

Chemobrain: ¿podemos hablar de un daño cerebral adquirido por quimioterapia?

Chemobrain: Can we consider an acquired brain injury from chemotherapy?

Chiclana G¹, Ferre Navarrete F¹, Lopez-Tarruella S², Jerez Y², Márquez-Rodas I², Lizárraga Bonelli S³, Massarrah T², Martín Jiménez M²

¹ Departamento de Psiquiatría. ² Departamento de Oncología médica. ³ Departamento de Gine-oncología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid, España.

Esta investigación ha sido financiada por FUNDACIÓN MAPFRE

Resumen

Objetivo: Conocer el deterioro cognitivo producido por la quimioterapia en una muestra de pacientes con cáncer de mama frente a los controles y frente a sí mismas, antes y después del tratamiento.

Pacientes y método: Estudio de corte longitudinal prospectivo. Se administró la *Mini International Neuropsychiatric Interview*, se evaluó depresión, ansiedad, función sexual, calidad de vida y sueño. Se midió memoria, atención, velocidad de procesamiento, memoria de trabajo, función ejecutiva y fluidez. Tanto la muestra inicial como la final fue de 19 pacientes y 19 controles.

Resultados: Las pacientes presentaron diferencias en depresión, ansiedad, calidad de vida, función sexual y calidad de sueño frente al grupo control en el momento basal y a los seis meses. Se encontraron diferencias neurocognitivas entre pacientes y controles antes del tratamiento en memoria y en función ejecutiva y después del tratamiento en memoria, función ejecutiva e índice de función prefrontal.

Conclusiones: Encontramos diferencias entre pacientes y controles antes de comenzar el tratamiento, síntomas de ansiedad, depresión, calidad de vida y sueño, en función sexual y en las variables neurocognitivas de memoria y función ejecutiva. Tras la quimioterapia, se observó declive en las pacientes respecto a los controles en: ansiedad, depresión, calidad de vida, calidad de sueño y función sexual y los dominios cognitivo de atención, memoria, función ejecutiva e índice de función prefrontal.

Palabras clave:

Cáncer de mama, chemobrain, deterioro cognitivo, quimioterapia

Abstract

Objective: To meet the cognitive impairment caused by chemotherapy in a sample of patients with breast cancer versus controls and themselves, before and after treatment.

Patients and methods: Prospective longitudinal study. The Mini International Neuropsychiatric Interview was administered and other emotional symptoms like depression, anxiety, sexual function, quality of life and sleep was assessed. Memory, attention, processing speed, working memory, executive function and flow were measured. Both the initial and the final sample were 19 patients and 19 controls.

Results: Patients differ in depression, anxiety, quality of life, sexual function, and quality of sleep versus controls at baseline and 6-month. Neurocognitive differences between patients and control group were found in memory before treatment and executive function. After treatment the differences were in memory, executive function and index of prefrontal function.

Conclusion: There are significant differences between patients and control group before starting treatment, symptoms of anxiety, depression, quality of life and sleep, sexual function and neurocognitive variables in memory and executive function. After chemotherapy, decline was seen in patients respect control group in: anxiety, depression, and quality of life, quality of sleep and sexual function and cognitive domains of attention, memory, executive function and index of prefrontal function.

Key words:

Breast cancer, chemobrain, cognitive impairment, chemotherapy.

Correspondencia

G Chiclana

Servicio Psiquiatría B. Investigación. Ibiza 43, 28009. Madrid, España.

e-mail: gchiclana@iisgm.com

Introducción

En los últimos años se han producido grandes avances en el tratamiento del cáncer, mejorando la supervivencia a largo plazo de los pacientes oncológicos [1] y aumentando el interés por las secuelas que pueden quedar tras el tratamiento [2]. Mientras algunos efectos secundarios adversos han sido bien definidos e investigados, otros como el deterioro cognitivo asociado principalmente a la quimioterapia se conocen menos [3]. Aunque se sabe poco sobre los efectos precisos del tratamiento oncológico sobre las funciones cognitivas, los estudios indican que se trata de una complicación relativamente común aunque infradiagnosticada [4]. Algunos pacientes oncológicos acuden a consulta durante el tratamiento de la enfermedad, manifestando quejas de concentración y memoria [5]. A estos problemas cognitivos se les denomina *chemobrain*, concepto que refleja cómo los pacientes atribuyen estas dificultades a su tratamiento oncológico [6].

Cada vez más existe una mayor conciencia en la comunidad científica de los efectos secundarios de los tratamientos sobre el cerebro y sobre las funciones cognitivas, pero todavía se desconoce el tratamiento efectivo para las disfunciones neurocognitivas [7]. Por otro lado, también se han estudiado los diferentes factores que afectan a la aparición de estas quejas cognitivas y que hacen que este fenómeno sea variable de unos pacientes a otros, manifestándose de manera única en cada uno de ellos [6]. Los datos obtenidos sobre *chemobrain* proceden principalmente de pacientes diagnosticadas con cáncer de mama. Ha sido el tipo de cáncer donde más se está estudiando, ya que son estos pacientes los que presentan más quejas en consulta. Para otros tipos de cáncer, los datos disponibles son todavía muy escasos [8-10]. En las encuestas realizadas en mujeres tratadas con quimioterapia y que han sobrevivido al cáncer de mama, hasta el 70% reconoce un deterioro cognitivo [8]. Sin embargo, cuando se han evaluado, no se ha conseguido demostrar claramente un deterioro [5][11]. Además, se ha observado relación entre la percepción subjetiva del deterioro cognitivo y la presencia de ansiedad, depresión y peor calidad de vida [11]. Las alteraciones inducidas por la quimioterapia suelen ser sutiles y los dominios más alterados que se han reportado en investigación son: memoria, atención, funciones ejecutivas y función psicomotora [12][13]. Aunque no son alteraciones graves, estos déficits afectan a la calidad de vida del paciente y al rendimiento en su vida diaria. También se han visto afectados negativamente aspectos importantes de la persona, como la función sexual (disminuyendo la frecuencia y el deseo) y la calidad de sueño [14].

Nuestro estudio pretende comprobar la hipótesis de que ciertas pacientes con cáncer de mama presentan alteracio-

nes neurocognitivas tras haber recibido quimioterapia, independientemente de las alteraciones psiquiátricas más habituales como depresión, ansiedad y estrés postraumático. Se evaluó el rendimiento cognitivo de las pacientes diagnosticadas de cáncer de mama antes de iniciar el tratamiento de quimioterapia y seis meses tras recibir el tratamiento. En el momento basal se compararon con un grupo control, pareado por edad y nivel educativo, para determinar si existe afectación en los dominios cognitivos evaluados y, en caso afirmativo, determinar la intensidad del deterioro en función de la quimioterapia administrada.

Pacientes y métodos

La muestra del estudio pertenece al proyecto de investigación «Evaluación daño cerebral (chemobrain) asociado al tratamiento del cáncer de mama» que se lleva a cabo en el Hospital General Universitario Gregorio Marañón financiado por FUNDACIÓN MAPFRE en el año 2013. El reclutamiento de la muestra de pacientes se hizo a partir de las pacientes que acudían al Hospital General Universitario Gregorio Marañón por primera vez por un diagnóstico de cáncer de mama. Esta muestra pertenece a la población del área 1 de la Comunidad de Madrid. Las pacientes se reclutaron en el servicio de oncología por médicos con dicha especialidad, donde eran remitidos al personal de investigación que verificaba que se cumpliesen los criterios de inclusión. Todas las medidas recogidas fueron realizadas por médicos y neuropsicólogos con una experiencia en pacientes con cáncer de mama.

Los criterios de inclusión eran: paciente con diagnóstico de cáncer de mama confirmado histológicamente grado I o grado II operable, que no fuese a recibir tratamiento con quimioterapia previo a la intervención, con edades entre 18 y 65 años, hablar castellano fluido. Los criterios de exclusión fueron: haber recibido previamente tratamiento oncológico, retraso mental, embarazo, diagnóstico de psicosis o trastorno límite de la personalidad, consumo de sustancias, padecer una enfermedad neurológica o daño cerebral adquirido o haber recibido algunos de los siguientes psicofármacos: neurolépticos, sales de litio o antiepilépticos.

Las pacientes controles se reclutaron pareando 1 a 1 cada caso por edad y nivel educativo. La incidencia de casos nuevos de cáncer en el año 2013 el hospital fue de 2.396 casos. De estos, 367 mujeres fueron diagnosticados con cáncer de mama, 271 de las cuales tenían entre 18 y 65 años. Otras 68 fueron tratadas con quimioterapia y 20 fueron casos nuevos que cumplían los criterios de inclusión. De las 20 pacientes, 19 aceptaron participar firmando el consentimiento informado. Una paciente rechazó el estudio por vivir lejos de

Madrid. Se reclutaron 19 controles pareados por edad y nivel educativo que no cumplían los criterios de exclusión. En cada una de las visitas se realizaba una evaluación psiquiátrica mediante la entrevista *Mini International Neuropsychiatric Interview* (MINI) [15], para evaluar síntomas como depresión, ansiedad, calidad de sueño, función sexual (frecuencia y deseo) y nivel de calidad de vida. Tras esta entrevista realizamos una evaluación neuropsicológica para evaluar los siguientes dominios: atención, velocidad de proceso, memoria, memoria de trabajo y función ejecutiva.

El estudio fue aprobado por el comité ético del hospital donde se ha desarrollado la investigación. Todos los participantes del estudio firmaron previamente un consentimiento informado. Al tratarse de un estudio naturalista, no había directrices para el tratamiento administrado.

Todas las participantes, tanto controles como pacientes, fueron mujeres de raza caucásica. La media de edad fue de 46 años en ambos grupos. No se observan diferencias significativas en ninguna de las variables sociodemográficas (estado civil, tipo de convivencia, nivel educacional, nivel socioeconómico y número de años estudiados) excepto en «situación profesional actual» ($X^2=14,09$; $p \leq 0,001$); el 57,9% de los controles eran trabajadoras activas, mientras que el 47,4% de las pacientes se encontraban en baja transitoria. Respecto a los antecedentes personales, las pacientes los presentaron con más frecuencia que los controles: el 21% de los controles había presentado sintomatología de ansiedad o depresión frente al 42% de los pacientes. El 7,5% y el 31% de los controles y pacientes respectivamente, síntomas de ansiedad, y el 2,5% y el 10,5% de controles y pacientes respectivamente síntomas de depresión. En los antecedentes oncológicos familiares se encontraron diferencias significativas en los antecedentes familiares de primer, segundo y tercer rango ($X^2=15,48$; $p < 0,05$, para primer rango $X^2=15,48$; $p < 0,001$ para segundo rango y $X^2=7,21$; $p < 0,001$ para el tercer rango), con mayor frecuencia en las pacientes. Respecto a los datos clínicos, el 47,7% de los pacientes y el 100% de los controles no tuvieron ningún diagnóstico psiquiátrico según la entrevista MINI.

Para obtener los datos del estudio se diseñó una batería de escalas y test. Esta batería se administraba antes del inicio del tratamiento con quimioterapia y a los seis meses de este (cuando finalizaban el tratamiento). Constaba de tres partes que se realizaban en una única entrevista, administrada por un neuropsicólogo entrenado, que además recogía los datos sociodemográficos y clínicos de pacientes y controles. La primera parte era una entrevista psiquiátrica con el fin de comprobar que el sujeto cumplía los criterios de inclusión. Una vez superada esta primera entrevista se

administraba la batería neurocognitiva. Tras la batería, el sujeto completaba las escalas autoaplicadas de síntomas de ansiedad, depresión, calidad de sueño, calidad de vida y función sexual. La elección de las escalas que medían alteración emocional (depresión, ansiedad), función sexual, calidad de sueño y calidad de vida está basada en la literatura científica que trata de explicar la existencia de *chemobrain* en esta población debido al tratamiento con quimioterapia, donde también está presente una alteración emocional, del sueño, sexual y de la calidad de vida [5][11-13][16][17].

Los dominios cognitivos se definen de la siguiente forma: atención (capacidad de mantener, dirigir y cambiar el foco atencional), memoria (recuerdo inmediato, a corto y largo plazo verbal), memoria de trabajo (capacidad de mantener una información activa en la mente y trabajar con ella), velocidad de proceso de la información (tiempo necesario para completar una tarea con una carga cognitiva) y función ejecutiva (capacidad de resolución de problemas de la vida diaria de forma eficaz) [18][19].

Los datos se obtuvieron a través de distintas pruebas y escalas. Para descartar patología psiquiátrica grave se utilizó la *Mini International Neuropsychiatric Interview* [15]. Para evaluar el estado de ánimo se usaron las siguientes escalas: Depresión: Inventario autoaplicado de depresión de Beck (BDI) [20]; Ansiedad: Inventario de ansiedad Estado-Rasgo (STAI) [21] y *Generalized Anxiety Disorder-7Items* (GAD7) [22]. Para medir la calidad de sueño: Escala de sueño *Medical Outcomes Scale Study Sleep Scale* (MOS) [23]; para medir los cambios en la función sexual: Escala de función sexual *Changes in sexual functioning questionnaire* [24]; y para medir la calidad de vida se usó la escala QLQ-C30 *Quality of life Questionnaire* [25].

Para medir el rendimiento neurocognitivo se diseñó una batería con las siguientes pruebas: *Memoria*: Lista de palabras de la escala de Wechsler para memoria (WMS-III) [26]; *Atención*: *Trail Making Test A y B* (TMT A y B) [27] y *Stroop Test Palabras y Colores* [28]; *Memoria de trabajo*: Subprueba de dígitos y letras y números de la escala Wechsler de inteligencia general (WAIS-III) [29]; *Función ejecutiva*: *Stroop test* (inhibición) [28] y *Torre de Londres* [30]. *Velocidad de procesamiento*: Búsqueda de símbolos y clave de números de la escala Wechsler de inteligencia general (WAIS-III) [29] y *fluidez verbal Categorical* (FAS) [31] y *Semántica* (COWAT) [32]. Se creó una agrupación de dominios cognitivos (Atención, Memoria, Memoria de Trabajo, Velocidad de procesamiento y Función ejecutiva) con las variables de determinados test que neuropsicológicamente están relacionados con estas habilidades neurocognitivas [19][30][32].

Entre las alteraciones más frecuentes en *chemobrain* están la función ejecutiva, la memoria de trabajo y la velocidad de proceso [32]. Estas alteraciones también están presentes en otros cuadros clínicos donde está demostrada una afectación de las funciones prefrontales [33].

Se creó un Índice de Función Prefrontal. Para ello nos hemos basado en la definición de Luria sobre la función prefrontal y el diseño de otros índices en cuadros donde se da el mismo cuadro de alteraciones neurocognitivas [19][31].

Dominios neurocognitivos y variables empleadas

Atención global: dígitos directos WAIS-III. Tiempo en completar TMT-A. Número de respuestas correctas en Stroop palabras. Número de respuestas correctas en Stroop colores.

Velocidad de proceso: Búsqueda de símbolos (WAIS-III). Clave de números (WAIS-III). FAS categorial.

Memoria de trabajo: Dígitos inversos (WAIS-III). Letras y números (WAIS-III).

Memoria: WMS-III Recuerdo inmediato. WMS-III Recuerdo a corto plazo. WMS-III Recuerdo a largo plazo.

Función ejecutiva: TMTB-TMTA. Intrusiones del FAS. Intrusiones del Cowat. Interferencia de Stroop test. Torre de Londres (TL) puntuación total. TL Total correcta. TL resolución de problemas.

Índice de Función prefrontal: Índice de agrupación del rendimiento de los dominios de: Atención, Función ejecutiva, Velocidad de proceso y Memoria de trabajo.

Análisis estadístico

Previamente a la realización de los análisis estadísticos se verificaron los supuestos de normalidad y homocedasticidad de varianzas para las variables cuantitativas, empleando según este resultado análisis paramétricos (T-test) o no paramétricos (Mann-Witney test). Las diferencias intragrupo entre la visitas basal-seis meses se realizaron mediante la prueba T-Test para medidas repetidas o prueba de los rangos con signo de Wilcoxon cuando no se cumplían los supuestos del modelo lineal general. Las variables cualitativas se analizaron con X^2 test, empleando el Test exacto de Fisher cuando fue necesario y el Mc-Nemar para medidas repetidas. Para estudiar la relación entre las variables emocionales, de calidad de vida, de sueño y de función sexual frente a las neurocognitivas se empleó el coeficiente de correlación de Pearson o coeficiente de correlación de Spearman si las variables eran no paramétricas. Posteriormente, para las variables que presentaron una correlación más potente, se aplicó una regresión lineal simple, cogiendo como variable

dependiente el Índice de función prefrontal. Los dominios cognitivos se calcularon mediante la transformación de puntuaciones directas a normalizadas para poder combinar distintas medidas. Por último, se realizaron regresiones lineales múltiples, método *stepwise* con Índice de función prefrontal como variable dependiente Índice de Función Prefrontal y como variables independientes ansiedad-estado, ansiedad-rasgo y calidad de vida. Todos los análisis fueron realizados con el programa SPSS para Windows versión 18, 2 colas y con un nivel de significación 0.005.

Resultados

Entre el momento basal y a los seis meses, las pacientes presentaron diferencias en depresión, ansiedad, calidad de vida, función sexual y calidad de sueño frente al grupo control. En la evaluación basal encontramos diferencias significativas entre pacientes y controles en ansiedad, puntuando más alto las pacientes en Ansiedad-Estado ($F=3,27$; $p<0,05$) y en Ansiedad generalizada ($T=-2,45$; $p\leq 0,001$). Estas diferencias aumentaron en la evaluación a los seis meses para todas las variables: Ansiedad rasgo ($F=10,12$; $p=0,005$), Ansiedad estado ($F=15,5$; $p<0,001$) y Ansiedad generalizada ($T=-2,40$; $p<0,05$).

En depresión se observaron diferencias significativas entre ambos grupos en basal ($T=-2,19$; $p\leq 0,05$), presentando los pacientes puntuaciones más altas tanto en la evaluación basal como a los seis meses ($T=-4,15$; $p<0,001$).

En las variables que integraron calidad de vida también existieron diferencias significativas (calidad de vida total $T=5,2$; $p<0,001$, calidad de vida de la última semana ($T=5,3$; $p<0,001$) y estado de salud $T=-6,14$; $p<0,001$). También estuvieron presentes tras el tratamiento en todas las variables: calidad de vida total ($T=5,2$; $p<0,001$), calidad de vida última semana ($T=5,3$; $p=0,001$) y estado de salud última semana ($T=-6,14$; $p<0,001$), presentando las pacientes peor calidad de vida y de salud.

En la escala de sueño no se observaron diferencias en el promedio de horas dedicadas al sueño, pero sí a la calidad del sueño ($T=5,7$; $p<0,001$), que es peor para las pacientes. Estas diferencias también se observan a los seis meses ($T=2,2$; $p<0,05$).

En la escala que mide la función sexual de los sujetos aparecen diferencias significativas en la frecuencia, ($T=3,43$; $p<0,05$), interés ($T=4,19$; $p<0,001$), placer ($T=4,61$; $p<0,001$) y excitación ($T=4,89$ $p<0,001$). En el momento basal las diferencias aparecieron en funcionamiento global $T=3,81$; $p=0,027$ y otras variables (Tabla 1).

Antes de empezar el tratamiento oncológico, las mujeres con cáncer de mama presentaron un rendimiento neurocog-

Tabla 1. Diferencias neurocognitivas basal (muestra total = 38)

Dominio	Controles (n=19) Media (DE)	Pacientes (n=19) Media (DE)	t	p
Atención	-,0002 (0,7)	-,1984 (0,8)	,774	,444
Memoria	-,0003 (0,5)	-,8877 (1,6)	2,211	,033
Velocidad de proceso	-,0004 (0,6)	-,2500 (0,7)	1,121	,270
Memoria de trabajo	-,0015 (0,7)	-,4450 (0,9)	1,584	,122
Función ejecutiva	,1355 (0,4)	-1,1235 (0,9)	5,347	,000
Índice Función Prefrontal	,0333 (0,4)	-,5042 (0,7)	2,780	,009

Tabla 2. Diferencias neurocognitivas a los seis meses

Dominio	Controles (n=19) X (DE)	Pacientes (n=19) X (DE)	t	p
Atención	-,0002 (0,7)	-,4892 (0,5)	2,265	,030
Memoria	-,0003 (0,5)	-1,4232 (2,0)	2,975	,005
Velocidad de proceso	-,0004 (0,6)	-,2662 (0,6)	1,277	,210
Memoria de trabajo	-,0015 (0,7)	-,4789 (1,1)	1,517	,138
Función ejecutiva	,1355 (0,4)	-1,0912 (0,9)	4,515	,000
Índice Función Prefrontal	,0333 (0,4)	-,5814 (0,6)	3,182	,003

nitivo (memoria, atención, velocidad de proceso y memoria de trabajo, función ejecutiva e índice de función prefrontal) más bajo respecto de los controles, siendo significativas las diferencias en memoria ($T= 0,77$; $p=0,005$) y en función ejecutiva ($T=5,34$; $p<0,001$) (Tabla 1) (Figura 1).

A los seis meses (Tabla 2), las pacientes mantuvieron el rendimiento más bajo en todas los dominios neurocognitivos respecto a los controles, y además apareció un deterioro más notable en memoria ($T=2,9$; $p=0,005$), función ejecutiva ($T=4,5$; $p<0,001$) e índice de función prefrontal ($T=3,1$; $p<0,005$) (Tabla 2) (Figura 2).

Tras el tratamiento con quimioterapia, las pacientes respecto de sí mismas presentaron un declive en el rendimiento neurocognitivo de memoria y memoria de trabajo, siendo significativa la diferencia en atención. Estas diferencias no fueron significativas para todos los dominios (Tabla 3).

Encontramos una correlación significativa del 20% entre la calidad del sueño basal y el rendimiento en memoria después del tratamiento. Los cambios en memoria de trabajo después del tratamiento correlacionaron negativamente con la sintomatología de ansiedad que estaba presente en la evaluación basal. El 58% del rendimiento en memoria de trabajo estaría explicado por la presencia de ansiedad. Encontramos una correlación significativa del

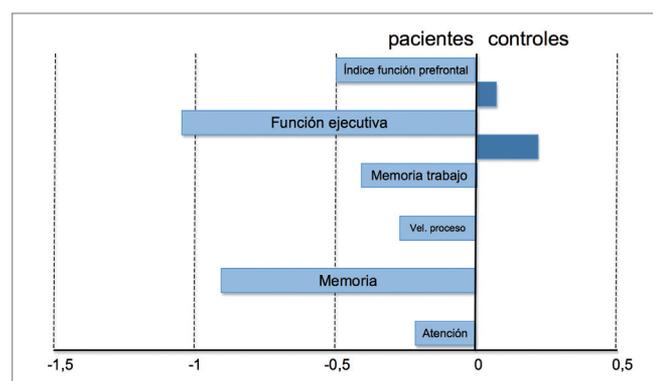


Fig. 1. Rendimiento neurocognitivo basal.

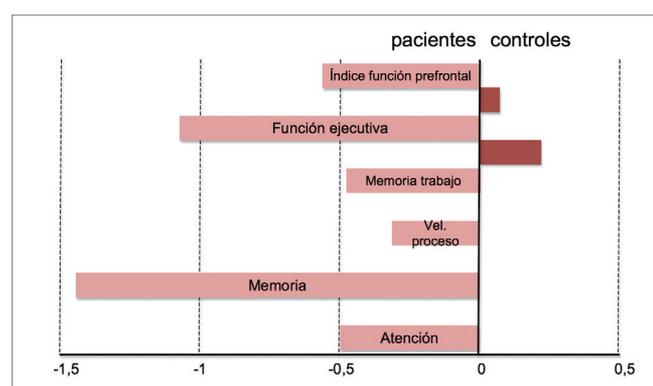


Fig. 2. Rendimiento neurocognitivo a los seis meses.

Tabla 3. Diferencias neurocognitivas tras el tratamiento.

Dominios	Basal X (DE)	6 meses X (DE)	t	p
Atención	-,1984 (0,8)	-,4892 (0,5)	3,068	,007
Memoria	-,8877 (1,6)	-1,4232 (2,0)	1,375	,186
Velocidad proceso	-,2500 (0,7)	-,2662 (0,6)	,329	,746
Memoria de Trabajo	-,4450 (0,9)	-,4789 (1,1)	,138	,892
Función Ejecutiva	-1,1235 (0,9)	-1,0912 (0,9)	-,188	,853
Índice Función Prefrontal	-,5042 (0,7)	-,5814 (0,6)	,969	,345

50% entre el Índice de Función Prefrontal y el rendimiento basal en ansiedad, y también fue significativa del 40% con la percepción en calidad de vida y el rendimiento neurocognitivo.

Discusión

Este estudio pone de manifiesto que existen diferencias entre pacientes y controles antes de comenzar el tratamiento oncológico en síntomas de ansiedad y depresión, en calidad de vida y en calidad del sueño, en función sexual y en las variables neurocognitivas de memoria y función ejecutiva. Tras la quimioterapia (un periodo de seguimiento de seis meses), se observa un declive en las pacientes respecto a los controles en ansiedad, depresión, calidad de vida, calidad de sueño y función sexual y en los dominios cognitivos de atención, memoria, función ejecutiva e índice de función prefrontal. Respecto de sí mismas, las pacientes mostraron un declive en memoria, atención e índice de función prefrontal. Generalmente, las pacientes atribuyen sus déficits de memoria y atención al tratamiento con quimioterapia [6]. Si bien esto es coherente con los resultados de nuestro estudio, es importante considerar que las variables emocionales como ansiedad o calidad de sueño también se ven afectadas [16] y, además, están influenciando en el rendimiento neurocognitivo tras el tratamiento, como se constata en este trabajo.

Nuestro estudio pone de manifiesto que sería importante trabajar neurocognitiva y emocionalmente con estas pacientes tanto previamente al tratamiento con quimioterapia (ya que existen diferencias entre controles y pacientes) como durante el mismo y el posterior seguimiento, ya que las pacientes se deterioran.

Actualmente, cada vez son más frecuentes los estudios de *chemobrain* y sería muy positivo que se incentivaran en nuestro país, con el objetivo de alcanzar un buen conocimiento del mismo para permitir su prevención y control, potenciar el bienestar y preservar la calidad de vida de los pacientes.

Esperamos que este resultado no sea producto de nuestro muestreo incidental, y que pueda ser replicado en otras poblaciones con *chemobrain* u otras alteraciones similares. También somos conscientes de las limitaciones del muestreo y del tamaño de la muestra, que está influenciando por la potencia estadística. Las pruebas neuropsicológicas empleadas presentan una validez y fiabilidad adecuadas; no obstante, quizás la sensibilidad de las mismas para este tipo de pacientes no se ajusta al deterioro existente, ya que las quejas subjetivas son mayores que los resultados de las pruebas [5]. Esto sugiere el diseño de medidas para esta población y otras con características similares. ■

Agradecimientos

Con nuestro agradecimiento a FUNDACIÓN MAPFRE por poder llevar a cabo este trabajo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Feliú J, López-Santiago S, Martínez V, Cruzado JA. Deterioro cognitivo inducido por el tratamiento antineoplásico. Monográfico de SEOM de largos supervivientes en cáncer.
2. Mitchell T, Turton P. 'Chemobrain': concentration and memory effects in people receiving chemotherapy. A descriptive phenomenological study. *Eur J Cancer Care* 2011; 20:539-48.
3. Zachariae R, Mehlsen MY. Is chemotherapy associated with cognitive impairment? *Nat Rev Urol* 2011; 8:182-3.
4. Martín AP, Sánchez AR, Arranz EE, Auñón PZ, Barón MG. Adjuvant chemotherapy for breast cancer and cognitive impairment. *South Med J* 2009; 102:929-34.
5. Hermelink K, Küchenhoff H, Untch M, Bauerfeind I, Lux MP, Bühner M, *et al.* Two different sides of 'chemobrain': determinants and nondeterminants of self-perceived cognitive dysfunction in a prospective, randomized, multicenter study. *Psychooncology* 2010; 19:1321-8.

6. López-Santiago S, Cruzado JA, Feliú J. Chemobrain: Revisión de estudios que evalúan el deterioro cognitivo de supervivientes de cáncer tratados con quimioterapia. *Psicooncología* 2011; 8:265-80.
7. Rubio B, Sirgo A, Forcadell E, Mele M, Guma J. Deterioro cognitivo inducido por los tratamientos sistémicos en el cáncer de mama metastático: Revisión de estudios. *Psicooncología* 2009; 6:83-120.
8. Argriou AA, Assimakopoulos K, Iconomou G, Giannakopoulou F, Kalofonos HP. Either called «Chemobrain» or «Chemofog», the log-term Chemotherapy-Induced. Either called «Chemobrain» or «Chemofog», the log-term Chemotherapy-Induced cognitive decline in cancer survivors is real. *J Pain Symptom Manag* 2011 (en prensa).
9. Vardy J. Cognitive function in survivors of cancer. *Am Soc Clin Oncol* 2009;570-74
10. Janlesins MC, Kohli S, Mohile SG, Usuki K, Ahles TA, Morrow GR. An update on cancer and chemotherapy related cognitive dysfunction: Current status. *Semin Oncol* 2011; 38:431-38
11. Vardy J, Rourke S, Tannock IF. Evaluation of cognitive function associated with chemotherapy: A review of published studies and recommendation for future research. *J Clin Oncol* 2007; 25:2455-63.
12. Ahles TA, Saykin AJ, McDonald BC, Furstenberg CT, Cole BF, Hanscom BS, *et al.* Cognitive function in breast cancer patients prior to adjuvant treatment. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 110:143-52.
13. Quesnel C, Savard J, Ivers H. Cognitive impairments associated with breast cancer treatments: Results from a longitudinal study. *Breast Cancer Res Treat* 2009; 116:129-30.
14. Biglia N, Moggio G, Peano E, Sgandurra P, Ponzzone R, Nappi RE, *et al.* Effects of surgical and adjuvant therapies for breast cancer on sexuality, cognitive functions, and body weight. *J Sex Med* 2010; 7:1891-900.
15. Sheehan DV, Sheehan KH, Shytle RD, Janavs J, Bannon Y, Rogers JE, *et al.* Reliability and validity of the Mini International Neuropsychiatric Interview for Children and Adolescents (MINI-KID). *J Clin Psychiatry* 2010; 71:313-26.
16. Jean-Pierre P, Johnson-Greene D, Burish TG. Neuropsychological care and rehabilitation of cancer patients with chemobrain: strategies for evaluation and intervention development. *Support Care Cancer* 2014 (en prensa).
17. Nelson CJ, Nandy N, Roth AJ. Chemotherapy and cognitive deficits: Mechanisms, findings, and potential interventions. *Palliat Support Care* 2007; 5:273-80.
18. Lezak MD. *Neuropsychological assessment.* Oxford University Press, 1995.
19. Tirapu, J. *Neuropsicología de la corteza prefrontal y las funciones ejecutivas.* Barcelona Viguera Editores, 2012, pp: 87-116.
20. Beck AT, Ward H Mendelson M. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 1961; 4:561-71.
21. Spielberger CD, Gorsuch RI, Lushene RE. *Manual for the state-trait inventory.* Palo Alto: Consulting Psychological Press, 1970.
22. Spitzer RL, Kroenke K, Williams W, Löwe B. A brief measure for assessing Generalized Anxiety Disorder. The GAD-7. *Arch Intern Med* 2006; 166:1092-7.
23. Rejas J, Ribera MV, Ruiz M, Masrramón X. Psychometric properties of MOS Sleep Scale in patients with neuropathic pain. *Eur J Pain* 2007; 11:329-40.
24. Bobes J, González MP, Rico-Villademoros F, Bascarán MT, Sarasa P, Clayton A. Validation of the Spanish version of the Changes in Sexual Functioning Questionnaires (CSFQ). *J Sex Marital Ther* 2000; 26: 119-31.
25. Arraras JI, Villafranca Iturre E, Arias de la Vega F, Domínguez Domínguez MA, Lainez Milagro N, Manterola Burgaleta A, *et al.* The EORTC quality of life questionnaire QOL-C30 (version 3.0): Validation study for Spanish prostate cancer patients. *Arch Esp Urol* 2008; 61:949-54.
26. Wechler D. *Wechler Memory Scale-III.* TEA Ediciones SA, 2009.
27. Reitan RM. *Manual for administration of neuropsychological tests batteries for adults and children.* Tucson, AZ, Neuropsychology Press, 1979.
28. Golden CJ. *Stroop: Test de colores y palabras.* Madrid, TEA Ediciones SA, 2001.
29. Wechler D. *Wechler Adult Intelligence Scale-III.* TEA Ediciones SA, 1999.
30. Korkman M, Kirk U, Kemp S. *Test de la Torre de Londres. NEPSY-II.* Pearson Assessment, USA, 2007.
31. Lezak MD. *Neuropsychological assessment.* Oxford University Press, 1995.
32. Ardila A, Ostrosky-Solís F, Bernal B. Cognitive testing toward the future: The example of semantic verbal fluency (ANIMALS). *Int J Psychol* 2006; 41:324-32.
33. Bombin I, Mayoral M, Castro-Fornieles J, González-Pinto A, De la Serna E, Rapado-Castro M, *et al.* Neuropsychological evidence for abnormal neurodevelopment associated with early-onset psychoses. *Psychol Med* 2013; 43:757-68.

Conflicto de intereses

Los autores hemos recibido ayuda económica de FUNDACIÓN MAPFRE para la realización de este trabajo. No hemos firmado ningún acuerdo por el que vayamos a recibir beneficios u honorarios por parte de alguna entidad comercial o de FUNDACIÓN MAPFRE.