson, R. J., McDonald, B. C., Lewis, L. D., ... Rhodes, C. H. (2004). Cognitive effects of cytotoxic cancer chemotherapy: Predisposing risk factors and potential treatments. *Current Psychiatry Reports*, 6, 364-371.
- Mehlsen, M., Pedersen A. D., Jensen, A. B. y Zachariae, R. (2009). No indications of cognitive side-effects in a prospective study of breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy. *Psycho-Oncology*, 18, 248-257.
- 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 vs. high-dose chemotherapy. *Patient Education and Counseling*, 66, 108-118.
- Mendoza, T. R., Wang, X. S., Cleeland, C. S., Morrissey, M., Johnson, B. A., Wendt, J. K., ... Huber, S. L. (1999). The rapid assessment of fatigue severity in cancer patients: Use of the Brief Fatigue Inventory. *Cancer*, 85, 1186-1196.
- Meyers, C. A., Byrne, K. S. y Komaki, R. (1995). Cognitive deficits in patients with small cell lung cancer before and after chemotherapy. *Lung Cancer*, 12, 231-235.
- Ordóñez, A., Feijoo, M. y González, M. (2006). Evaluación de la astenia. En M. González-Barón, M. A. Lacasta, A. Ordóñez (editores), *Valoración clínica en el paciente con cáncer* (pp. 79-87). Madrid: Médica Panamericana
- Peña-Casanova J. (1990). *Manual Test Barcelona Revisado Programa integrado de exposición neuropsicológica*. Barcelona: Masson.
- Peña-Casanova, J. (1991). *Normalidad, semiología y patología neuropsicológicas: programa integrado de exploración neuropsicológica "Test Barcelona"*. Barcelona: Masson.
- Peña-Casanova, J., Gramunt, N. F. y Gich, J. F. (2004). *Test neuropsicológicos. Fundamentos para una neuropsicología clínica basada en evidencias*. Barcelona: Masson.
- Phillips, K-A y Bernhard, J. (2003). Adjuvant breast cancer treatment and cognitive function: Current knowledge and research directions. *Journal of the National Cancer Institute*, 95 (3), 190-197.
- Poon, M (2004). *Trail Making Test* [en línea]. Extraído el 7 de Julio, 2008. Disponible en http://www.angelfire.com/retro/michaelpoon168/trail_making_test.htm
- Poppelreuter, M., Weis, J., Külz, A. K., Tucha, O., Lange, K. W. y Bartsch, H. H. (2004). Cognitive dysfunction and subjective complaints of cancer patients. *European Journal of Cancer*, 40, 43-49.
- Reitan, R. M. (1958). Validity of the Trail Making Test as an indicator of organic brain damage. *Perceptual and Motor Skills*, 8, 271-276.
- Rodin, M. B., Wallace, J. A., Lacy, M., Kuball, K., Pykkonen, B. y Freming, G. (2006). Does adjuvant chemotherapy (CT) exacerbate cognitive impairment in elderly breast cancer (BC) patients? Results of a prospective, longitudinal study [Abstract]. *Journal of Clinical Oncology*, 24, (20 Supplement): 10530.
- Rubio, B., Sirgo, A., Forcadell, E., Mele, M. y Guma, J. (2009). Deterioro cognitivo inducido por los tratamientos oncológicos sistémicos en el cáncer de mama no metastático: revisión de estudios. *Psicooncología*, 6, 83-120.
- Rugo, H. S. y Ahles, T. (2003). The impact of adjuvant therapy for breast cancer on cognitive function: current evidence and directions for research [Abstract]. *Seminars in Oncology*, 30, 749-762.
- Ryan, E. L., Miskovitz, G., Sutton, D. y Ahles, T. (2011). A tailored occupational therapy approach to cognitive rehabilitation of chemotherapy-related cognitive side effects in breast cancer survivors: Two case studies of premenopausally affected women. *Psicooncología*, 8, 315-342.
- Rzeski, W., Pruskil, S., Macke, A., Felderhoff-Mueser, U., Reiher, A. K., Hoerster, F., ... Ikonomidou, C. (2004). Anticancer agents are potent neurotoxins in vitro and in vivo. *Annals of Neurology*, 56, 351-360.
- Sanz, A., Olivares, M. E. y Barcia, J. A. (2011). Aspectos Neuropsicológicos en pacientes diagnosticados de tumores cerebrales. *Clínica y Salud*, 22, 139-155.
- Schagen, S. B., Boogerd, W., Muller, M. J., Huinink, W. T., Moonen, L., Meinhardt, W., ... van Dam, F. S. (2008). Cognitive complaints and cognitive impairment following BEP chemotherapy in patients with testicular cancer. *Acta Oncológica*, 47, 63-70.
- Schagen, S. B. y van Dam, F. S. A. M. (2006). Does cognitive impairment after chemotherapy for breast cancer improve over time or does practice make perfect? *Journal of Clinical Oncology*, 24, 5170-5171.
- Schagen, S. B., van Dam, F. S. A. M., Muller, M. J., Boogerd, W., Lindeboom, J. y Bruning, P. F. (1999). Cognitive deficits after postoperative adjuvant chemotherapy for breast carcinoma. *Cancer*, 85, 640-650.
- 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.
- Schagen, S. B., Muller, M. J., Boogerd, W., Rosenbrand, R. M., van Rhijn, D., Rodenhuis, S., ... van Dam, F. S. (2002). Late effects of adjuvant chemotherapy on cognitive function: a follow-up study in breast cancer patients. *Annals of Oncology*, 13, 1387-1397.
- 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., Jenkins, V. y Trapala, I.S. (2006). The (mis)classification of chemo-fog-methodological inconsistencies in the investigation of cognitive impairment after chemotherapy. *Breast Cancer Research and Treatment*, 95, 125-129.
- Stewart, A., Bielajew, C., Collins, B., Parkinson, M. y Tomiak, E. (2006). A meta-analysis of the neuropsychological effects of adjuvant chemotherapy treatment in women treated for breast cancer. *The Clinical Neuropsychologist*, 20, 76-89.
- Stewart, A., Collins, B., Mackenzie, J., Tomiak, E., Verma, S. y Bielajew, C. (2008). The cognitive effects of adjuvant chemotherapy in early stage breast cancer: a prospective study. *Psycho-Oncology*, 17, 122-130.
- Scott, N. W., Fayers, P. M., Aaronson, N. K., Bottomley, A., de Graeff, A., Groenvold, M., ... Sprangers, M. A. G. (2008). *EORTC QLQ-C30 Reference Values*. Extraído el 1 Enero de 2009 del sitio Web: http://groups.eortc.be/qol/downloads/reference_values_manual2008.pdf
- Tannock, I. F., Ahles, T. A., Ganz, P. A. y van Dam, F. S. (2004). Cognitive impairment associated with chemotherapy for cancer: Report of a Workshop. *Journal of Clinical Oncology*, 22, 2233-2239.
- Tchen, N., Juffs, H. G., Downie, F. P., Yi, Q.-L., Hu, H. y Chemerynsky, I. (2003): Cognitive function, fatigue, and menopausal symptoms in women receiving adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 21, 4175-4183.
- Tombaugh, T. N. (2004). Trail Making Test A and B: Normative data stratified by age and education. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 19, 203-214.
- Vardy, J. (2008). Neurocognitive effects of chemotherapy in adults. *Australian Prescriber*, 31, 22-24.
- Vardy, J. (2009). Cognitive function in survivors of cancer. *American Society of Clinical Oncology Educational*, 1, 570-574.
- Vardy, J. y Dhillon, H. (2010). The fog hasn't lifted on "chemobrain" yet: ongoing uncertainty regarding the effects of chemotherapy and breast cancer on cognition. *Breast Cancer Research and Treatment*, 123, 35-37.
- Vardy, J., Rourke, S. y Tannock, I. F. (2007). Evaluation of cognitive function associated with chemotherapy: A review of published studies and recommendations for future research. *Journal of Clinical Oncology*, 25, 2455-2463.
- Vardy, J. y Tannock, I. F. (2007). Cognitive function after chemotherapy in adults with solid tumours. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 63, 183-202.
- Vardy, J., Wefel, J. S., Ahles, T., Tannock, I. F. y Schagen, S.B. (2008). Cancer and cancer-therapy related cognitive dysfunction: An international perspective from the Venice cognitive workshop. *Annals of Oncology*, 19, 623-629.
- Vardy, J., Wong, K., Yi, Q., Park, A., Maruff, P., Wagner, L., ... Tannock, I. F. (2006). Assessing cognitive function in cancer patients. *Support Care Cancer*, 14, 1111-1118.
- Vardy, J. L., Xu, W., Booth, C. M., Park, A., Dodd, A., Rourke, S., ... Tannock, I. F. (2008). Relation between perceived cognitive function and neuropsychological performance in survivors of breast and colorectal cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 26 (Supplement 15): 6016.
- Wagner, L. I., Sweet, J. J., Butt, Z., Beaumont, J., Havlin, K. A., Sabatino, T., ... Cella, D. (2006). Trajectory of cognitive impairment during breast cancer treatment: a prospective analysis. *Journal of Clinical Oncology*, 24 (Supplement 20), 8500.
- Wefel, J. S., Lenzi, R., Theriault, R. L., Davis, R. N. y Meyers, C.A. (2004). The cognitive sequelae of standard-dose adjuvant chemotherapy in women with breast carcinoma. *Cancer*, 100, 2292-2299.

- Wefel, J. S. y Meyers, C. A. (2005). Cancer as a risk factor for dementia: A house built on shifting sand. *Journal of the National Cancer Institute*, 97, 788-789.
- 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, 3348-3356.
- Wefel, J. S., Vidrine, D. J., Veramonti, T. L., Meyers, C. A., Marani, S. K., Hoekstra, H. J., ... Gritz, E. R. (2011). Cognitive impairment in men with testicular cancer prior to adjuvant therapy. *Cancer*, 117, 190-196.
- Weis, J., Poppelreuter, M., y Helge, H. (2011). Rehabilitation of therapy-related cognitive deficits in patients with breast cancer. *Psicooncologia*, 8, 371-384.
- Zigmond, A. S. y Snaith, R. P. (1983). The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 67, 361-370.

Artículo recibido: 09/02/2012

Revisión recibida: 13/02/2012

Aceptado: 14/02/2012