



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO, O. D.

SERVICIO DE ONCOLOGÍA MÉDICA Y QUIMIOTERAPIA

“EFECTOS EN EL DESEMPEÑO COGNITIVO DEL
TRATAMIENTO CON QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE EN
PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA EN EL HOSPITAL
GENERAL DE MÉXICO”

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

ESPECIALISTA EN ONCOLOGÍA MÉDICA

PRESENTA:

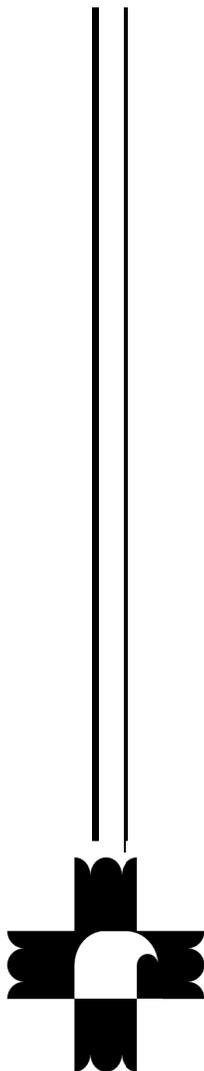
DRA. LIZBETT VANESSA GARCÍA MONTES

TUTOR DE TESIS: DR. JESÚS MIGUEL LÁZARO LEÓN

COTUTOR DE TESIS: DR. JULIO FLORES LÁZARO

MÉXICO D. F.

2013





TITULO: Efectos en el desempeño cognitivo del tratamiento con quimioterapia neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama en el Hospital General de México.

Estudio descriptivo para la implementación de una metodología y sistematización en el manejo multidisciplinario del cáncer de mama.

**SERVICIO DE ONCOLOGÍA MÉDICA Y QUIMIOTERAPIA
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO O.D**



Tesis de posgrado para obtener el Título de la especialidad en Oncología Médica

Profesor Titular: Jesús Miguel Lázaro León.

Autor: Lizbett Vanessa García Montes. Residente de Oncología Médica.

**Efectos en el desempeño cognitivo del tratamiento con quimioterapia
neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama en el Hospital General de
México.**

**Estudio descriptivo para la implementación de una metodología y
sistematización en el manejo multidisciplinario del cáncer de mama.**

Tesis de posgrado para obtener el Título de la especialidad en Oncología Médica

Asesor de tesis de posgrado

Dr. Jesús Miguel Lázaro León.

Dr. Julio Flores Lázaro.

Profesores Adjuntos

Dra. Georgina Garnica Jaliffe.

Dr. Mario Escobar Gómez.

Colaboradores

Psicóloga Emily Marina Sánchez Paquini.

Psicóloga Maribel Hernández Ocampo.

Director de Dirección y Capacitación en salud

Dr. Francisco González Martínez.

Jefa de Posgrado Director de Dirección y Capacitación en salud

Ma. del Carmen Cedillo Pérez.

Dedicatoria

A mis padres,
por enseñarme a ser lo que soy,
por su lucha incansable a mi lado.

A mis hermanos,
por siempre hacerme ver las cosas
desde un punto diferente y darme fortaleza.

A Aurelio Carrera Muiños,
por su apoyo, sus consejos,
por estar a mi lado.

A mis amigos,
por ser incondicionales.

Agradecimientos

Al Dr. Jesús Miguel Lázaro León,
por todas sus enseñanzas,
por su apoyo y por ayudarme
a mantener una lucha constante.

Psicóloga Emily Marina Sánchez Paquini,
Psicóloga Maribel Hernández Ocampo y
Dr. Julio Flores Lázaro,
por su arduo trabajo y empeño en esta investigación.

A mis pacientes del Hospital General de México,
por su confianza y por permitirme aprender cada día algo nuevo.

Tabla de contenido

Resumen	1
Introducción	2
Desarrollo de la investigación: Marco Teórico	5
Justificación	13
Objetivos	14
Metodología	14
Definición operacional de las variables	17
Definición de covariables	22
Tipo y diseño del estudio	22
Población y tamaño de la muestra	23
Criterios de inclusión, exclusión y eliminación	23
Análisis de resultados	24
Conclusiones	31
Tablas y gráficas	34
Bibliografía	42

Resumen

En México el cáncer de mama es la primera causa de cáncer en las mujeres, nuestra institución, al ser un centro de concentración, cuenta con las posibilidades de brindar atención a más de 150 pacientes con diagnóstico de cáncer de mama localmente avanzado al año, las cuales son elegidas para iniciar una terapia neoadyuvante con quimioterapia.

Uno de los efectos colaterales del tratamiento de las pacientes con cáncer de mama son las alteraciones cognitivas, específicamente hablando de memoria, concentración, habilidad de planeación (1); las posibles causas y resultados, han sido muy variables en los diferentes estudios pero en general se presentan en un porcentaje que puede ir de 17 a 75% y suele atribuirse en gran medida al tratamiento con quimioterapia, además de que se tiene evidencia de que estos cambios cognitivos pueden permanecer posterior al tratamiento hasta en un 20%.(1)

Es por ello que hemos planteado valorar el estado cognitivo de pacientes con cáncer de mama que acuden al Hospital General de México O.D, previo al inicio de su tratamiento con quimioterapia y al final del mismo para comparar el estado cognitivo de las pacientes y conocer el impacto del tratamiento con quimioterapia en ellas. La prueba neuropsicológica propuesta por el servicio de Oncología Médica y Psicología para realizar este estudio es Neuropsi: Atención y Memoria, esta prueba tiene la capacidad de evaluar los tipos de atención, así como los tipos de memoria, las funciones cognoscitivas más comúnmente afectadas, tomando en cuenta también los factores demográficos, entre ellos el número de años de estudio, el cual hemos considerado es de gran importancia debido a que en la población a estudiar suele ser variable y consideramos puede tener impacto en el desarrollo de la prueba.

Palabras clave:

“Quimioterapia y alteración cognitiva”, “chemobrain”, “neurotoxicidad inducida por quimioterapia”.

Introducción

La evidencia en la literatura informa que el deterioro cognitivo asociado al tratamiento contra el cáncer pueden tener un efecto dramático en la calidad de vida de los pacientes. Las revisiones recientes de estudios realizados en pacientes adultos han reportado que pueden presentar un déficit cognitivo posterior a la experiencia del cáncer, y esto se ha asociado a una variedad de tratamientos, incluyendo la radiación craneal, la quimioterapia convencional, la quimioterapia de alta dosis y el trasplante hematopoyético.

Los pacientes tratados con quimioterapia sistémica que han sido sometidos a pruebas neuropsicológicas obtuvieron significativamente un menor puntaje en la batería de las pruebas comparadas con aquellos que fueron tratados con terapia local solamente, particularmente se han identificado cambios en los dominios de la memoria verbal y en el funcionamiento psicomotor. El deterioro cognitivo se ha detectado poco después de finalizar el tratamiento, pudiendo persistir por un largo plazo y quizás permanecer por tiempo indefinido. Los porcentajes de deterioro oscilan en un rango entre un 16% y un 75%. Los estudios sugieren que el deterioro cognitivo asociado a la quimioterapia no es un fenómeno global, sino específico de ciertos dominios cognitivos. Aunque no hay un total acuerdo entre los estudios, parece que los dominios más frecuentemente deteriorados son: la capacidad de atención, la memoria verbal, la memoria de trabajo, la velocidad de procesamiento y la función motora. En cambio, la función ejecutiva parece estar conservada (1). Se identifica que el deterioro observado en estos dominios es de carácter sutil, es decir, no se puede hablar de un deterioro severo e incapacitante, puede ocurrir intermitentemente, por lo tanto puede ser un poco difícil obtener evidencia objetiva del daño cognitivo y poder determinar el dominio que fue afectado. No hay acuerdo respecto a la estabilidad o transitoriedad del deterioro cognitivo, los estudios transversales establecen que el deterioro cognitivo es permanente, persistiendo cinco e incluso diez años después. En cambio, los longitudinales establecen que el deterioro es transitorio y reversible a través del tiempo, aún cuando ciertos déficits perduran a largo plazo.

Otros factores potenciales que se han asociado son: depresión, fatiga, ansiedad, el estado emocional, tratamientos médicos adicionales, nivel de inteligencia, edad, los cuales fueron evaluados en varios estudios y existe controversia aún si son factores asociados al deterioro cognitivo o no, sin embargo en algunos estudios en los que se han evaluado estas variables aparentemente no tienen impacto directo en el estado neuropsicológico, pero si permiten identificar posibles pacientes con mayor vulnerabilidad a desarrollar cambios (2).

Como hemos mencionado existen varias diferencias en la forma de llevar a cabo estos estudios y varios de ellos presentan muchas limitaciones metodológicas, como por ejemplo las pruebas aplicadas para determinar el déficit cognitivo, estas pruebas neuropsicológicas deben ser válidas, confiables, sensibles y específicas. La validez hace referencia a si un instrumento mide lo que pretende medir e implica que la prueba proporcione una evaluación apropiada de la función cognitiva. Deben evaluar todos los dominios cognitivos importantes y debe haber una relación estable entre las puntuaciones de las pruebas y la referencia estándar lo cual implica que haya una correlación entre los ítems de la prueba que miden cualidades similares y una reproductibilidad.

La sensibilidad es una medida de habilidad de las pruebas para identificar correctamente sujetos que tienen daño cognitivo, mientras que la especificidad es la habilidad para determinar correctamente a aquellos que no tienen daño. Las pruebas que son administradas a los mismos sujetos más de una vez necesitarán ser sensibles para detectar un cambio cuando este ocurra. Dentro de las diferencias metodológicas de estos estudios podemos observar en algunos grupo control y en otros no, además de falta de determinación del funcionamiento cognitivo previo al tratamiento, lo cuál ha sido criticable, ya que se considera que hasta un 20 a 30% de los pacientes pueden tener déficit cognitivo previo.

Debido a que pueden existir múltiples factores que influyan además de la propia enfermedad, como la depresión, ansiedad, los pacientes se someten a cambios importantes en las habilidades neuropsicológicas y desempeño de las mismas, por ello consideramos que las pacientes deben ser evaluadas para poder tener un apoyo o entrar a un programa de cuidados que les permita al mismo tiempo tener una rehabilitación para continuar con su vida habitual y mantener calidad de vida y sus habilidades neuropsicológicas. Además, aún no es posible identificar algún agente neuroprotector, ya que no han demostrado suficiente eficacia y seguridad y conocer más de estos resultados puede orientarnos a encontrar alguna opción terapéutica para las pacientes.

Es por ello que basándonos y tomando en cuenta los estudios realizados, actualmente se sugiere el uso de diseños prospectivos y longitudinales en los cuales, los pacientes sean evaluados antes del tratamiento y se les siga en un cierto plazo después del tratamiento. La evaluación pretratamiento, permite estudiar con mayor exactitud los cambios cognitivos que son atribuibles a la quimioterapia y a la evolución de los mismos.

Consideramos que es una adecuada área de investigación en la cual aún existen controversias pero a la vez información suficiente para realizar una mayor investigación y entender varias situaciones responsables de los daños cognitivos y qué variables predicen quién experimentará problemas cognitivos a largo plazo y no simplemente atribuir las dificultades de concentración y/o memoria que los pacientes presentan, a su estado emocional secundario al cáncer.

Es por ello que consideramos lo siguiente:

1. Se necesitan nuevos estudios que superen las limitaciones metodológicas de los anteriores y evalúen más variables.
2. Es de vital importancia introducir pruebas neuropsicológicas adecuadas para la población en estudio que permitan obtener resultados más confiables.
3. Valorar la relevancia que tiene el deterioro cognitivo para las pacientes.

Marco Teórico

Antecedentes

El tratamiento contra el cáncer de mama actualmente incluye múltiples estrategias como cirugía, quimioterapia, radioterapia, agentes hormonales y nuevas terapias como anticuerpos monoclonales, estas suelen ser asociadas a efectos adversos en el resto de los órganos sanos incluyendo sistema nervioso central (SNC). Estos efectos secundarios del tratamiento pueden ser agudos o crónicos, en diferentes estudios se han observado cambios en el estado neuropsicológico de las pacientes sobrevivientes al cáncer de mama, siendo esto un problema real que no pueden atribuirse solo al estrés, fatiga o depresión. (1)

La neurotoxicidad es resultado del daño directo por los fármacos o radiación en las células del sistema nervioso central o de daño indirecto por alteraciones metabólicas, proceso inflamatorio o efectos vasculares. La sintomatología puede ser variable y siempre se debe descartar enfermedad metastásica, progresión tumoral o efectos secundarios de la actividad tumoral como síndromes paraneoplásicos.

La alteración cognitiva inducida por la quimioterapia, tiene por definición ser el efecto adverso que se presenta por un agente farmacológico del grupo de quimioterapia, que suele alterar la memoria, aprendizaje, concentración, razonamiento, atención, habilidades visoespaciales, durante o posterior al tratamiento con quimioterapia. Generalmente se trata de manifestaciones sutiles que inducen a secuelas transitorias, aunque también se han reportado casos de secuelas a largo plazo durante diez o hasta quince años. (2)

El patrón de alteraciones del estado cognitivo generalmente es referido por las pacientes como dificultades con la memoria, incapacidad de concentración, disminución de la velocidad para realizar el trabajo así como alteraciones para desarrollar actividades cotidianas, académicas, ocupacionales o sociales, teniendo la sensación de tener que realizar mayor esfuerzo que antes para poder lograrlas.

Es importante determinar qué tipo de variables pueden tener impacto en el desarrollo de estas alteraciones, se debe tomar en cuenta el estado de la función cognitiva previo al tratamiento, los factores demográficos y culturales como los años de escolaridad y la ocupación que tenían las pacientes antes del diagnóstico y del inicio del tratamiento con quimioterapia, el estado psicológico ante el cáncer como fatiga, estrés o ansiedad, depresión, si es premenopáusica o postmenopáusica, así como los efectos del tratamiento, la duración del mismo, el tipo de esquema de quimioterapia utilizado, y otros factores secundarios al tratamiento como la toxicidad y la tolerancia al tratamiento.

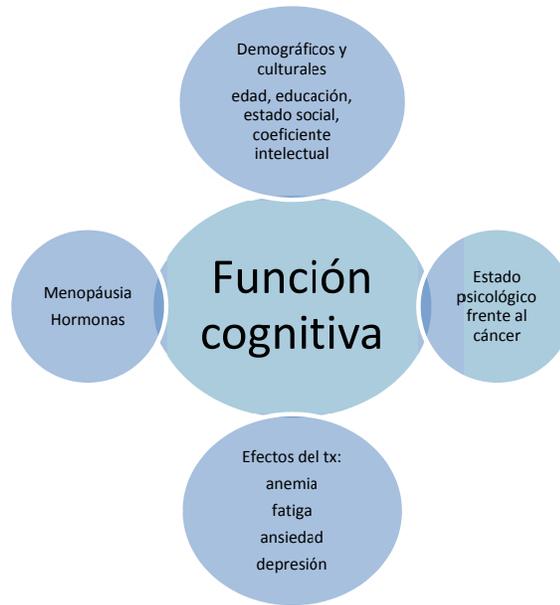


Fig 1. Factores que alteran la valoración de los cambios del estado cognitivo inducido por fármacos.

Mecanismos de daño

Se han descrito múltiples mecanismos de daño a las células del SNC, uno de ellos es que la exposición a quimioterapia ocasiona daño directo a la célula progenitora de las células de la glía al atravesar la barrera hematoencefálica, sin embargo no todos los fármacos atraviesan esta barrera además en la mayoría de los estudios se intenta tomar en cuenta el tipo de tratamiento de quimioterapia que las pacientes llevaron, sin embargo los grupos suelen ser muy heterogéneos y aunque generalmente para cáncer de mama se utiliza 5 fluorouracilo, epirrubicina, doxorubicina, ciclofosfamida, los autores consideran que el régimen de quimioterapia puede ser una de las causas de las alteraciones cognitivas, en los resultados de los estudios no se muestra como una causa aparente; Es por ello que se buscan otros posibles mecanismos como:

(3)

- Daño directo al DNA y estrés oxidativo: el daño en algunos mecanismos de reparación del DNA como la reparación por escisión de bases en combinación con el tratamiento de quimioterapia, suele ocasionar daño al DNA ya sea en una o en las dos cadenas. Otro daño directo al DNA durante el proceso de replicación suele ser el daño a la longitud del telómero, esto se relaciona con el envejecimiento celular. Lo más relevante suele ser el daño directo que los fármacos que atraviesan la barrera hematoencefálica pueden ocasionar como el daño a la microglia, oligodendrocitos, axones neuronales y desmielinización

subsecuente, además de alteraciones en el contenido de agua y niveles de neurotransmisores. (4)

- Citocinas: son sustancias liberadas durante varios procesos, uno de los más relevantes es la inflamación, IL 1, IL 2, IL 6, IL 10, FNT alfa, además que también se relacionan con la modulación de la función neuronal y el metabolismo productor de neurotransmisores importantes como la serotonina y dopamina los cuales se encargan de una función cognitiva adecuada.
- Estrógenos y Testosterona: los niveles de estrógeno y testosterona se ha relacionado con la función cognitiva, principalmente por el factor neuroprotector de los estrógenos que ha su disminución puede ocasionar cambios en el estado neuropsicológico. Las pacientes que reciben tratamiento con quimioterapia cursan con disminución de los niveles de estrógeno, lo que ocasiona una menopausia inducida y particularmente se ve afectada la memoria y concentración.
- Reparación neural: la glicoproteína, Apolipoproteína E (APOE), facilita la captación, transporte y distribución de los lípidos, además de tener un importante papel en la reparación y plasticidad neuronal posterior al daño ocasionado por la quimioterapia. Sin embargo existen 4 alelos: E1, E2, E3, E4, los cuales difieren en la posición de los aminoácidos, y se ha visto en numerosos estudios relacionados con Alzheimer que aquellos pacientes con alelo E4 presentan mayor mortalidad y extensión del daño neuronal, además de poca capacidad de reparación de daño, aunque no se conoce el mecanismo exacto, se sabe que estos pacientes tienen mayor impacto en daño de la memoria y poca capacidad de recuperación de la misma, probablemente relacionado a la baja capacidad de la región de hipocampo. (5)
- Acción de los neurotransmisores: relacionados con el funcionamiento cognitivo. Uno de los polimorfismos más estudiados es el de la catecol-metiltransferasa, que lleva acabo el metabolismo de la dopamina y noradrenalina, además de controlar la cantidad de dopamina que existe en el área prefrontal ya que degrada 60% de esta aproximadamente. Esto ayuda a tener un control de la memoria sobre todo en el área frontal de la corteza. Se ha demostrado que pacientes con niveles bajos de dopamina tienen alteraciones de la memoria relacionado a la variación de la valina en el alelo de la COMT, además de bajo desempeño en otras funciones cognitivas esto en pacientes que no tienen diagnóstico de cáncer, pero estudios recientes revelan estos mismos hallazgos en sobrevivientes de cáncer de mama y de linfomas.

Tipos de prueba para el diagnóstico

En los diferentes estudios en los que se han propuesto conocer cuál es el impacto del tratamiento con quimioterapia en el estado neuropsicológico, se utilizan una importante variedad de pruebas, algunas de ellas que si son reproducibles por que demostraron efectividad y muchas otras que no tuvieron impacto y se descarta su utilidad.

Específicamente en este trabajo utilizaremos las siguientes pruebas, ya que consideramos que son las más adecuadas para la población a evaluar, para conocer en nivel de inteligencia utilizaremos Test de Dominos, Raven, Neuropsi: Atención y Memoria, que es una prueba que nos permite clasificar a los pacientes de acuerdo a los años de estudios obtenidos, Escala de depresión y ansiedad de Hamilton.

Nivel de inteligencia o Nivel Intelectual

Test de Dominos: es un test no verbal de inteligencia, construido con el propósito de establecer la capacidad de una persona para aprender correctamente, el número de puntos de grupos de dominós, descubrir el principio ordenador de esos grupos, y mediante la aplicación de ese principio averiguar cuántos puntos le corresponde a cada mitad en blanco de un dominó para completar patrones.

Se destina a valorar la capacidad del sujeto para conceptualizar y aplicar el pensamiento sistemático a nuevos problemas.

En este test no depende del ambiente, la educación o la experiencia del examinado, está basado en función directa del factor g de la inteligencia, permitiendo obtener rápidamente una estimación de la capacidad intelectual de un grupo de individuos. Se pone un tiempo límite de 30 min. (6)

Test de matrices progresivas de J.C. Raven (7)

Neuropsi: Atención y Memoria 6 a 85 años: es un instrumento confiable y objetivo, diseñado a partir de sólidas bases teóricas y experimentales de la neuropsicología. Cuenta como se mencionó, con datos normativos de 6 a 85 años de edad y permite evaluar con detalle los procesos de atención y memoria en pacientes psiquiátricos, geriátricos, neurológicos, y pacientes con diversos problemas médicos, en este caso pacientes con diagnóstico de cáncer de mama. Esta prueba permite obtener índices independientes de atención, memoria así como puntuación global de atención y memoria.

Este instrumento es diseñado para evaluar a detalle tipos de atención entre los que se encuentran la atención selectiva, sostenida, el control atencional así como tipos y etapas de memoria incluyendo memoria de trabajo, memoria a corto y largo plazo,

para material verbal y visoespacial. Se incluyen pruebas de memoria semántica y episódica, así como pruebas que evalúan las etapas de codificación y evocación de la información, con la finalidad de diferenciar entre alteraciones corticales y subcorticales, debido a que los pacientes con compromiso subcortical presentan una alteración mayor en la evocación de la información, mostrando un patrón de ejecución inconsistente de una valoración a otra y obteniendo ganancia con la presentación de claves verbales, mientras que en los pacientes con compromiso cortical la mayor dificultad se observa en el nueva información y en una anómia marcada. (8)

Los conceptos teóricos básicos relacionados con las áreas cognitivas a evaluar serán:

- Orientación: nivel de conciencia y estado general de activación.
- Atención y concentración: antes de evaluar las funciones cognitivas, se debe establecer primero la habilidad del paciente para enfocar y sostener la atención. La atención sirve para reducir la cantidad de información que recibirá procesamiento adicional en el cerebro, permitiendo la selección de la información relevante. Los procesos atencionales pueden ser de dos clases, los que regulan los lapsos o períodos de la vigilia (eficiencia) y la concentración. Estos mecanismos también designados como atención tónica están relacionados con el sistema reticular activador, otros mecanismos también designados como atención selectiva están más relacionados con la corteza cerebral y determinan la dirección de la atención.

Esta prueba permite la evaluación del proceso de atención selectiva y concentración con pruebas como detección visual, retención de dígitos en progresión y cubos en progresión. Una ejecución defectuosa puede observarse después de un daño cerebral resultando en mayores tiempos de reacción y fallas para inhibir respuestas inadecuadas.

El aletargamiento generalmente refleja alteraciones del sistema reticular activador ascendente por causas tóxico – metabólicas o bases estructurales. La atención sostenida se refiere a la habilidad para mantener la atención por periodos prolongados, para poder realizar cualquier tipo de actividad intelectual y puede alterarse por causas orgánicas o emocionales, generalmente refleja alteraciones frontales o encefalopatía tóxico-metabólica. El control atencional, es parte de los aspectos relacionados con las funciones ejecutivas, que incluyen procesos como la capacidad de planear y organizar la conducta, la inhibición de conductas inapropiadas para realizar una tarea y el mantenimiento de un pensamiento flexible durante la resolución de problemas.

Todos estos aspectos de la atención son necesarios para mantener una conducta apropiada, socialmente adecuada y dirigida a una meta y se ven afectados como consecuencia de un daño específicamente a los lóbulos frontales.

Estos procesos se miden con las pruebas de funciones ejecutivas que incluyen fluidez verbal, semántica y fonológica, fluidez no verbal, funciones motoras.

- Memoria: la memoria es un mecanismo o proceso que permite conservar la información transmitida por una señal después de que se ha suspendido la acción de dicha señal. Nos permite almacenar experiencias y percepciones para poder evocarlas posteriormente. La memoria ha sido considerada como uno de los aspectos más importantes para la vida diaria del ser humano, además de permitirnos adaptarnos a situaciones presentes y nos guía hacia el futuro. Interviene en el adecuado funcionamiento de muchos procesos cognoscitivos, como por ejemplo la adquisición de lenguaje.

Existen diferentes etapas de memoria, una fase de retención o de registro, una fase de almacenamiento o de conservación de la información y una fase de evocación o de recuperación de la memoria. También puede estudiarse la memoria sensorial, a corto plazo y a largo plazo.

Memoria sensorial: almacena gran cantidad de información y se retiene en breves instantes. Esta información puede transferirse a la memoria a corto plazo o desaparecer.

Memoria a corto plazo: evocación de la información inmediatamente después de su presentación.

Memoria a largo plazo: evocación de la información después de un intervalo durante el cual la atención del paciente se ha enfocado en otras tareas, esta a diferencia de la memoria a corto plazo no tiene un límite conocido, la tasa de olvido es muy lenta.

Material y administración de la prueba: el esquema de la prueba está constituido por ítems sencillos y cortos, en medida de lo posible se incluyeron pruebas de alta validez neuropsicológica y pueden tener consideraciones de adaptación de las pruebas por ejemplo para pacientes de edades mayores.

La administración de la prueba será individual con una duración aproximada de 50 a 60 min, en población con trastornos cognoscitivos es de 80 a 90 min.

Esta prueba tiene la ventaja de poder separar a los pacientes por edades: 6-7, 8-9, 10-11, 12-13, 14-15, 16-30, 31-55, 56-64 y 65-85, además de dividirlos de acuerdo a 3 niveles de escolaridad: bajo de 0 a 3 años de estudio, medio de 4 a 9 años de estudio, alto de 10 a 24 años de estudio.

La calificación de la prueba aporta tanto datos cuantitativos y cualitativos, y se pueden obtener en aproximadamente 20 min, y se obtienen calificaciones por separado, para detectar la presencia de deficiencias en los procesos atencionales y/o en los procesos amnésicos. Todo esto puede normarse con una medida de 100 más menos 15 puntos.

Además es posible obtener un perfil individual, teniendo las habilidades e inhabilidades del sujeto en cada una de las áreas cognitivas evaluadas, con 29 subpruebas teniendo puntuaciones normalizadas con una media de 10 y una desviación estándar de 3.

Con estas dos puntuaciones es posible obtener un grado o nivel de las funciones cognitivas que se clasifican como:

- a) Normal alto
- b) Normal
- c) Alteraciones leves
- d) Alteraciones severas

La información y cuantificación de errores es suficientemente detallada para que los expertos puedan hacer interpretaciones cualitativas, mientras que otros profesionales puedan contar con índices objetivos, sin la necesidad de una interpretación cualitativa, para poder analizar parámetros como tasas de deterioro, efectos de primacía y tasa de adquisición.

Resultados de estudios relevantes

Se ha hecho relevante que el uso de medicamentos citotóxicos, especialmente los agentes quimioterapéuticos, administrados como parte del tratamiento sistémico de tumores sólidos (sin incluir los tumores del sistema nervioso central), pueden ocasionar daño a nivel cognitivo, sin embargo aún hay muchas preguntas sin responder, y según los expertos se requieren grandes muestras de diferentes instituciones para poder contestarlas. Grandes instituciones se han dado a la tarea de describir criterios similares y definiciones más específicas para daño cognitivo y cambios en el desempeño cognitivo, lo cual permita mejorar y homogeneizar criterios.

Según las recomendaciones de la International Cognition and Cancer Task Force (9), las variables a tomar en cuenta deberán ser: edad, desempeño cognitivo previo al tratamiento, esquema de tratamiento establecido, dosis, intervalo de administración, evaluación del estado emocional (depresión y ansiedad).

Existen varios estudios que han tratado de demostrar los cambios cognitivos ocasionados por el tratamiento con quimioterapia, sin embargo en un Metanálisis también se ha observado que el diseño del estudio tiene impacto en los resultados, es por ello que algunos son positivos y otros no. Aquellos con mejores resultados son aquellos con evaluaciones pre y post tratamiento, además de tomar otras variables en cuenta como estado hormonal de las pacientes, el consumo de bebidas alcohólicas, tratamientos que afecten la cognición, antecedentes de enfermedad a nivel de sistema nervioso central.

En el estudio COGITO, la menopausia no fue un estado que afectara el estado cognitivo de las pacientes. En este mismo estudio al menos una tercera parte de las pacientes evaluadas antes del tratamiento ya presentaban alguna alteración cognitiva, sin embargo posterior al tratamiento en la segunda evaluación, una cuarta parte de estas pacientes presentaban deterioro y otra cuarta parte presentaban mejoría en la función cognitiva, pero sin poder lograr identificar un patrón específico de alteración en alguna función. (9)

Pregunta de Investigación

¿El tratamiento con quimioterapia neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama EC III que acuden a consulta de primera vez del servicio de Oncología Médica del Hospital General de México, modifica el estado cognitivo?

Justificación

La evaluación de las funciones cognoscitivas en condiciones normales y patológicas, ha despertado la necesidad de contar con nuevos instrumentos de medición confiables y objetivos. Las enfermedades sistémicas como el cáncer, independientemente de la edad de los sujetos, frecuentemente ocasiona alteraciones y fluctuaciones en el funcionamiento mental son los primeros síntomas observables; Si esto se detecta oportunamente, permite no solo a médicos sino al resto del equipo que está en contacto con los pacientes, a promover el cuidado y atención de los mismos.

La evaluación del funcionamiento cognoscitivo es esencial no solo para el diagnóstico de condiciones patológicas, sino también para el manejo médico y conductual de los pacientes, sin embargo, debido a que la conducta humana es compleja y multifacética, frecuentemente estas alteraciones o cambios no son detectados oportunamente por los profesionistas involucrados en el diagnóstico y manejo de los enfermos. Es por ello que sin instrumentos objetivos existe hasta un 87% de fracaso en la detección de estos trastornos.

Dentro de los trastornos cognoscitivos presentados con mayor frecuencia después de una alteración del sistema nervioso central, se encuentran con problemas de atención y memoria, los cuales son dos procesos indispensables en la vida diaria de cualquier persona y necesarios para el adecuado funcionamiento de otros procesos cognitivos.

Se ha demostrado que los factores socioculturales son variables importantes cuando se llevan a cabo pruebas neuropsicológicas, sin embargo en América Latina con frecuencia este hecho no es considerado y los instrumentos de evaluación solamente se traducen, lo cual invalida los resultados. Debido al impacto del nivel sociocultural en las funciones cognoscitivas y el alto índice de analfabetismo en América Latina, las pruebas aplicadas deben estar adaptadas (por niveles de dificultad), en esta población y deben de contar con normas para distintos rangos de escolaridad.

Es por ello que el propósito de este estudio es probar la confiabilidad y validez de un instrumento de evaluación neuropsicológica para la evaluación de atención y memoria, para así poder contar con herramientas que proporcionen índices confiables y que permitan tener un diagnóstico temprano, así como predecir las alteraciones de estas funciones, obteniendo índices independientes del

funcionamiento en pruebas de atención, memoria y una puntuación total de atención y memoria, en pacientes con diagnóstico de cáncer de mama EC III que acuden al Hospital General de México O.D., que son candidatas a recibir un tratamiento con quimioterapia neoadyuvante, con la finalidad de valorar el impacto del tratamiento con quimioterapia y descartar otras variables como la ansiedad y la depresión en el desempeño de las mismas pruebas, así como valorar el impacto del apoyo de red social.

Esto nos permitirá con seguridad informar al paciente de los posibles efectos en el estado cognitivo que ocasiona la quimioterapia, brindarle apoyo para detección oportuna de estos cambios, y en caso de ser necesario tener ayuda profesional, para tener menor impacto en su vida cotidiana, una mejor rehabilitación al término del tratamiento, y una reintegración social completa.

Objetivos

Objetivo General: Conocer los efectos del tratamiento con quimioterapia en el estado cognitivo de las pacientes con el diagnóstico de cáncer de mama EC III que acuden a consulta de primera vez del servicio de Oncología Médica del Hospital General de México.

Los **Objetivos Específicos** son:

- Lograr una descripción inicial del funcionamiento cognitivo (rendimiento cognitivo), con la evaluación del estado cognitivo con la prueba Neuropsi (Atención y Memoria), escala de Depresión y Ansiedad y red de apoyo social, antes del inicio del tratamiento con quimioterapia y posteriormente al finalizar el tratamiento.
- Realizar además pruebas de Hamilton de ansiedad y depresión y cuestionario de red de apoyo social para valorar el impacto de estos resultados en el desempeño del resto de las pruebas.
- Definir el impacto que tiene los años de escolaridad en el desempeño de las pruebas, debido a que Neuropsi (Atención y Memoria) es una prueba que evalúa el desempeño de acuerdo a los años de estudio.
- Identificar cual es el desempeño que las pacientes tienen al realizar estas pruebas, comparar los resultados de las evaluaciones antes y después del tratamiento, y verificar si el tratamiento con quimioterapia afecta su estado cognitivo.
- Determinar si el apego al tratamiento es adecuado, cual es la secuencia de tratamiento más utilizada, la frecuencia con la que se presentan los diferentes tipos de toxicidad y su impacto en el desempeño de las pacientes.

Metodología

- Se seleccionarán pacientes en la consulta del servicio de Oncología Médica de primera vez del Hospital General de México, durante un 1 año, iniciando en Junio de 2011 hasta Junio de 2012.
- Las pacientes candidatas a participar serán aquellas que tengan **diagnóstico de cáncer de mama etapa clínica III**, pacientes no candidatas a tratamiento quirúrgico de inicio, y deben recibir tratamiento con quimioterapia neoadyuvante. Las pacientes deberán contar con estudios de extensión como gammagrama óseo, ultrasonido hepático y radiografía de tórax para descartar enfermedad metastásica. Las pacientes no seleccionadas para participar en el estudio serán aquellas que tengan diagnóstico de cáncer de mama etapas clínicas I, II o IV en caso de confirmar actividad metastásica, también pacientes con registro de consumo de alcohol intenso, trastornos de SNC previamente diagnosticados, tratamiento farmacológico con antidepresivos, que no hable español, analfabeta o bien que por decisión propia no desee participar en el estudio.
- A las pacientes candidatas a participar en el estudio, se les realizará la historia clínica completa, evaluación médica con exploración física completa, así como la explicación del diagnóstico, del tratamiento que llevará la paciente, además de invitarles a participar en el estudio explicándoles las pruebas a realizar para conocer su estado intelectual, estado emocional (depresión y ansiedad), estado de atención y memoria y se realizará la firma de consentimiento informado. Las pacientes serán enviadas, con previa cita, al servicio de psicología para la primera evaluación que se llevará a cabo antes del inicio del tratamiento de quimioterapia, con Test de Dominos, Raven (estado intelectual), Neuropsi: Atención y Memoria, Escala de Hamilton de ansiedad y depresión (estado emocional) y cuestionario de red de apoyo social.
- Se llevará a cabo el seguimiento de la paciente durante el tratamiento con quimioterapia, en base al expediente médico y citas al servicio de oncología médica para valorar apego al tratamiento, tolerancia al mismo registrando eventos de toxicidad y el grado de presentación, así como respuesta al tratamiento.

- El tratamiento neoadyuvante con quimioterapia podrá tener diferente secuencia, según el reporte de resultado de la prueba de inmunohistoquímica, sin embargo el criterio para la prescripción del tipo de tratamiento SOLAMENTE será de decisión clínica (independientemente de los objetivos y necesidades de la investigación), con las siguientes opciones:

AC (Doxorrubicina 60mg/m²/CFA 600 mg/m²) a seguir con Paclitaxel 80mg/m² semanal x 12 aplicaciones

AC (Doxorrubicina 60mg/m²/CFA 600 mg/m²) a seguir con Paclitaxel 175 mg/m² trisemanal x 4 ciclos

AC (Doxorrubicina 60mg/m²/CFA 600 mg/m²) a seguir con Docetaxel 100 mg/m² trisemanal x 4 ciclos

*En caso de tratarse de un tumor Her2 neu positivo las pacientes podrán llevar tratamiento con Trastuzumab semanal a dosis de impregnación de 4 mg/kg y dosis de mantenimiento de 2 mg/kg o trisemanal a dosis de impregnación de 8 mg/m² y de mantenimiento de 6 mg/m², durante la fase de taxanos.

*En caso de tumores triple negativo se puede considerar el esquema de antraciclinas seguido de Carbotaxol con Paclitaxel a 175mg/m² seguido de Carboplatino a AUC de 6 dosis trisemanales o bien Gemcitabine/Carboplatino con dosis de Gemcitabine 1000mg/m² y Carboplatino a AUC de 6, ambos esquemas x 4 ciclos.

- Al finalizar y completar el tratamiento con quimioterapia neoadyuvante, que suele tomar un tiempo de aproximadamente 8 meses, las pacientes deberán realizar la segunda evaluación neuropsicológica con las mismas pruebas iniciales con Test
- de Dominos, Raven, Neuropsi: Atención y Memoria, Escala de Hamilton de ansiedad y depresión y cuestionario de red de apoyo social.
- Se realizará registro de los resultados en la base de datos en el SPSS, para continuar con el análisis de resultados.
- El estudio será sometido al comité de Ética del Hospital General de México.

Definición operacional de las variables

De acuerdo a la hipótesis planteada, las variables serán:

Variable Independiente	Definición conceptual
Tratamiento neoadyuvante en cáncer de mama	Tratamiento con quimioterapia que se ofrece antes de un tratamiento radical (cirugía). (16)

Variable Independiente	Definición operacional
Tratamiento neoadyuvante en cáncer de mama	<p>La prescripción del tipo de tratamiento SOLAMENTE será de decisión clínica, de acuerdo a las características de las pacientes y el estado de la inmunohistoquímica del tumor (independientemente de los objetivos y necesidades de la investigación), las siguientes son opciones de tratamiento:</p> <p>AC (Doxorrubicina 60mg/m2/CFA 600 mg/m2) a seguir con Paclitaxel 80mg/m2 semanal x 12 aplicaciones. AC (Doxorrubicina 60mg/m2/CFA 600 mg/m2) a seguir con Paclitaxel 175 mg/m2 trisemanal x 4 ciclos. AC (Doxorrubicina 60mg/m2/CFA 600 mg/m2) a seguir con Docetaxel 100 mg/m2 trisemanal x 4 ciclos.</p> <p>*En caso de tratarse de un tumor Her2 neu positivo las pacientes podrán llevar tratamiento con Trastuzumab semanal a dosis de impregnación de 4 mg/kg y dosis de mantenimiento de 2 mg/kg o trisemanal a dosis de impregnación de 8 mg/m2 y de mantenimiento de 6 mg/m2, durante la fase de taxanos. (16)</p> <p>*En caso de tumores triple negativo se puede considerar el esquema de antraciclinas seguido de Carbotaxol con Paclitaxel a 175mg/m2 seguido de Carboplatino a AUC de 6 dosis trisemanales o bien Gemcitabine/Carboplatino con dosis de Gemcitabine 1000mg/m2 y Carboplatino a AUC de 6, ambos esquemas x 4 ciclos.</p>

Variables Dependientes	Definición conceptual
Nivel Intelectual inicial	Es la capacidad de entender, asimilar, elaborar información y utilizarla para resolver problemas. (17)
Estado cognitivo / Funciones cognoscitivas	<p>Conjunto de facultades esenciales para enfrentarse con éxito a las demandas que trae consigo el aprendizaje. En la evaluación de la integridad de las funciones cognoscitivas es necesario primero establecer la habilidad del paciente para enfocar y sostener la atención, antes de evaluar funciones más complejas como la memoria y las funciones ejecutivas.</p> <p>La atención se define como la habilidad para “orientarse hacia” y “enfocarse sobre” un estímulo específico y la concentración es la habilidad para sostener o mantener la atención.</p> <p>La memoria es un mecanismo o proceso que permite conservar la información transmitida por una señal después de que se ha suspendido la acción de dicha señal. La memoria permite almacenar experiencias y percepciones para evocarlas posteriormente. El tiempo que se retiene la información puede variar desde segundos, hasta semanas o años. Existen diferentes etapas en la memoria: una fase de retención o de registro, en la cual el sujeto recibe la información, una fase de almacenamiento de conservación de la información y una fase de evocación o de recuperación de la huella de memoria.</p> <p>Las funciones ejecutivas se han definido como los procesos que asocian ideas, movimientos y acciones simples y los orientan a la resolución de conductas complejas. Las funciones ejecutivas incluyen procesos como anticipación, selección de una meta y la capacidad de secuenciar, planear y organizar la conducta. Estas habilidades son necesarias para poder llevar a cabo conductas socialmente apropiadas y ser un sujeto independiente. (18)</p>
Estado emocional: depresión, ansiedad, estrés	<p>Depresión: Trastorno del estado de ánimo, que dura por lo menos dos semanas, en las cuales la persona muestra, tristeza extrema, pérdida de la alegría o interés en la vida, y otros síntomas como cambio de peso, insomnio, sentimientos de inutilidad o culpa, pérdida de la memoria, incapacidad para concentrarse y pensamientos sobre la muerte o suicidio. (19)</p> <p>Ansiedad: Se trata de una emoción compleja, difusa y desagradable que conlleva serias repercusiones psíquicas u orgánicas en el sujeto; implica sensaciones conscientes de temor, aprehensión, anticipación de peligro o amenaza; habitualmente sin facultad para descubrir una amenaza determinada que pudiera explicar estas sensaciones. (20 y 21)</p>

Variables Dependientes	Definición operacional
Nivel Intelectual inicial	<p>Se obtendrá a partir del puntaje de las siguientes pruebas:</p> <p><u>Test de Dóminos:</u> es un test no verbal de inteligencia, construido con el propósito de establecer la capacidad de una persona para aprender correctamente, el número de puntos de grupos de dominós, descubrir el principio ordenador de esos grupos, y mediante la aplicación de ese principio averiguar cuántos puntos le corresponde a cada mitad en blanco de un dominó para completar patrones.</p> <p>Se destina a valorar la capacidad del sujeto para conceptualizar y aplicar el pensamiento sistemático a nuevos problemas.</p> <p>En este test no depende del ambiente, la educación o la experiencia del examinado, está basado en función directa del factor g de la inteligencia, permitiendo obtener rápidamente una estimación de la capacidad intelectual del paciente ha evaluar.</p> <p><u>Test de matrices progresivas de J.C. Raven:</u> El test de Matrices Progresivas de Raven consta de 60 matrices o dibujos, a cada uno de estos dibujos le falta una parte. Estas matrices se agrupan en cinco series (A, B, C, D, E), cada serie está integrada por 12 ítems. Dentro de cada serie, a medida que avanza la tarea, va en aumento el grado de complejidad de la misma. Siempre la serie precedente presenta menor complejidad que la siguiente, aunque en cada nueva serie los primeros ítems tienen menor complejidad que los últimos que le antecedieron de la serie anterior. Las series A y B presentan tareas más fáciles que requieren precisión en la discriminación. Las series C, D y E, son las que plantean problemas más difíciles de resolver, el tipo de razonamiento implicado es el analógico, permutación y alteraciones del modelo y otras relaciones lógicas.</p> <p>Los resultados se expresarán en la siguientes clasificación de acuerdo a los percentiles en rango:</p> <p>Deficiente – 5 Inferior al término medio – 25 y 10 Termino medio – 50 Superior al término medio: 90 y 75 Superior – 95</p>

<p>Estado cognitivo / Funciones cognoscitivas</p>	<p><u>Neuropsi: Atención y Memoria 6 a 85 años:</u> es un instrumento confiable y objetivo, diseñado a partir de sólidas bases teóricas y experimentales de la neuropsicología. Cuenta como se mencionó, con datos normativos de 6 a 85 años de edad y permite evaluar con detalle los procesos de atención y memoria en pacientes psiquiátricos, geriátricos, neurológicos, y pacientes con diversos problemas médicos, en este caso pacientes con diagnóstico de cáncer de mama. Esta prueba permite obtener índices independientes de atención, memoria así como puntuación global de atención y memoria. Orientación: nivel de conciencia y estado general de activación.</p> <p>-Atención y concentración: antes de evaluar las funciones cognoscitivas, se debe establecer primero la habilidad del paciente para enfocar y sostener la atención. La prueba permite la evaluación del proceso de atención selectiva y concentración con pruebas como detección visual, retención de dígitos en progresión y cubos en progresión. Una ejecución defectuosa puede observarse después de un daño cerebral resultando en mayores tiempos de reacción y fallas para inhibir respuestas inadecuadas.</p> <p>-Memoria: la memoria es un mecanismo o proceso que permite conservar la información transmitida por una señal después de que se ha suspendido la acción de dicha señal. Nos permite almacenar experiencias y percepciones para poder evocarlas posteriormente. Se evaluará memoria sensorial, memoria a corto plazo, memoria a largo plazo.</p> <p>La ventaja de esta prueba es poder separar a los pacientes por edades: 6-7, 8-9, 10-11, 12-13, 14-15, 16-30, 31-55, 56-64 y 65-85, además de dividirlos de acuerdo a 3 niveles de escolaridad: bajo de 0 a 3 años de estudio, medio de 4 a 9 años de estudio, alto de 10 a 24 años de estudio.</p> <p>La calificación de la prueba aporta tanto datos cuantitativos y cualitativos, y se pueden obtener en aproximadamente 20 min, y se obtienen calificaciones por separado, para detectar la presencia de deficiencias en los procesos atencionales y/o en los procesos amnésicos. Todo esto puede normarse con una medida de 100 más menos 15 puntos.</p>
---	---

	<p>Con las puntuaciones es posible obtener un grado o nivel de las funciones cognitivas que se clasifican como:</p> <ul style="list-style-type: none"> e) Normal alto f) Normal g) Alteraciones leves h) Alteraciones severas (22)
<p>Estado emocional: depresión, ansiedad, estrés</p>	<p>Se obtendrá con la escala de <u>valoración de Hamilton para la evaluación de la depresión (Hamilton depresión rating scale (HDRS))</u> es una escala, heteroaplicada, diseñada para ser utilizada en pacientes diagnosticados previamente con alguna enfermedad y que se encuentren en riesgo de presentar depresión, con el objetivo de evaluar cuantitativamente la gravedad de los síntomas.</p> <p>Se valora de acuerdo con la información obtenida en la entrevista clínica y acepta información complementaria de otras fuentes secundarias. (23)</p> <p>Cada cuestión tiene entre tres y cinco posibles respuestas, con una puntuación de 0-2 ó de 0-4 respectivamente. La puntuación total va de 0 a 52, con los siguientes puntos de corte:</p> <ul style="list-style-type: none"> No deprimido: 0-7 Depresión ligera/menor: 8-13 Depresión moderada: 14-18 Depresión severa: 19-22 Depresión muy severa: >23 <p>Para la evaluación de la respuesta al tratamiento se ha definido como respuesta una disminución mayor o igual del 50% de la puntuación inicial de la escala, respuesta parcial como una disminución entre el 25-49% y una no respuesta como una reducción de menos del 25%. (24)</p> <p>Ansiedad</p> <ul style="list-style-type: none"> 0 a 7: sin ansiedad 8 a 10: ansiedad menor > 0 igual a 11: ansiedad mayor

Covariables	Definición conceptual
Edad	Número de años cumplidos de la población estudiada.
Escolaridad	Número de años de educación formal.
Estado Socioeconómico	Se refiere al status que posee el encuestado y su familia, es decir, el estilo de vida, ambiente en el que se desenvuelve, perfil educativo de los miembros de su hogar, servicios a los que tienen acceso y tipo de comodidades.
Menopausia	Es en general la ausencia definitiva de menstruación y un estado profundo y permanente de la disminución de la síntesis de estrógenos a nivel ovárico. (25) Analizando estudios relacionados, parece ser que la menopausia (natural o inducida por la quimioterapia) puede ser una fuerte co-variable que incida en el desempeño cognitivo.
Covariables	Definición Operacional
Edad	Se registrara la edad en años cumplidos.
Escolaridad	Se registrara el número de años de educación formal.
Estado Socioeconómico	Nivel 1: vulnerabilidad e inestabilidad económica. Nivel 2: situación desfavorable con ingresos no fijos. Nivel 3: situación estable con ingresos fijos.
Menopausia	Registrar cual es el estado de la paciente antes del inicio del tratamiento con quimioterapia y posterior a este: <ul style="list-style-type: none"> - Premenopáusica (menstruación) - Postmenopáusica Durante el tratamiento con quimioterapia se puede presentar amenorrea secundaria en aquellas pacientes premenopáusicas (25)

Tipo y diseño del estudio

- Estudio observacional, cohorte y prospectivo.

Se realizará selección de pacientes que cumplan criterios de inclusión, para valoración del estado intelectual previo (funcionamiento cognitivo) al inicio de quimioterapia, prueba Neuropsi: atención y memoria (antes del inicio de tratamiento con quimioterapia), escala de Hamilton para depresión y ansiedad, así como cuestionario de red de apoyo social.

Posteriormente las pacientes iniciarán tratamiento con quimioterapia, se realizará seguimiento de las pacientes durante el tratamiento, mediante citas médicas, se valora el tiempo transcurrido entre la primera evaluación y al término del tratamiento con quimioterapia se realizará la segunda evaluación, que consta de las misma secuencia de pruebas.

Comparar los resultados de las diferentes mediciones de neuropsi: Orientación, atención, concentración, memoria, lenguaje, habilidades visoespaciales, funciones ejecutivas, lectura, cálculo y escritura, con relación al cuestionario inicial, y valorar los resultados estratificando a las pacientes como lo hace la prueba, por años de escolaridad, para detectar si existen cambios neuropsicológicos posterior al tratamiento con quimioterapia.

Se tomarán en cuenta los resultados de las demás pruebas de ansiedad, depresión y red de apoyo social, valorando los cambios en esos resultados y su relación con los resultados de las demás pruebas.

Población y tamaño de la muestra

En la actualidad tenemos 160 pacientes al año, con diagnóstico de cáncer de mama EC III, valorados por el servicio de oncología médica para recibir tratamiento con QT neoadyuvante, a los cuales se aplicarán los criterios de inclusión y de exclusión.

Criterios de inclusión, exclusión y eliminación

Características de los pacientes	
Criterios de Inclusión	Pacientes con Diagnóstico de cáncer de mama etapa clínica III , pacientes no candidatas a tratamiento quirúrgico de inicio, y deben recibir tratamiento con quimioterapia neoadyuvante. Las pacientes deberán contar con estudios de extensión como gammagrama óseo, ultrasonido hepático y radiografía de tórax para descartar enfermedad metastásica.
Criterios de exclusión	Las pacientes no seleccionadas para participar en el estudio serán aquellas que tengan diagnóstico de cáncer de mama etapas clínicas I, II o IV en caso de confirmar actividad metastásica, también pacientes con registro de consumo de alcohol intenso, trastornos de SNC previamente diagnosticados, tratamiento farmacológico con antidepresivos, que no hable español, analfabeta, o bien que no desee participar en el estudio.

Análisis de Resultados

De acuerdo a la literatura, el diseño ideal del estudio deberá tomar en cuenta las variables importantes y determinantes, en el posible deterioro del desempeño cognitivo, para lo cual un estudio prospectivo y longitudinal, con evaluación del desempeño cognitivo antes del inicio del tratamiento con quimioterapia y seguimiento a largo plazo, es lo ideal. Sin embargo debido a la complejidad del diseño del estudio, es factible realizar un estudio observacional, descriptivo inicial que permita identificar las variables determinantes para el desarrollo del mismo, lo que permitirá formación de grupos que ayuden a estudiar los efectos del tratamiento con quimioterapia.

De acuerdo al tamaño de la muestra obtenida hasta ahora de 33 pacientes, pudimos realizar un estudio observacional y descriptivo de las características de nuestra población, logrando obtener los siguientes datos de acuerdo a las covariables estudiadas:

1) EDAD:

La media de edad de las pacientes es de 45 años de edad. De acuerdo a grupos etáreos, se tienen de 20 a 30 años de edad con 2 pacientes, con 31 a 40 años de edad 8 pacientes, con 41 a 50 años 12 pacientes, 51 a 60 años 7 años, de 61 a 65 años con 4 pacientes. (Gráfica 1)

2) ESCOLARIDAD:

La mediana de escolaridad en la población estudiada es de 9 años de escolaridad, lo que corresponde a secundaria completa, con 11 pacientes con ese grado de escolaridad, el siguiente grado de escolaridad más frecuente fue primaria completa con 6 años de escolaridad en 10 pacientes más. El grado más bajo de escolaridad es de 3 y 4 años de escolaridad. (Gráfica 2)

Años de escolaridad	Frecuencia	Porcentaje
3	2	6.1%
4	2	6.1%
5	1	3.0%
6	10	30.3%
9	11	33.3%
10	2	6.1%
11	1	3.0%
12	4	12.1%
Total	33	100%

3) ESTADO SOCIOECONÓMICO:

- El servicio de trabajo social, realiza una evaluación a las pacientes y a sus familias, con lo cual se obtiene un estado que evalúa no solo los ingresos económicos, sino también las condiciones familiares de educación, vivienda, servicios y comodidades, teniendo 6 niveles de clasificación, sin embargo nos enfocamos a los 3 primeros niveles, debido a que nuestra población estudiada solo se ubicaba dentro de estos tres primeros niveles, lo que les confiere ser población vulnerable.
- La mediana, es el nivel socioeconómico 2 siendo definido como la población que se encuentra en situación desfavorable, con gastos recurrentes por enfermedad crónica, falta de recursos y sin ingresos fijos, sin embargo es importante mencionar que 5 pacientes más tienen un nivel socioeconómico 3 que es una población no en mejor estado económico pero en situación menos desfavorable que tiene empleo estable e ingresos fijos. (Gráfica 3).
- Todas las pacientes cuentan con apoyo institucional que cubre los gastos recurrentes por la enfermedad crónica a la que se enfrentan. Los gastos que tiene que cubrir las pacientes, son para transportación al hospital y su sustento personal y familiar.

Estado socioeconómico	Frecuencia	Porcentaje
Vulnerabilidad e inestabilidad económica	5	15.2%
Situación desfavorable con ingresos no fijos	19	57.6%
Situación estable con ingresos fijos	9	27.3%
Total	33	100%

4) DEPRESIÓN Y ANSIEDAD:

- La depresión y ansiedad se encuentran relacionadas entre sí antes del tratamiento de quimioterapia, a mayor nivel de depresión mayor nivel de ansiedad, relación es directamente proporcional, y estos niveles del estado emocional cambian mínimamente, teniendo como media antes del tratamiento de 14.64 lo que corresponde a una depresión moderada, posterior a tratamiento una media de 13.78 que se mantiene como depresión moderada y con una diferencia no significativa. Para ansiedad la media pretratamiento fue de 13.45 y posterior a tratamiento 14.19, lo que corresponde a un nivel de ansiedad mayor, manteniéndose sin diferencia significativa.

- Además, las pacientes que no muestran depresión antes del tratamiento con quimioterapia, tienden a mantenerse en el mismo estado emocional. Cuando las pacientes no tienen depresión no se excluye la ansiedad, pero si llega a manifestarse, es en un nivel bajo.
- Por la presencia de ambos (depresión y ansiedad) podría hablarse de que las pacientes cursan con un estado mixto ansioso- depresivo, antes, durante y después del tratamiento con quimioterapia.

5) MENOPAUSIA:

- Se tienen 25 pacientes premenopáusicas, además de 8 pacientes postmenopáusicas.
- El estado hormonal de las pacientes no se relacionó con el estado emocional, ni cambios del mismo antes o después del tratamiento con quimioterapia.

6) CLASIFICACION DEL CÁNCER DE MAMA SEGÚN ETAPA CLÍNICA, HISTOLOGÍA, TRATAMIENTO Y TOXICIDAD

Se tienen 16 pacientes con EC IIIA, 16 pacientes con EC IIIB y 1 paciente con EC IIIC. Requirieron tratamiento con quimioterapia neoadyuvante, el cuál fue seleccionado de acuerdo a criterio clínico, se llevo a cabo en un promedio (de inicio a fin de tratamiento) de 5.6 meses, que fue cercano a lo esperado (6 meses).

De acuerdo al estado de inmunohistoquímica, se obtuvieron las siguientes características (**Gráfica 4**):

- Luminal B:
 - a) Se tienen 9 pacientes con este subtipo histológico.
 - b) La etapa clínica más frecuente en este subtipo histológico fue IIIA.
 - c) El rango de edad de presentación va de 30 a 63 años de edad.
 - d) El tipo de tratamiento más frecuente para este subtipo histológico fue AC x 4 seguido de Paclitaxel trisemanal x 4, seguido de AC x 4 y Paclitaxel semanal, y solo una paciente tratamiento secuencial invertido con Paclitaxel semanal seguido de AC.
 - e) Sin presentar toxicidad con estos esquemas de tratamiento.
 - f) 3 pacientes fueron llevada a tratamiento radical con cirugía, 4 pacientes se enviaron a RT por una respuesta clínica menor del 50% y 2 progresaron y requirieron tratamiento con segunda línea de quimioterapia.

- Luminal A:
 - a) 2 pacientes con este subtipo histológico, de 46 y 48 años de edad.
 - b) En EC IIIA.
 - c) El tratamiento utilizado fue AC x 4 seguido de Paclitaxel trisemanal.
 - d) Con toxicidad hematológica en el primer ciclo de Paclitaxel trisemanal con síndrome anémico leve.
 - e) Se logró tratamiento radical con cirugía en ambas pacientes.

- Her 2 neu Positivo con Receptores hormonales positivos:
 - a) 8 pacientes con este subtipo histológico.
 - b) La EC más frecuente con este subtipo histológico fue EC IIIB.
 - c) El rango de edad abarcó de 31 a 63 años.
 - d) 4 pacientes con AC x 4 seguido de paclitaxel semanal/ trastuzumab sin embargo una de ellas no fue posible el tratamiento con trastuzumab por FEVI menor de 50%, 3 pacientes con esquema AC x 4 seguido de paclitaxel/ trastuzumab trisemanal, y una paciente con tratamiento secuencial invertido con paclitaxel/ trastuzumab semanal seguido de AC x 4.
 - e) La toxicidad se presentó en una paciente con el esquema AC en el ciclo 1 y en esta misma paciente en el 3er ciclo con toxicidad hematológica con neutropenia g III, y paclitaxel semanal con sx anémico leve.
 - f) 3 pacientes lograron tratamiento radical quirúrgico, 3 más recibieron radioterapia y una más presentó progresión de la enfermedad y 2 requirieron cambio a una segunda línea de tratamiento.

- Her 2 neu Positivo con Receptores hormonales negativos:
 - a) 6 pacientes con este subtipo histológico.
 - b) La EC más frecuente con este subtipo histológico fue EC IIIB y una paciente EC IIIC.
 - c) El rango de edad abarcó de 24 a 65 años, siendo la presentación de edad más variable.
 - d) 4 pacientes con AC x 4 seguido de paclitaxel trisemanal/ trastuzumab, 1 paciente con esquema AC x 4 seguido de paclitaxel/ trastuzumab semanal, y una paciente con tratamiento secuencial invertido con paclitaxel/ trastuzumab semanal seguido de AC x 4.
 - e) La toxicidad se presentó en una paciente con el esquema AC en el ciclo 1 con neutropenia g IV y en esta misma paciente en el 3er ciclo de AC con toxicidad hematológica con neutropenia g III.
 - f) 4 pacientes lograron tratamiento radical quirúrgico, 3 más recibieron radioterapia y una más presentó progresión de la enfermedad, 1 paciente se envió a radioterapia por respuesta parcial menor del 50% y 1 requirió cambio a una segunda línea de tratamiento.

- Triple negativo:

- a) 8 pacientes de este subtipo histológico.
- b) La EC más frecuente fue IIIB y IIIA.
- c) El rango de edad fue de 40 a 61 años de edad.
- d) El esquema de tratamiento más utilizado en 4 pacientes fue AC x 4 seguido de esquema que incluyera agente platinado, más frecuente Carbotaxol, 1 paciente con Gemcitabina y Carboplatino, 1 paciente con tratamiento secuencial invertido con paclitaxel semanal seguido de AC x 4, una con AC x 4 seguido de docetaxel x 4, y una más con AC x 4 seguido de paclitaxel x 4.
- e) La toxicidad fue para el esquema de Gemcitabina y Carboplatino con neutropenia g III en el segundo ciclo de tratamiento.
- f) 5 pacientes lograron cirugía, 1 más se llevó a RT, 2 progresaron locoregionalmente iniciando tratamiento con segunda línea.

Independientemente del estado de inmunohistoquímica, el esquema de tratamiento más utilizado fue AC x 4 seguido de Paclitaxel trisemanal, no logramos identificar una relación entre el estado emocional de las pacientes y modificaciones del mismo posterior a la aplicación de quimioterapia, aparentemente el estado emocional no se relaciona con el tipo de tratamiento utilizado, además de que las pacientes inician tratamiento con alteraciones del estado emocional y se mantienen prácticamente sin cambios al finalizar el tratamiento. Se observó que en las pacientes que inicialmente no estaban deprimidas, el tratamiento no modificó el estado emocional, ya que este no cambió al finalizar la quimioterapia.

7.- TOXICIDAD:

- a) La toxicidad no tuvo un predominio de edad, ya que se presentó en 5 pacientes con edades de 35, 46, 51, 60 y 65 años y la EC más frecuente fue IIIB.
- b) Se relacionó en una paciente durante el primer y tercer ciclo de AC con neutropenia g III, en otra paciente en el segundo ciclo de gemcitabina y carboplatino con neutropenia g III, la tercer paciente con el Paclitaxel semanal con síndrome anémico leve, la cuarta paciente con el primer ciclo de Paclitaxel trisemanal también con síndrome anémico leve y la quinta paciente con AC x 4 seguido de Docetaxel/ Trastuzumab en el primer y tercer ciclo de AC.

- c) No es posible establecer una relación entre estas pacientes que presentaron toxicidad y alguna repercusión de la misma en el estado emocional o neurológico posterior al tratamiento de quimioterapia.

8.- TRATAMIENTO POSTERIOR A QUIMIOTERAPIA:

- a) 17 pacientes lograron tratamiento con cirugía radical por respuesta clínica de más del 50%, 9 pacientes se llevaron a radioterapia por mala respuesta clínica menor al 50%, 2 pacientes más no continuaron tratamiento y 5 más presentó progresión de la enfermedad continuando tratamiento con segunda línea de quimioterapia.
- b) El tiempo para lograr realizar la cirugía posterior a haber recibido el tratamiento con quimioterapia fue en promedio de 2 meses.
- c) No fue posible identificar el esquema de tratamiento con mayor efectividad.

9.- Desempeño Cognitivo: Es importante describir los datos encontrados en relación a la variable dependiente:

- Nivel intelectual: Las pacientes fueron evaluadas al inicio del tratamiento por medio la Escala general de Matrices Progresivas de Raven. Los cuales arrojaron que el 39.4% de las pacientes seleccionadas son deficientes intelectualmente lo que corresponde a un percentil 5 de la población general. El 27.3% de la muestra tiene inteligencia inferior a la media, el 27.3% de la muestra tiene un nivel normal de inteligencia y un 6% superior al término medio. Estos resultados son confirmados por ambas pruebas. (Gráfica 5 y 6).
- Notamos que el desempeño observado mediante la prueba de Dominos, las pacientes tuvieron menores puntajes a comparación de la prueba de Raven.
- Neuropsi: Atención y memoria:
 - a) Con respecto al desempeño de atención y funciones ejecutivas, que contempla la habilidad del paciente para enfocar y sostener la atención en las actividades que realiza, capacidades visoespaciales y construccionales, como en su habilidad para dibujar objetos sencillos, copiar modelos o diseños más complejos, que exigen que el paciente sea capaz de analizar situaciones, descubrir métodos para realizar una tarea y sintetizar unidades pequeñas en un todo. Los resultados demuestran que no se presentan cambios en la evaluación antes y después del tratamiento, ni tampoco en relación a los años de estudio (Gráfica 7, 8 y 9).

- b) En cuanto a memoria, que contempla la memoria a corto y largo plazo así como la memoria de trabajo, tampoco se observan cambios ni en relación a antes y después del tratamiento, ni en relación a años de escolaridad (Gráfica 10, 11 y 12).

- c) Por lo tanto en el total de atención y memoria, los puntajes obtenidos por medio de la aplicación del neuropsi, fue posible observar que las pacientes no presentaron cambios significativos entre la evaluación antes y después del tratamiento, ni tampoco en relación a las covariables de edad, escolaridad o años de estudio, estado hormonal, estado socioeconómico, estado emocional de depresión y ansiedad antes y después del tratamiento, por lo que, como se ha mencionado, las variables contempladas en este estudio hasta ahora con la muestra estudiada de 33 pacientes, no muestran una correlación posible. (Gráfica 13, 14 y 15).

Conclusiones

El tamaño de la muestra hasta ahora es de 46 pacientes, sin embargo las que han terminado y con las cuales se realizó el estudio descriptivo son 33 pacientes. Este análisis exploratorio y descriptivo, nos permitió conocer la heterogeneidad de la muestra, lo que identificó que se requiere un diseño multivariado del estudio que permita controlar de forma individual el impacto de cada una de las variables. Obtener una prueba T de student para muestras relacionadas, tomando en cuenta la estratificación de los resultados de acuerdo a los años de edad y de escolaridad, premenopausia, postmenopausia, estado emocional, nivel socioeconómico, tratamiento, toxicidad y tolerancia al tratamiento, para evaluar si efectivamente el tratamiento con quimioterapia tiene un mayor impacto en el estado neuropsicológico de las pacientes y su relación con el resto de las variables, es lo ideal, sin embargo de acuerdo al tamaño de la muestra al realizarlo aún no es posible identificar alguna relación estadísticamente significativa, se planea continuar el estudio con reclutamiento de mayor número de pacientes para hacer posteriormente para el análisis estadístico.

El cálculo realizado es que se necesita una muestra de 15 a 20 pacientes por cada variable, tomando en cuenta 5 variables, se requiere una muestra de 120 a 150 casos, calculando seleccionar un promedio de 30 pacientes al año, el estudio deberá continuar incluyendo pacientes por un periodo aproximado de 4 a 5 años. Es importante mencionar que en la literatura se sugiere que este tipo de estudios pueden ser multiinstitucionales con la finalidad de reclutar mayor muestra, siempre y cuando se seleccionen con los mismos criterios a las pacientes.

- Inicialmente se seleccionó la prueba de Dominós y Raven debido a que son tests en los que no depende en un grado considerable la educación y la experiencia ya que se concentran en evaluar el nivel intelectual no verbal, sin embargo dadas las características de la población en las que el 50% resultan con un nivel deficiente de inteligencia, no es una prueba suficientemente sustancial para la evaluación de las pacientes puesto que no nos permite conocer habilidades específicas
- intelectuales. Por lo que se propone la aplicación del Test Beta III que evalúa la inteligencia no verbal, considerando un mayor panorama.

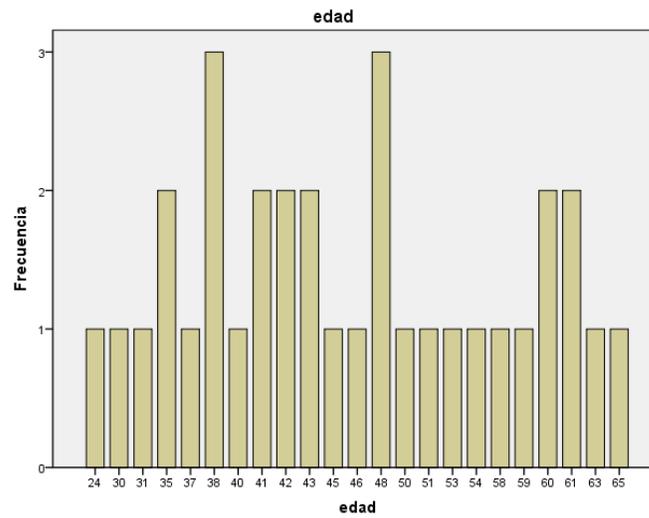
- Neuropsi: atención y memoria, fue una prueba adecuada para nuestra población, entendible, con ejecución sencilla, tiempo adecuado. En cuanto a los resultados el estado cognitivo no se afectó con el tratamiento neoadyuvante de quimioterapia, incluso podemos mencionar una tendencia a la mejoría de estas capacidades que tendrá que valorar cómo se comporta la muestra con una mayor cantidad de sujetos incluidos.
- El estado emocional, tomando en cuenta depresión y ansiedad, no influye en el estado cognitivo, ni se altero en el transcurso del tratamiento manteniendo los mismos niveles al término del mismo.
- Las pacientes manifiestan desde antes del inicio del tratamiento con quimioterapia neoadyuvante un trastorno del estado emocional mixto ansioso-depresivo, que prácticamente no se modifica o se modifica muy poco con respecto a la evaluación inicial al finalizar el tratamiento con quimioterapia. No es determinante la edad para la presentación de depresión y ansiedad. Es importante mencionar que las pacientes no llevaron ningún tipo de intervención psicológica ni farmacológica para este hecho, lo cual indica que la terapia enfocada a mejorar su estado emocional es indispensable para disminuir estos niveles y llevar una mejor calidad de vida, además de identificar y utilizar los recursos adaptativos de cada una de ellas.
- El estado hormonal (premenopáusia o postmenopausia) de las pacientes previo al tratamiento con quimioterapia neoadyuvante hasta ahora no muestra una correlación con el estado cognitivo ni con el estado emocional.
- El nivel socioeconómico 2 parece estar relacionado con mayor depresión y ansiedad, posiblemente debido a que las pacientes se enfrentan a la inestabilidad de su situación económica y el estado de la enfermedad repercute en sus actividades laborales, comprometiendo sus ingresos para las necesidades no solo individuales sino también probablemente del resto de la familia.
- Es importante compara nuestros resultados de un análisis exploratorio con la literatura internacional, en el metanálisis más reciente, que incluyó 17 artículos de pacientes con diagnóstico de cáncer de mama tratadas con dosis estándar de quimioterapia, pero comparando con un grupo control de pacientes sanas, se logró encontrar que el déficit cognitivo se produce al comparar a estas pacientes con grupo control, en el dominio de habilidad verbal y habilidad visoespacial. Las pacientes con tratamiento de quimioterapia ejecutan estas acciones peor que las pacientes sanas o bien que las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama pero sin tratamiento de quimioterapia, sin

tener relación con la edad y nivel educativo o grado de escolaridad. El déficit es muy pequeño en magnitud y en este estudio solo se reportó en la habilidad visoespacial y habilidad verbal. Además el comparar el grupo de pacientes con tratamiento de quimioterapia en el antes y después del tratamiento (sin comparación con el grupo control) no identifica cambios estadísticamente significativos, lo cual coincide con nuestro estudio.

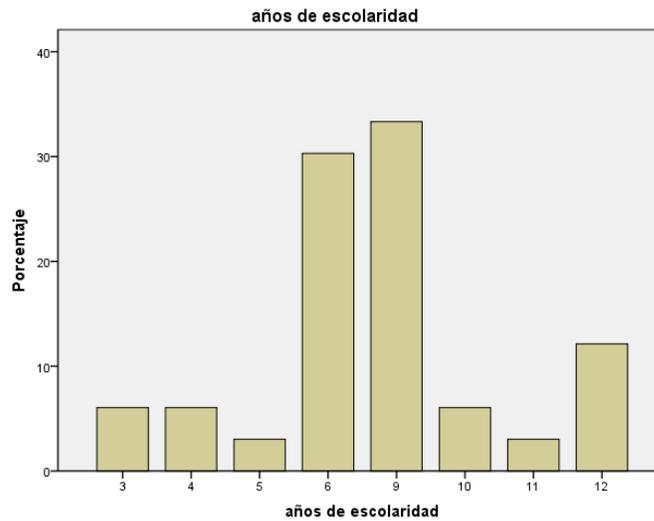
- Con este estudio se lograría implementar una metodología y una sistematización para el tratamiento multidisciplinario del cáncer de mama localmente avanzado, en la población del Hospital General de México.
- La aplicación de estos resultados, nos permitirá continuar con una línea de investigación dentro del área de Oncología y Psicología, creando una red de apoyo al paciente oncológico que se recibirá tratamiento con quimioterapia, para llevar un buen apego, así como una rehabilitación social del paciente al finalizar su tratamiento, con una reintegración a sus actividades habituales, disminuyendo el impacto negativo en su calidad de vida.

Tablas y Gráficas

Gráfica 1: Edad de la población estudiada.



Gráfica 2: Años de escolaridad de la población estudiada, mayoría para secundaria completa.



Gráfica 3: Frecuencia del estado socioeconómico de la población estudiada.

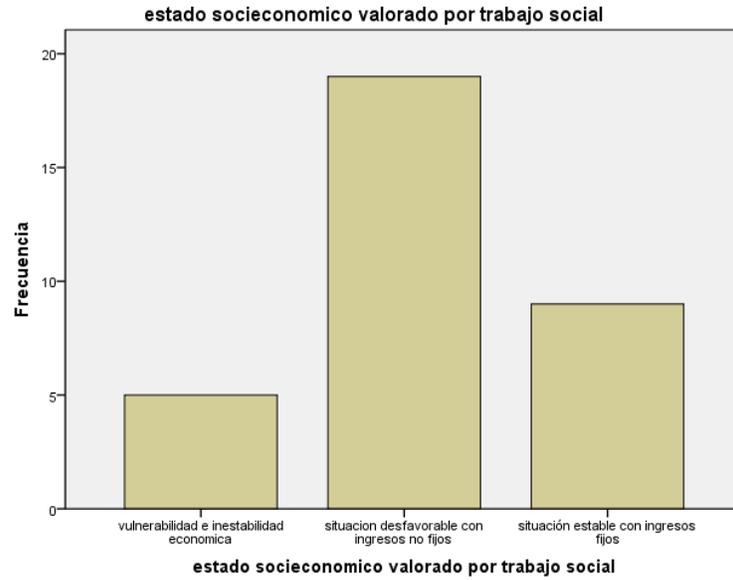


Tabla 1: Medias de resultados de depresión y ansiedad pre y postratamiento

		Estadísticos			
		puntuacion total depresion	puntuacion total de ansiedad	puntuacion total de ansiedad B	puntuacion total depresion B
N	Válidos	33	33	32	32
	Perdidos	0	0	1	1
Media		14.64	13.45	14.19	13.78

Tabla 2: Correlación de muestra relacionada, entre la variable depresión y ansiedad pretratamiento de quimioterapia.

Prueba de muestras relacionadas									
		Diferencias relacionadas				t	gl	Sig. (bilateral)	
		Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	95% Intervalo de confianza para la diferencia				
					Inferior				Superior
Par 1	nivel de depresion - nivel de ansiedad	.556	1.198	.179	.196	.915	3.112	44	.003

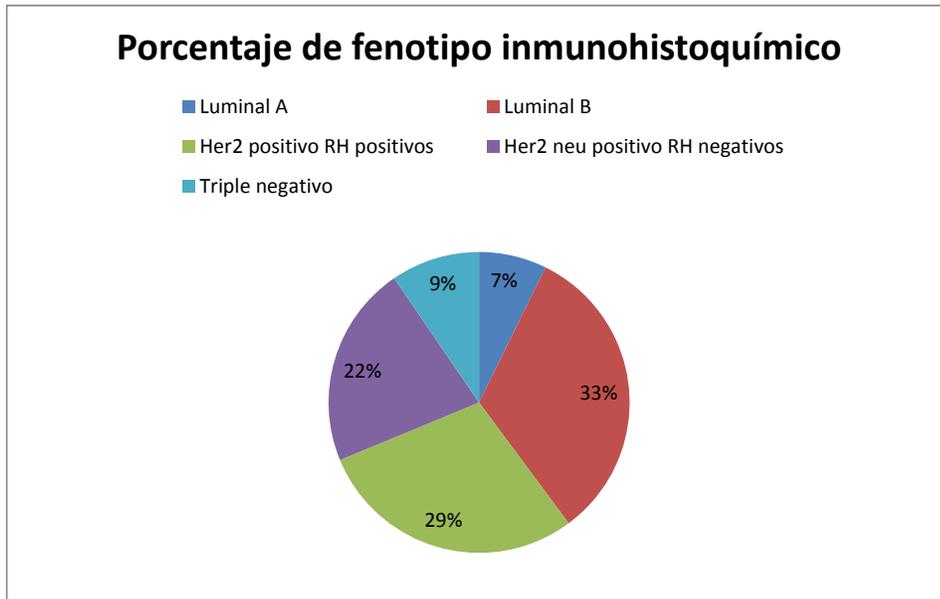
Tabla 3: Correlación de muestra relacionada, entre la variable depresión y ansiedad postratamiento de quimioterapia.

		Prueba de muestras relacionadas				t	gl	Sig. (bilateral)	
		Diferencias relacionadas							
		Media	Desviación tip.	Error tip. de la media	95% Intervalo de confianza para la diferencia				
Inferior	Superior								
Par 1	nivel de depresión B - nivel de ansiedad B	.063	1.366	.242	- .430	.555	.259	31	.798

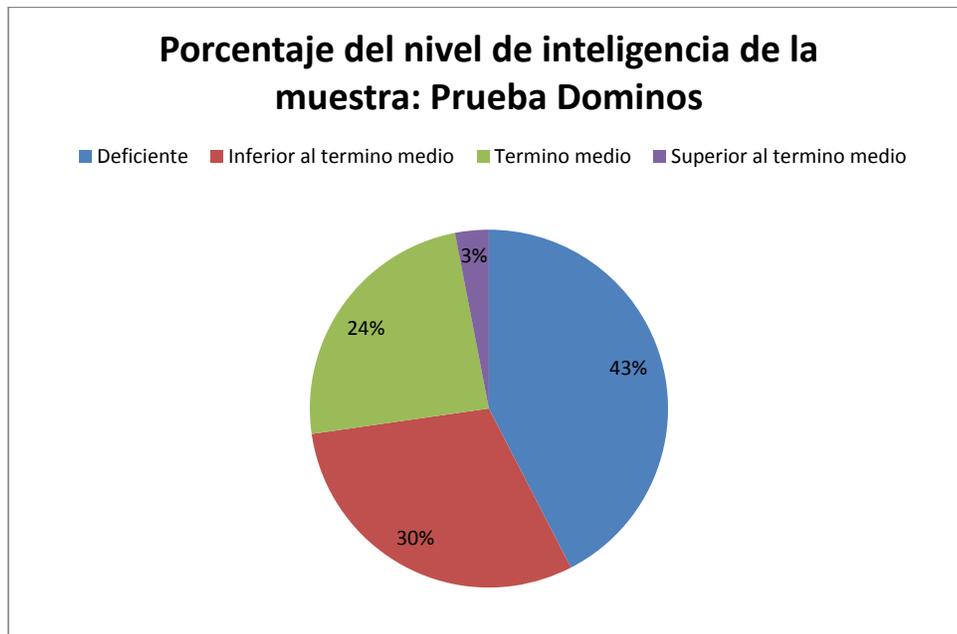
Tabla 4: Características de las lesiones tumorales.

IHQ	Luminal B	Luminal A	Her2 neu positivo RH positivos	Her2 neu positivo RH negativos	Triple negativo
Porcentaje	27%	6%	24%	18%	24%
EC	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB	IIIB
Edad	30 a 63 años	46 y 48 años	31 a 63 años.	24 a 65 años	40 a 61 años.
Tratamiento	AC x 4 → Paclitaxel trisemanal x 4	AC x 4 → Paclitaxel trisemanal	AC x 4 → Paclitaxel / Trastuzumab semanal	AC x 4 → Paclitaxel / Trastuzumab semanal	AC → Carbotaxol y Gemcitabina/ Carboplatino
Toxicidad	Sin toxicidad	1er ciclo Paclitaxel trisemanal Sx anémico leve	AC → 1er y 3er ciclo con neutropenia g III Paclitaxel semanal → 1er ciclo con sx anémico leve	AC → 1er y 3er ciclo con neutropenia g III Paclitaxel semanal → 1er ciclo con sx anémico leve	Gemcitabina/ Carboplatino → 2ndo ciclo neutropenia g III
Tratamiento posterior a QT	3 paciente cirugía radical	2 Cirugía radical	3 pacientes a cirugía, 3 pacientes a RT, 2 progresión	3 pacientes a cirugía, 3 pacientes a RT, 1 progresión	5 pacientes a cirugía y 1 a RT, 2 progresión.

Gráfica 4: Resultados en porcentaje del fenotipo por inmunohistoquímica.



Gráfica 5: Nivel de inteligencia obtenido por Matrices progresivas de Test de Dominós.



Gráfica 6: Nivel de inteligencia obtenido por Matrices progresivas de Test de Raven.

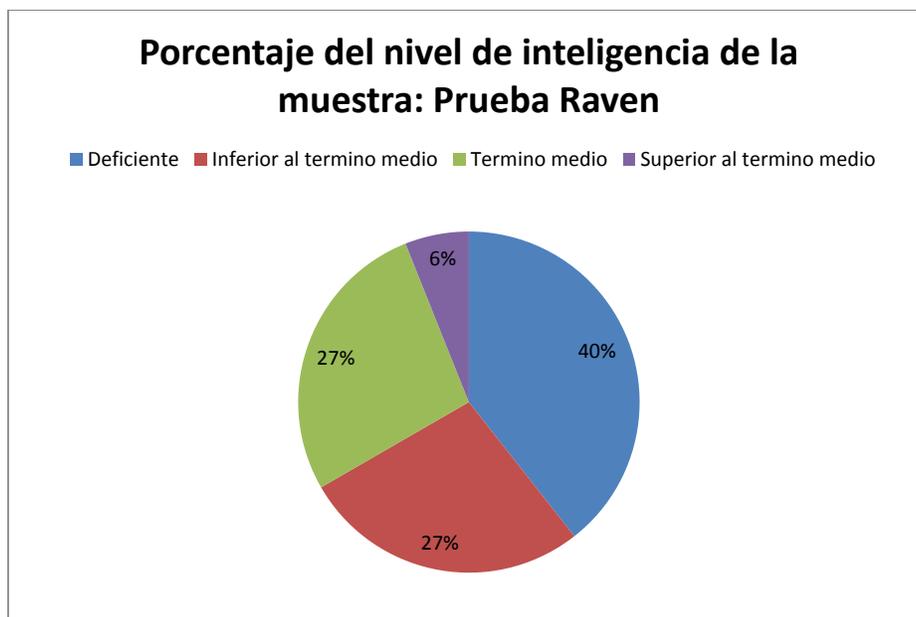
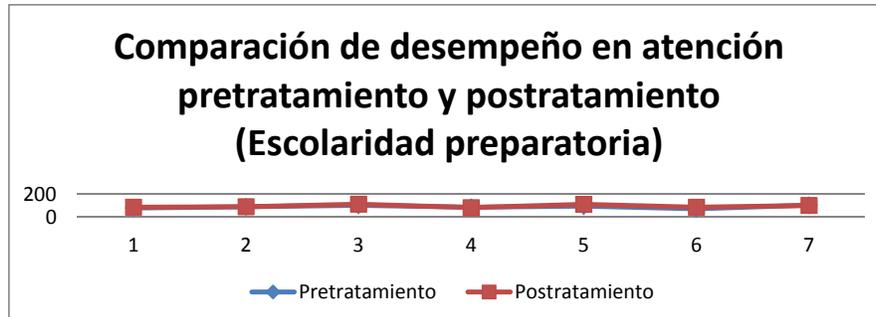
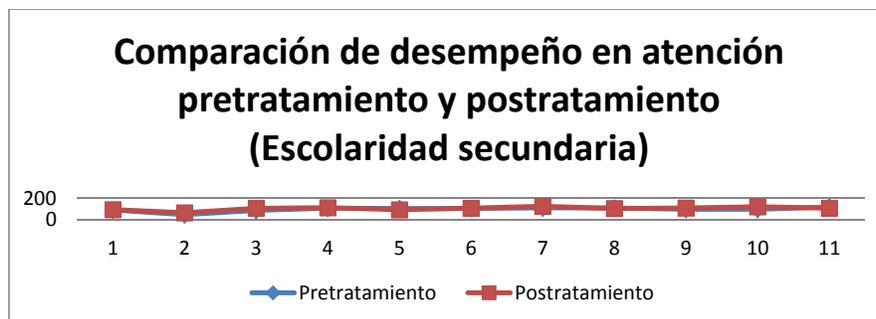
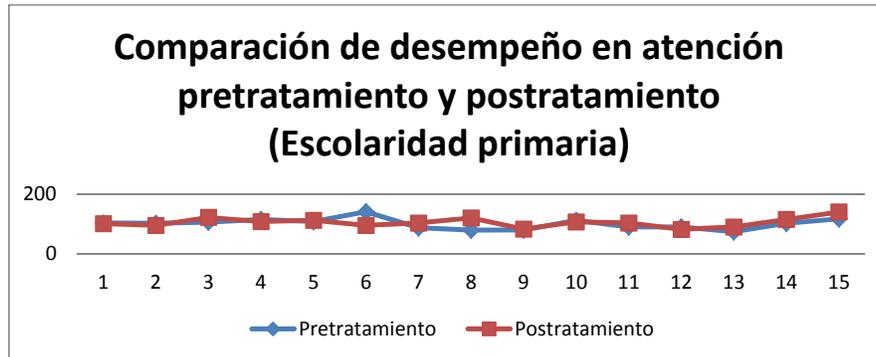


Tabla 5: Prueba relacionada entre pruebas pre y postratamiento de puntuaciones totales de Neuropsi atención y memoria.

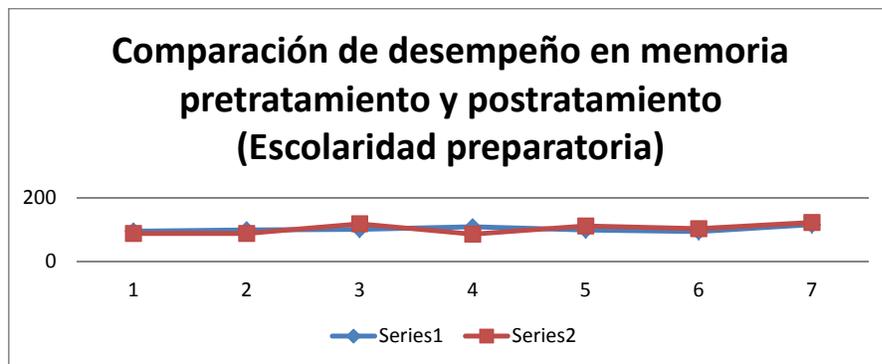
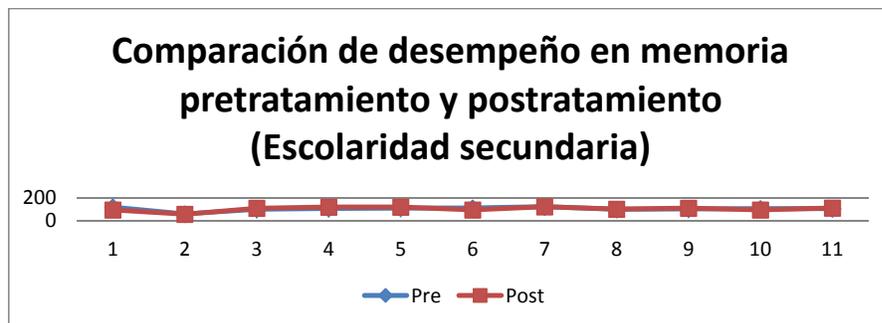
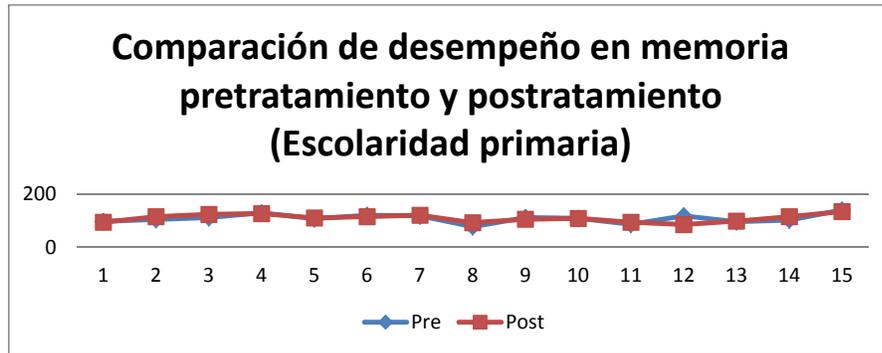
Prueba de muestras relacionadas

		Diferencias relacionadas				t	gl	Sig. (bilateral)	
		Media	Desviación tip.	Error tip. de la media	95% Intervalo de confianza para la diferencia				
					Inferior				Superior
Par 1	puntuacion total de atencion - puntuacion total de atencion B	-5.719	14.559	2.574	-10.968	- .470	-2.222	31	.034
Par 2	puntuacion total de memoria - puntuacion total de memoria B	-1.156	10.795	1.908	-5.048	2.736	- .606	31	.549
Par 3	puntuacion total - puntuacion total de neuropsi B	-2.844	10.711	1.893	-6.705	1.018	-1.502	31	.143

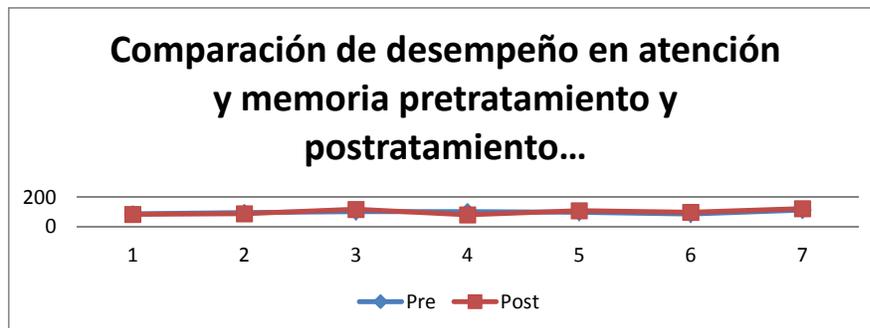
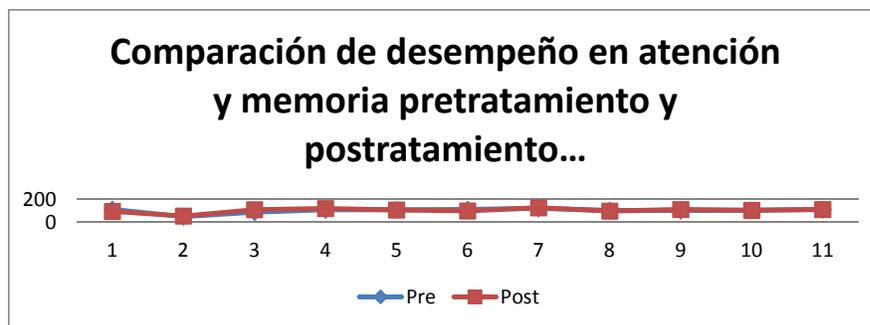
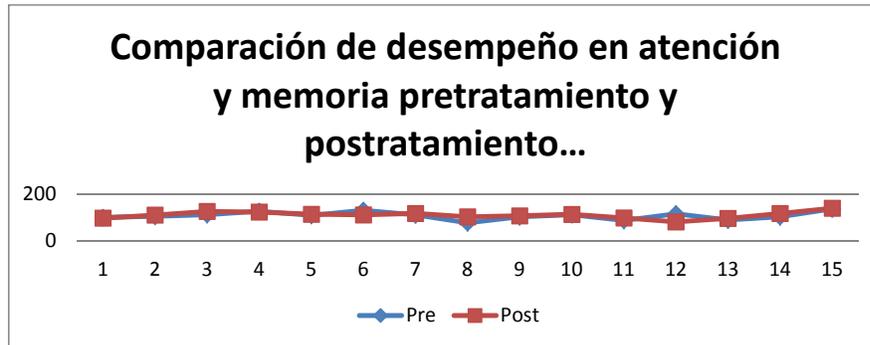
Gráfica 7, 8, 9: Desempeño de atención (A) pretratamiento y (B) en 15 pacientes con escolaridad primaria. Gráfica 7 Atención, Gráfica 8 Memoria, Gráfica 9 Total neuropsi atención y memoria.



Gráfica 10, 11, 12: Desempeño de atención (A) pretratamiento y (B) en 11 pacientes con escolaridad secundaria. Gráfica 10 Atención, Gráfica 11 Memoria, Gráfica 12 Total neuropsi atención y memoria.



Gráfica 13, 14, 15: Desempeño de atención (A) pretratamiento y (B) en 7 pacientes con escolaridad preparatoria. Gráfica 13 Gráfica, Gráfica 14 Memoria, Gráfica 15 Total neuropsi atención y memoria.



Bibliografía

- 1.- Mayfield, E. Chemobrain: delving into possible mechanisms. NCI Cancer Bulletin vol 6 (6), Cancer World 2009; 60 – 62.
- 2.- Minisi, A. et. al. What is the effect of systemic anticancer treatment on cognitive function?, Lancet Oncol, 2004; 5: 273-82.
- 3.- Ahles, T, et. al. Candidate mechanisms for chemotherapy-induced cognitive changes, Nature, 2007; 192 – 201.
- 4.- Dietrich, J, et. al. Clinical patterns and biological correlates of cognitive dysfunction associated with cancer therapy. The Oncologist 2008; 13: 1285 – 1295.
- 5.- Argyriou, A, et. al. Either called “Chemobrain” or “Chemofog” the long-term chemotherapy-induced cognitive decline in cancer survivors is real. J Pain Symptom Manage, 2011; 41: 126 – 139.
- 6.- Anstey, E. Test de Dominós. Psicometría y Psicodiagnóstico. 2009; 9 – 53.
- 7.- Raven, J.C, Test de Matrices progresivas. Escala General. 2009.
- 8.- Ostrosky-Solis, F. Neuropsi: Atención y Memoria 6 a 85 años. 2003; 7 – 75.
- 9.- International Cognition and Cancer Task Force recommendations to harmonise studies of cognitive function in patients with cancer. Lancet Oncol 2011: 12, 703 – 708.
- 10.- Hundred days of cognitive training enhance broad cognitive abilities in adulthood: findings from the COGITO study. Frontiers in Aging Neuroscience, 2010, (27): 1 – 10.
- 11.- Cognitive function, fatigue, and menopausal symptoms in women receiving adjuvant chemotherapy for breast cancer. J Clin Oncol 2003, 21: 4175 – 4183.
- 12.- Behavioral symptoms in patients with breast cancer and survivors. J Clin Oncol 2010, 26:768 – 777.
- 13.- Cognitive Function in Breast Cancer patients receiving adjuvant chemotherapy. J Clin Oncol 2000, 18: 2695 – 2701.
- 14.- Cognitive impairment associated with chemotherapy for cancer: report a workshop. J Clin Oncol 2004, 22: 2233 – 2239.

- 15.- Correlates of return to work for breast cancer survivors. *J Clin Oncol* 2006, 24: 345 – 353.
- 16.- Guías NCCN.2012
- 17.- APA Task Force Report, Intelligence: Knowns and Unknowns.
- 18.- Ostrosky-Solís, Ardila y Roselli (2000)
- 19.- Papalia, D. (2000). Desarrollo humano. 9° edición, Ed. Mac Graw Hill, México.
- 20.- Maher Brenda, A. (1970); Principios de Psicopatología; Ed. Mac Graw Hill, España.
- 21.- LAZARUS. R. S y FOLKMAN. S: (1991) S: Estrés y procesos cognitivos. Ed. Martínez Roca. Barcelona.
- 22.- Ostrosky-Solis, F. Neuropsi: Atención y Memoria 6 a 85 años. 2003; 7 – 75.
- 23.- Hamilton, M., A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960(23):p. 56-62.
- 24.- Hamilton, M., Development of a rating scale for primary depressive illness. *Br J Soc Clin Psychol* 1967(6): p. 278-296.
- 25.- Guías NCCN.2012
- 26.- Effects of Tamoxifen and Exemestane on Cognitive functioning of postmenopausal patients with breast cancer: results from the neuropsychological side study of the tamoxifeno and exemestane adyuvant multinational trial. *J Clin Oncol* 2010, 28: 1294 – 1300.
- 27.- Effects of Tamoxifen and Raloxifen on memory and other cognitive abilities: cognition in the study of tamoxifen and raloxifen, *J Clin Oncol* 2009, 27: 5144 – 5152.
- 28.- Evaluation of cognitive function associated with chemotherapy: a review of published studies and recommendations for future research. *J Clin Oncol* 2007, 25: 2455 – 2463.
- 29.- Fatigue, Menopausal symptoms, and cognitive function in women after adyuvant chemotherapy for breast cancer: 1 and 2 year follow - up of a prospective controlled study. *J Clin Oncol* 2005, 23: 8025- 8032.

- 30.- Longitudinal assessment of cognitive changes associated with adjuvant treatment for breast cancer: impact of age and cognitive reserve. *J Clin Oncol* 2010, 28: 4434- 4440.
- 31.- Neuropsychologic impact of standard-dose systematic chemotherapy in long-term survivors of breast cancer and lymphoma. *J Clin Oncol* 2002, 20: 484-493.
- 32.- Randomized study on the efficacy of cognitive-behavioral therapy for insomnia secondary to breast cancer: sleep and psychological effects. *J Clin Oncol* 2005, 23: 6083-6096.
- 33.- Cognitive function after adjuvant treatment for early breast cancer: a population-based longitudinal study. *Breast Cancer Res Treat* 2010, 121: 91-100.
- 34.- Clinical Patterns and biological correlates of cognitive dysfunction associated with cancer therapy. *The Oncologist* 2008, 13: 1285 – 1295.
- 35.- Cognitive function during neoadjuvante chemotherapy for breast cancer. *Cancer* 2007; 109: 1905 – 13.
- 36.- Hermelink, K, et. al. Cognitive function during neoadjuvante chemotherapy for breast cancer. *Cancer*, 2007, 109: 1905-13.

Este documento fue editado e
impreso en los talleres de



“EXPERTOS EN IMPRESIÓN Y
ENCUADERNACIÓN DE DOCUMENTOS”
www.mitesis.mx



01 800 841 39 47

copilco@mitesis.mx

Este documento fue editado e
impreso en los talleres de



“EXPERTOS EN IMPRESIÓN Y
ENCUADERNACIÓN DE DOCUMENTOS”
www.mitesis.mx

 01 800 841 39 47
copilco@mitesis.mx