



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE  
MÉXICO  
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

**SECRETARIA DE SALUD**

HOSPITAL DE LA MUJER

**QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA  
Y SU ASOCIACIÓN CON DETERIORO COGNITIVO**

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL GRADO ACADÉMICO DE ESPECIALISTA EN  
GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

P R E S E N T A

**RUTH JAZMÍN SOTELO GONZÁLEZ**

ASESORES:

DR. ALEJANDRO JUÁREZ RAMIRO

DRA. DENISSE EUGENIA LEE CERVANTES

CIUDAD DE MÉXICO, 2018



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



## AUTORIZACIONES

---

DRA. MARIA DE LOURDES CONCEPCIÓN MARTÍNEZ ZÚÑIGA

Directora del Hospital de la Mujer

---

DRA. MARTHA PATRICIA MORALES MORALES

Jefa de la División de Enseñanza e Investigación

---

DR. MAURICIO PICHARDO CUEVAS

Profesor Titular del curso de Postgrado en Ginecología y Obstetricia

---

DR. ALEJANDRO JUÁREZ RAMIRO

Asesor

---

DR. JAVIER MANCILLA RAMIREZ

Asesor metodológico

## AGRADECIMIENTOS

Decidí ser especialista en medicina para seguir fortaleciendo mis competencias académicas, sociales y humanas. Elegí Ginecología y Obstetricia porque me maravilla el poder de la mujer como preservadora de la especie, su evolución y trascendencia en la sociedad y personalmente deseo ser parte de las mujeres que ayudan a sus iguales en la preservación de la salud.

En mi formación he tenido los mejores maestros en primer lugar *Mis Padres y Familia* quienes me enseñaron a dar lo mejor de mí en todas circunstancias sin importar los resultados; que las cosas difíciles sólo son las que cuestan más trabajo y de que casi no hay nada que resista la acción corrosiva del trabajo.

Si uno quiere realmente hacer algo, si está comprometido con una idea y esta idea representa su interés central en su vida, lo puede hacer. Hay que sacrificar muchas cosas, ponerse al servicio de la idea y promoverla por distintos mecanismos. Así llegue al *Hospital de la Mujer* institución en la que con trabajo y constancia pude cumplir cada meta. Las pacientes, los maestros, compañeros y el personal en conjunto contribuyeron a lo que soy y seré en el ejercicio de la profesión médica la cuál considero la más humana de todas.

Concluyo con uno de los mejores consejos que he recibido durante mi formación emitido por el Dr. Ruy Pérez Tamayo *A los jóvenes* si alguno se siente frustrado porque tiene ganas y capacidad para trabajar por el país pero no un sitio, mi consejo es: si no lo encuentras, hazlo.

## ÍNDICE

|  |    |
|--|----|
| RESUMEN .....  | 6  |
| INTRODUCCIÓN .....   | 7  |
| MARCO TEÓRICO .....  | 8  |
| <i>Epidemiología del cáncer de mama</i> .....  | 8  |
| <i>b) Factores de Riesgo</i> .....   | 9  |
| <i>c) Manifestaciones clínicas y diagnóstico</i> .....                                     | 9  |
| <i>d) Subtipos de cáncer de mama y grado histológico</i> .....                             | 10 |
| <i>e) Clasificación molecular del cáncer de mama y su correlación histopatológica</i> .... | 10 |
| <i>f) Estadificación</i> .....   | 11 |
| <i>g) Tratamiento</i> .....  | 11 |
| <i>h) Toxicidad</i> .....  | 14 |
| <i>i) Disfunción cognitiva</i> .....   | 15 |
| <i>j) Evaluación de la función cognitiva</i> .....   | 18 |
| <i>k) Cognistat (The Neurobehavioral Cognitive Status Examination)</i> .....               | 19 |
| JUSTIFICACIÓN .....  | 21 |
| PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....   | 21 |
| HIPOTESIS .....  | 22 |
| OBJETIVOS .....  | 22 |
| MATERIAL Y MÉTODOS.....  | 22 |
| RESULTADOS .....   | 26 |
| DISCUSIÓN .....  | 33 |
| CONCLUSIONES .....   | 34 |
| BIBLIOGRAFÍA .....   | 37 |
| ANEXOS .....   | 39 |

## RESUMEN

**Introducción:** A nivel mundial el cáncer de mama es la primera causa de neoplasia ginecológica. En México, el cáncer de mama ha presentado un incremento tanto en las tasas de incidencia como en la mortalidad; esta última secundaria al diagnóstico tardío. Las últimas estimaciones del IARC (*International Agency for Research on Cancer*) indican que en el año 2013 en nuestro país hubo 23,687 nuevos casos y fallecieron 5,902 pacientes.<sup>17</sup>

La detección en estadios tempranos y el tratamiento oportuno multidisciplinario son factores determinantes en la supervivencia de las pacientes, es fundamental estar relacionado con las toxicidades derivadas del tratamiento médico entre ellas las alteraciones a nivel cognoscitivo que pocas veces se sospechan o atribuyen pero que causan un gran impacto en la calidad de vida. **Objetivo:** Evaluar la correlación que presenta la quimioterapia adyuvante sobre el deterioro cognitivo de las pacientes con cáncer de mama. **Material y métodos:** El diseño del presente estudio es un modelo longitudinal, prospectivo y analítico realizado en el Hospital de la Mujer, Secretaría de Salud, Ciudad de México durante el 1° de abril al 22 de julio del 2018. **Resultados:** Se obtuvo una muestra de 30 pacientes con cáncer de mama, se utilizó la prueba de evaluación cognoscitiva *Cognistat* aplicándose antes del primer ciclo de Quimioterapia, en el tercer ciclo de tratamiento y 4 semanas posteriores a haber recibido el último ciclo, con una media de edad de  $55.9333 \pm 5.83$  años, la incidencia fue de 37.73%. Las áreas de cognición más afectadas durante las tres evaluaciones fueron la memoria, juicio, repetición y nominación, siendo más evidentes su deterioro en el seguimiento transquimioterapia y postquimioterapia sin presentar influencias significativas de los resultados debidos al grado de escolaridad y etapa clínica del cáncer de mama. **Conclusión:** La correcta evaluación y un adecuado protocolo clínico para discriminar deterioro cognitivo en pacientes con cáncer de mama sometidas a tratamiento nos permitirá la identificación del problema, particularmente de los factores asociados. Es necesario entender el proceso biológico que ocasiona el deterioro cognitivo asociado al tipo de quimioterapia adyuvante administrado para mejorar la calidad de vida del paciente, por lo que esta falta de información sobre esta problemática genera la necesidad de explorar nuevas investigaciones de los posibles efectos y marcadores moleculares relacionados a este proceso.

**Palabras clave:** Cáncer de mama, deterioro cognitivo, quimioterapia adyuvante, evaluación neorocognitiva, calidad de vida.

## INTRODUCCIÓN

El manejo multidisciplinario en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama permite optimizar las posibilidades de control oncológico en estrecha coordinación con las modalidades de tratamiento, que incluyen tratamiento sistémico adyuvante en etapas operables, cirugía y radioterapia. Debe contarse con una información completa de las características del tumor en particular, la expresión o no de los blancos terapéuticos (receptores hormonales y el HER-2 neu) tiene importancia trascendental para brindar el mejor tratamiento individualizado.

En el último consenso de expertos internacional de St. Gallen 2017 sobre la terapia primaria del cáncer de mama en estadio tempranos el grupo respaldó la afirmación de que no hay un absoluto límite de edad para la quimioterapia adyuvante, sino más bien la recomendación debe depender del estado de salud de la paciente, el riesgo de recurrencia del cáncer, el beneficio probable de la terapia y preferencias del paciente.<sup>1</sup>

A nivel mundial, el cáncer de mama es el tumor más frecuente y la principal causa de muerte en mujeres que fallecen por neoplasias malignas; el diagnóstico principalmente en estadios tempranos y el inicio de tratamientos oportunos son fundamentales para la sobrevida. Es por ello que conocer las toxicidades derivadas del tratamiento médico y estar familiarizado con el manejo recomendado de las mismas resulta fundamental dado el gran impacto que producen en la calidad de vida de las pacientes.

Como es el caso del deterioro cognitivo que se ha referido por las pacientes con cáncer durante años. Aunque se desconoce su causa exacta, los cambios mentales a veces vagos pero angustiosos que los pacientes con cáncer son reales, no imaginarios. Pueden durar poco tiempo, o pueden durar años. Estos cambios pueden hacer que las personas no puedan volver a su escuela, trabajo o actividades sociales, o que esto requiera un gran esfuerzo mental para hacerlo.

Actualmente no existen evaluaciones o lineamientos aplicables en el área oncológica para evaluar el deterioro cognitivo asociado al tratamiento sistémico adyuvante en pacientes con cáncer de mama por eso es importante contar con parámetros de medición sobre la afección en áreas cognitivas y así demostrar e informar de estos efectos secundarios esperados a las pacientes en el consentimiento informado durante la administración del tratamiento adyuvante y encaminar medidas preventivas.

## MARCO TEÓRICO

### *Epidemiología del cáncer de mama*

El cáncer de mama es la principal neoplasia maligna que afecta a las mujeres a nivel mundial, cada año se diagnostican más de un millón de casos y fallecen 548 mil mujeres; alrededor de 55% se presentan en los países en vías de desarrollo. En México, tan solo en 2016 se detectaron 23 mil casos de cáncer de mama y el 15% corresponde a menores de 40 años; desde el año 2006 el cáncer de mama se ubica como la primera causa de muerte por cáncer en mujeres y en total fallecieron 4,451 mexicanas, lo que representa una muerte cada dos horas.<sup>2</sup>

La tasa de mortalidad por cáncer de mama en México muestra un aumento notorio. Entre 1955 y 1960, la tasa era alrededor de 2 a 4 muertes por cada 100 000 mujeres, y en la década de 1990 se elevó a 9 por cada 100 000. Durante la última década, la mortalidad por cáncer mamario se ha incrementado en 10.9% (de 13.06 en 1990 a 14.49 en el año 2000); esto en contraste con lo observado en los países desarrollados, en donde la mortalidad durante la última década ha disminuido.<sup>2</sup>

Datos del último reporte de salud en México, indica que 50% de los casos de reciente diagnóstico se encuentran en estadios III y IV de cáncer de mama. Por lo tanto se trata de estadios incurables (estadio IV) o bien relacionados a un alto riesgo de recurrencia y/o progresión (estadio III), requiriendo de tratamientos más largos, complejos, costosos y menos efectivos.<sup>3</sup> La tasa de mortalidad global por cáncer en general en mujeres es de 69.2 por cada 100 000 habitantes. De estas muertes, el cáncer de mama representa ahora la causa más importante, afectando a mujeres adultas de todas las edades y niveles socioeconómicos. En la actualidad, es la segunda causa de muerte en mujeres mexicanas adultas de 30 a 54 años de edad.<sup>3</sup>

De acuerdo con estadísticas del Globocan para el año 2030, 24 386 mujeres serán diagnosticadas con cáncer de mama en México y 9 778 morirán debido a esta enfermedad.<sup>4</sup> En países pobres y en vías de desarrollo la supervivencia a 5 años es de 30% a 45%, en contraste con países plenamente desarrollados, donde es de 80%. Estos resultados dependen mucho del acceso a la detección oportuna de cáncer y a un tratamiento óptimo.<sup>4</sup>

## ***b) Factores de Riesgo***

Los factores de riesgo asociados con el cáncer de mama son: Historia familiar, mutaciones germinales (*BRCA1/BRCA2*, *TP53* y *CHEK 2*), uso de anticonceptivos orales, terapia de reemplazo hormonal, factores reproductivos (menarca temprana, menopausia tardía, edad del primer parto después de los 35 años, nuliparidad y ausencia de lactancia) enfermedad benigna de la mama (hiperplasia ductal, hiperplasia ductal atípica, hiperplasia ductal atípica e historia familiar) e irradiación de mama.<sup>5</sup>

Sin embargo al menos en 60% de los casos no existe algún factor identificable, por lo que, se considera que todas las mujeres se encuentran en riesgo. El cáncer de mama hereditario representa aproximadamente de 5 a 10% de los casos de cáncer de mama, y tiene una prevalencia de 1/300 a 1/800. Los dos genes que explican la mayoría de las mutaciones son el *BRCA1* y el *BRCA2*, la presencia de estas mutaciones se asocia con síndrome de cáncer de mama y ovario hereditario.<sup>5</sup>

## ***c) Manifestaciones clínicas y diagnóstico***

Las manifestaciones clínicas son variables y oscilan desde la enfermedad subclínica sólo detectable por imagen, hasta la enfermedad avanzada, como el carcinoma inflamatorio. El cáncer de mama se puede presentar como un tumor palpable, no doloroso, y hasta 30% se asocia a adenopatías metastásicas palpables. El diagnóstico suele establecerse mediante un interrogatorio exhaustivo, un examen físico minucioso, estudios de imagen y biopsia de la lesión.

La mastografía como prueba de tamizaje puede detectar tumores antes de que sean palpables. En las mujeres mayores de 50 años, la mastografía con una exploración física adecuada es efectiva para detectar cánceres en estadio tempranos de mama, lo que se asocia con una reducción de la mortalidad de 15 a 23%.<sup>5</sup>

La mastografía es hasta ahora el mejor método de detección para el cáncer mamario. Se reporta una sensibilidad diagnóstica de 70 a 75%; sin embargo, hasta 10% de los tumores pueden ser ocultos mastográficamente<sup>5</sup>. La sensibilidad de la mastografía está relacionada con la densidad del tejido mamario: en mamas grasas la sensibilidad alcanza 100%, en contraste con mamas densas donde la sensibilidad es sólo de 45 %

El ultrasonido se ha convertido en un complemento esencial, no sólo para diferenciar masas quísticas de sólidas, sino también para caracterizar lesiones benignas de malignas. Asimismo, este método diagnóstico resulta útil en la identificación de lesiones malignas en mamas densas, especialmente en mujeres menores de 40 años.

#### ***d) Subtipos de cáncer de mama y grado histológico***

Para clasificar el grado histológico del tumor, se deben conocer las diferentes variedades de carcinoma invasor de la mama; 85% corresponden a carcinoma ductal infiltrante sin patrón específico y el carcinoma lobulillar infiltrante de 5 a 10%.

Los carcinomas histológicamente reconocidos como de buen pronóstico son: carcinoma tubular, mucinoso, cribiforme, apocrino, secretor, papilar y adenoideo-quístico. El carcinoma medular, pese a su alto grado histológico, presenta mejor comportamiento que el carcinoma ductal infiltrante. El carcinoma lobulillar pleomórfico, metaplásico y micropapilar son considerados tumores de alto grado con mal pronóstico<sup>6</sup>.

El grado histológico y nuclear brinda información sobre el pronóstico el sistema que se utiliza con más frecuencia para establecer el grado nuclear es la del Scarff-Bloom-Richardson. En este sistema, el carcinoma ductal se clasifica en tres categorías histológicas, dependiendo del grado de formación glandular/tubular, pleomorfismo celular y número de mitosis por campo en alto poder.

#### ***e) Clasificación molecular del cáncer de mama y su correlación histopatológica***

En los últimos años el cáncer de mama es la neoplasia epitelial más estudiada por técnicas moleculares, y es mediante el estudio de microarreglos de DNA que se reconoce su complejidad, hasta el momento existen dos formas de evaluarlos, la primera es a través de la prueba Oncotype Dx, que consiste en evaluar la expresión de 21 genes en bloques de parafina y asignar un puntaje de riesgo<sup>6</sup>. La prueba fue diseñada para evaluar los tumores hormonossensibles en etapas clínicas I y II, y ha sido validada por multiples estudios. El segundo método es a través de la prueba de Mamaprint, la cual evalúa la expresión de 70 genes en tejido fresco, y de acuerdo a su expresión, asigna dos grupos: el de bajo riesgo y el de alto, de manera independiente a la expresión hormonal. El primer grupo se beneficia sólo de terapia endocrina y el segundo de quimioterapia combinada más terapia endocrina.

Hay cuatro subtipos de cáncer de mama que requiere enfoques de tratamiento distintos: tumores triple negativos, para los cuales la quimioterapia es efectiva y la única terapia disponible; tumores HER2 positivos independientemente del estado de ER (receptores estrogénicos), para los que están indicadas la terapia anti-HER2 y la quimioterapia; y dos tipos de cáncer de mama ER positivo, ambos de los cuales son tratado con terapia endocrina. Para muchos de estos pacientes con receptores hormonales positivos, se puede omitir la quimioterapia. El estado del receptor de ER y progesterona (PR) está determinado por inmunohistoquímica (IHC); factor de crecimiento epidérmico humano el estado del receptor (HER2) se determina por IHC y / o ensayos de hibridación in situ. Además, los tumores se caracterizan por grado y fracción proliferativa (más comúnmente evaluada por Ki-67 inmunotinción), factores que pueden afectar la recomendación para la quimioterapia en tumores ER positivos<sup>6</sup>.

Como una forma clínica, los tumores a menudo se clasifican como luminal A o luminal B basado en la patología de rutina. Los tumores luminal tipo A son típicamente de bajo grado, fuertemente ER / PR positivos, HER2 negativo y tiene baja fracción proliferativa.

Los tumores luminal B son ER positivos pero pueden tener grados variables de expresión de ER /PR son de mayor grado y tienen mayor fracción proliferativa. Estas clasificaciones se basan en la rutina histopatológica clínicamente valiosa y se utiliza para decisiones de tratamiento adyuvante. Específicamente la clasificación o Ki-67 podría utilizarse para distinguir entre el luminal A y B <sup>6</sup>.

Sin embargo cuando esté disponible, la expresión génica las pruebas son preferibles a la patología estándar, sirviendo como marcadores de pronóstico en el contexto del tratamiento adyuvante, terapia endocrina; en cánceres de mama con ganglios negativos con bajo riesgo, con una excelente pronóstico que no justifica la quimioterapia.

### ***f) Estadificación***

El sistema de estadificación del American Joint Committee on Cancer (AJCC) proporciona una estrategia para agrupar a los pacientes según el pronóstico. Las decisiones terapéuticas se formulan, en parte, de acuerdo con las categorías de clasificación, pero principalmente de acuerdo con las siguientes características: T (tumor), N (estado ganglionar), M (metástasis), se deberán incluir factores biológicos determinados por inmunohistoquímica (receptores de estrógenos, receptores de progesterona y sobreexpresión de Her 2) y resultados de pruebas genómicas (Oncotype Dx u otras) para categorizar con mayor precisión los grupos de riesgo. Además, se decidió eliminar el carcinoma lobulillar in situ debido a que no corresponde a una lesión maligna y sólo es un marcador de riesgo<sup>7</sup>.

### ***g) Tratamiento***

El tratamiento del cáncer mamario es complejo y requiere la participación de un equipo multidisciplinario, que incluye cirujanos oncológicos, radiooncólogos, oncólogos médicos, cirujanos plásticos, imagenólogos, psicooncólogos, patólogos y grupo de apoyo para poder ofrecer a las pacientes con ese diagnóstico un tratamiento óptimo. En nuestro país, hay evidencia de que los retrasos en el tratamiento de las pacientes con cáncer de mama son frecuentes y se asocian con presentaciones en estadios clínicos más avanzados. Se ha observado que dichos retrasos se inician incluso desde el momento de la sospecha de malignidad. La decisión terapéutica depende de la etapa clínica del paciente y se divide en enfermedad temprana, localmente avanzada y metastásica.

En general, la enfermedad temprana incluye los estadios I y II. Si bien es una clasificación arbitraria, es útil para definir el tratamiento. La secuencia de tratamiento recomendada es cirugía, quimioterapia adyuvante, terapias blanco, radioterapia y terapia endocrina.

El tratamiento de la enfermedad temprana es con cirugía. El abordaje quirúrgico incluye la escisión de todo el tejido involucrado con márgenes adecuados y el manejo de la axila. Las indicaciones para mastectomía incluyen: 1) contraindicación para recibir radioterapia, 2) enfermedad multicéntrica y 3) dificultad para obtener márgenes adecuados y resultado cosmético favorable después de un intento de cirugía conservadora.

Existen varios tipos de mastectomía. La mastectomía total extirpa todo el tejido mamario, incluyendo el complejo areola-pezón (CAP). En la mastectomía total preservadora de piel se realiza una incisión circundante de la areola y se remueve sólo el CAP; la ventaja de esta modalidad es favorecer los resultados cosméticos de la reconstrucción inmediata, además, en casos adecuadamente seleccionados, es posible la preservación del CAP con mínimo riesgo de recurrencia local en la piel preservada. La mastectomía radical modificada incluye la resección de todo el tejido y piel mamaria, así como la disección de los niveles ganglionares I y II. Los procedimientos más extensos como la mastectomía Halsted están reservados para casos seleccionados<sup>8</sup>.

Por muchos años, la disección de la axila ha sido el estándar del tratamiento. Sin embargo, el beneficio de este procedimiento en pacientes con ganglios clínicamente negativos no ha sido demostrado, por lo que en este grupo se ha adoptado la técnica de ganglio centinela.

La técnica del ganglio centinela consiste en la inyección de colorante y/o material radiactivo (tecnecio-99) en el borde del tumor o en el tejido subareolar, y los linfáticos de la región llevan el material a la axila. Para la obtención del ganglio, se realiza una incisión de 1-2 cm en la parte baja de la axila y se identifica el ganglio teñido de azul o se utiliza un detector intraoperatorio. La combinación de ambas técnicas permite una identificación del ganglio centinela en más de 96% de los casos, con un porcentaje de menos del 5% de falsos negativos<sup>8</sup>.

La quimioterapia se define como el uso de agentes farmacológicos cuya finalidad es atacar a las células neoplásicas y afectar la historia natural de las mismas, induciendo muerte celular. Esta modalidad de tratamiento sistémico ha sido utilizada desde mediados del siglo anterior para el tratamiento del cáncer y a lo largo de los años se han diseñado diversos agentes quimioterapéuticos para el tratamiento de diversos cánceres, con diversos mecanismos de acción citotóxica, y con frecuencia, citostáticos dirigidos para dañar el DNA y su síntesis en distintas fases del ciclo celular. El conocimiento y la identificación de mecanismos genéticos, epigenéticos y moleculares subyacentes a la carcinogénesis, diferenciación y crecimiento tumoral, inmortalizaron celular, angiogénesis, invasión y metástasis, han representado la piedra angular del desarrollo de las nuevas terapias específicas.

Estos agentes han logrado cambiar la historia natural del cáncer en diversos panoramas: enfermedad metastásica, enfermedad localizada (posterior a un tratamiento de control local) y enfermedad localmente avanzada (antes del tratamiento de control local, para lograr una cirugía menos radical e incrementar las tasas de resección completa), lo que ha logrado un beneficio en la supervivencia global, supervivencia libre de enfermedad y supervivencia libre de progresión.

Quimioterapia neoadyuvante : Esta modalidad de quimioterapia se administra antes del control local (tratamiento radical con cirugía o radioterapia). Su uso se ha justificado para tratar a pacientes potencial o marginalmente operables, con la finalidad de disminuir el tamaño tumoral y aumentar las tasa de resección, e incluso lograr la preservación del órgano afectado, además de evaluar la sensibilidad in vivo del tumor a la quimioterapia, y la ventaja es el control de micrometástasis de una forma temprana.

Quimioterapia adyuvante: Esta modalidad de tratamiento sistémico se administra después del control local, es decir, cuando se ha logrado una resección completa del tumor o se ha dado radioterapia y no hay evidencia de enfermedad local o sistémica. La finalidad es eliminar las posibles micrometástasis y reforzar el control local reduciendo el riesgo de recurrencia. El beneficio de la adyuvancia se mide en la tasa de supervivencia libre de recurrencia y en la tasa de supervivencia global.

Los medicamentos más comunes usados para la quimioterapia adyuvante y neoadyuvante incluyen:

- Antraciclinas, como la doxorrubicina y la epirubicina
- Taxanos, como el paclitaxel y el docetaxel
- 5-fluorouracilo
- Ciclofosfamida
- Carboplatino
- Con más frecuencia, se usan combinaciones de dos o tres de estos medicamentos.

La indicación del tratamiento sistémico se basa en factores del tumor (tamaño, grado de diferenciación, estado de receptores hormonales y sobreexpresión de HER2, estado ganglionar, entre otros) y factores relacionados con la paciente ( edad, comorbilidades, estado funcional).

La mayor evidencia de beneficio con quimioterapia adyuvante se obtiene con los esquemas de tercera generacion:

- FAC o FEC seguido de paclitaxel semanal.
- FEC-100 seguido de docetaxel trisemanal.
- EC/AC seguido de paclitaxel semanal.
- TAC.
- TC.
- Dosis densas de AC, seguidas de dosis densas de paclitaxel.
- Dosis densas de AC, seguidas de paclitaxel semanal.

Los esquemas de quimioterapia de dosis densas con AC bisemanal seguido de paclitaxel semanal mas filgrastim logran una reduccion de 26% en el riesgo de recurrencia y de 31% en la posibilidad de muerte<sup>8</sup>.

## ***h) Toxicidad***

Los agentes quimioterapéuticos, a pesar del conocimiento del probable mecanismo de acción, hasta cierto punto son inespecíficos, ya que no pueden discriminar una célula de replicación alta, es decir, afectan por igual a las células enfermas y las sanas. Sin embargo, el perfil de toxicidad específica varía de acuerdo con el medicamento. Los tejidos que se afectan de manera más profunda son aquellos en constante proliferación como la médula ósea y las mucosas, pero es importante señalar que la toxicidad por quimioterapia puede afectar a cualquier órgano o sistema.

- A) Toxicidad a corto plazo: principalmente náuseas, vómito y reacciones de hipersensibilidad.
- B) Toxicidad a mediano plazo: mielosupresión (neutropenia, trombocitopenia y/o anemia), mucositis y diarrea. Pueden poner en peligro la vida. La neuropatía (principalmente sensorial) también puede ser manifestación a mediano y a largo plazos.
- C) Toxicidad a largo plazo: cardiotoxicidad (doxorrubicina), manifestada por insuficiencia cardíaca, fibrosis pulmonar (bleomicina), nefrotoxicidad u ototoxicidad (cisplatino) manifestada por nefropatía tubular y daño coclear, respectivamente.

La terapia sistémica deberá iniciarse tan pronto como sea posible, de preferencia antes de 6 semanas de realizado el tratamiento quirúrgico. No se recomienda la utilización simultánea de radioterapia y quimioterapia debido al incremento de la toxicidad. Cuando ambas están indicadas, se iniciará con quimioterapia y al término de ésta se aplicará la radioterapia. Tampoco se sugiere la quimioterapia y la hormonoterapia de forma conjunta; esta última debe comenzar hasta el término de la primera. Estudios retrospectivos han demostrado de manera consistente que los retrasos en la administración de la quimioterapia adyuvante están relacionados con disminución de la supervivencia global y la supervivencia asociada con cáncer de mama.<sup>8</sup>

Las pacientes en las que la administración de quimioterapia adyuvante se retrasa tienen peor pronóstico independientemente del subtipo de tumor, aunque al parecer el impacto es más grave en aquéllas con tumores altamente proliferativos como los triples negativos y los que expresan HER2-neu. Cabe señalar que en diversos estudios, los retrasos en la administración de quimioterapia adyuvante son más frecuentes en pacientes de mayor edad, con más comorbilidades y con desventajas sociodemográficas.<sup>8</sup>

### *i) Disfunción cognitiva*

Anecdóticamente, los pacientes con cáncer de mama a menudo se quejan de problemas con su memoria y concentración. Coloquialmente este problema se conoce como "*chemobrain*" o "*chemofog*". Las causas de esta compleja toxicidad que se presenta a mediano y largo plazos son hasta el momento poco claras. La incidencia de daño cognitivo secundario a quimioterapia es de 20% a 30%<sup>9</sup>. Existen reportes que señalan que 17% a 75% de las mujeres sufren cambios cognitivos a causa del tratamiento instituido y probablemente también por el impacto del diagnóstico.

Estudios posteriores reportaron una incidencia de deterioro cognitivo en el 23% de las pacientes con cáncer de mama y quimioterapia adyuvante con doxorrubicina y ciclofosfamida (AC), solo o seguido de un taxano. El tratamiento de cáncer de mama con tamoxifeno, aromatasas, quimioterapia y radioterapia se asocia a deterioro cognitivo presumiblemente por daño a nivel del ADN y la reparación del mismo con cambios neurodegenerativos<sup>9</sup>.

En la actualidad no existen intervenciones comprobadas para la prevención o el manejo de las alteraciones cognitivas relacionadas con el diagnóstico y el tratamiento del cáncer mamario; tampoco las guías internacionales proponen lineamientos específicos. En pacientes con deterioro cognitivo persistente, la evaluación neurocognitiva resulta fundamental.

Éstos son sólo algunos ejemplos de lo que los pacientes llaman *chemobrain*:

- Olvidar cosas que normalmente no tienen problemas para recordar
- Dificultad para concentrarse (no pueden concentrarse en lo que están haciendo, tener un lapso de atención corto)
- Problemas para recordar detalles como nombres, fechas y eventos a veces más grandes
- Problemas de multitarea, como contestar el teléfono al cocinar, sin perder la pista de una tarea (son menos capaces de hacer más de una cosa a la vez)
- Tomar más tiempo para terminar las cosas (pensamiento desorganizado y procesamiento más lento)
- Problemas para recordar palabras comunes (incapaces de encontrar las palabras correctas para terminar una oración).

Para la mayoría de las pacientes las alteraciones cognitivas sólo duran poco tiempo; otros tienen cambios mentales a largo plazo. Por lo general, los cambios que observan los pacientes son muy sutiles, y otros a su alrededor ni siquiera notan ningún cambio en absoluto. Sin embargo, las personas que están teniendo problemas son muy conscientes de las diferencias en su pensamiento. Muchas personas no dicen al personal médico sobre este problema hasta que afecta a su vida cotidiana.

Los efectos tardíos cognitivos de la quimioterapia se han estudiado extensamente en pacientes tratados por cáncer de mama. Como ejemplos: En un metanálisis de 17 estudios centrados en sobrevivientes tratados con quimioterapia de dosis estándar

durante más de seis meses, los autores encontraron evidencia de deterioro cognitivo, principalmente en los dominios de habilidades verbales y visoespaciales. Los modificadores relevantes (edad, educación, tiempo transcurrido desde el tratamiento, tratamiento hormonal adjunto) no aparecieron como modificadores significativos.<sup>10</sup>

Como ejemplo del alcance del problema, en un estudio de casos y controles en el que participaron 581 pacientes con cáncer de mama y 364 controles no cancerosos, el 37 por ciento de los pacientes informó una disminución de la función cognitiva a los seis meses de seguimiento después de la quimioterapia con respecto al pre-tratamiento versus 14 por ciento de los controles durante el mismo período de tiempo. En un estudio longitudinal, las disminuciones en la velocidad de procesamiento se observaron en las mujeres tratadas con quimioterapia en comparación con los grupos de control, especialmente en los individuos que eran mayores y tenían una menor reserva cognitiva.<sup>11</sup>

Los estudios han identificado factores clínicos asociados con un mayor riesgo de deterioro cognitivo. Por ejemplo, los estudios han demostrado que la fatiga basal, la ansiedad, la depresión y la disminución de la reserva cognitiva y el bienestar funcional predicen el deterioro cognitivo en los pacientes tratados con quimioterapia. En un estudio, las personas mayores con menor reserva cognitiva expuestas a la quimioterapia tenían puntuaciones más bajas en las pruebas de velocidad de procesamiento en comparación con los controles y un grupo que no tenía quimioterapia.

Hasta el momento, se han propuesto diversos mecanismos causales como: toxicidad de agentes terapéuticos, factores genéticos y epigenéticos, factores hormonales, microtrombos, factores inmunológicos (citoquinas y TNF $\alpha$ ), así como productos de agentes citotóxicos como radicales libres. Se ha reportado sólida evidencia sobre la correlación entre los cambios en las citoquinas periféricas y el deterioro cognitivo asociado a fármacos de uso común en quimioterapia para diferentes tipos de cáncer. Sin embargo, los mecanismos por los cuales estas citoquinas provocan un cambio en el sistema nervioso central aún no está claro. En consecuencia, Xiao-Min et al., proponen el mecanismo por el cual la administración de agentes quimioterapéuticos inicia una cascada de cambios biológicos, con alteraciones de corta duración sobre las citoquinas que inducen alteraciones epigenéticas persistentes.<sup>11</sup> Estos cambios epigenéticos conducen a cambios en la expresión génica, alteraciones en la actividad metabólica y la transmisión neuronal que a su vez son responsables de generar la experiencia subjetiva de la cognición.

La apo-lipoproteína E (ApoE), importante transportador de colesterol involucrado en el transporte de lípidos y la reparación de lesiones en el cerebro parecerían jugar un cierto rol en la patogénesis del deterioro cognitivo de pacientes con cáncer de mama. Teniendo en cuenta que los alelos polimórficos de ApoE son los principales determinantes genéticos del riesgo de enfermedad de Alzheimer, se ha postulado su vínculo con el deterioro cognitivo asociado a quimioterapia. Además, existe asociación entre el polimorfismo de ApoE y componentes específicos de la atención visuo espacial.<sup>11</sup>

Los estudios sugieren que puede haber más de una causa de deterioro cognitivo, especialmente para los síntomas a corto plazo. Algunas personas con cáncer tienen problemas de cognición ya establecidos a pesar de que no han recibido quimioterapia. Para algunos, los problemas comienzan después de la cirugía y junto con la quimioterapia, muchas cosas diferentes pueden empeorar la función cerebral.

Por ejemplo, los problemas de la función cerebral pueden ser causados o empeorados por cualquiera o cualquier combinación de estos factores:

- El cáncer mismo
- Otros fármacos utilizados como parte del tratamiento, como esteroides, antieméticos o analgésicos
- Cirugía y los fármacos utilizados durante la cirugía (anestesia)
- Problemas para dormir
- Infección
- Cansancio (fatiga)
- Cambios hormonales o tratamientos hormonales
- Otras enfermedades, como la diabetes o la presión arterial alta
- Deficiencias nutricionales
- Edad del paciente
- Depresión
- Estrés, ansiedad, preocupación u otra presión emocional.

La mayoría de éstos causan problemas a corto plazo y mejoran a medida que el problema subyacente se trata o desaparece. Algunos, como la depresión, pueden causar problemas cerebrales de larga duración a menos que la causa sea tratada.

La evaluación de las funciones cognitivas, en condiciones normales y patológicas, ha despertado la necesidad de contar con instrumentos de medición confiables y objetivos. En enfermedades neurológicas, psiquiátricas y, aún en condiciones médicas generales asociadas a enfermedades sistémicas como hipertensión, diabetes o trastornos renales y neoplásicos, e independientemente de la edad de los sujetos, frecuentemente las alteraciones y fluctuaciones en el funcionamiento mental son los primeros síntomas observables. Si estas alteraciones se detectan oportunamente pueden alertar al médico general y/o a los profesionistas asociados (enfermeras, psicólogos o trabajadoras sociales) sobre la presencia de condiciones neuropatológicas subyacentes y, de esta manera, promover el cuidado y la atención de los pacientes.

El carácter distintivo de la neuropsicología cognitiva reside en el intento explícito de interpretar los déficits de la cognición en relación con los modelos formales de procesamiento de la información de los sistemas (cerebro/mente) normales. Desde esta perspectiva, el estudio de las patologías de la cognición cumple un triple propósito: 1) El fraccionamiento neuropatológico de la cognición impone fuertes restricciones a las teorías del sistema normal. Las llamativas disociaciones entre funciones preservadas y dañadas, que se observan tras el daño cerebral, indican que las habilidades conductuales observables no pueden ser analizadas en bloque, como si fueran manifestaciones de una única función subyacente. 2) La interpretación de la ejecución patológica por referencia a la teoría normal permite al investigador ir más allá de la mera descripción de la sintomatología, para explicar los procesos subyacentes que están afectados. 3) En todo sistema complejo, fallos y errores manifiestos idénticos pueden proceder del mal funcionamiento de componentes subyacentes diferentes. Estas ambigüedades han de ser resueltas poniendo en relación los patrones de ejecuciones alteradas y preservadas con componentes específicos y justificados del sistema de procesamiento de la información.<sup>12</sup>

La evaluación del funcionamiento cognoscitivo es esencial no sólo 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. Así, por ejemplo, se ha reportado que sin instrumentos objetivos, hay hasta un 87% de fracaso en la detección de trastornos cognoscitivos.<sup>12-13</sup>

Dentro de los trastornos cognoscitivos presentados con mayor frecuencia después de una alteración del Sistema Nervioso Central, se encuentran los problemas de atención y memoria, observados en niños, adultos y población geriátrica. La atención y la memoria son dos procesos indispensables en la vida diaria de cualquier persona y son, a su vez, necesarios para el adecuado funcionamiento de otros procesos cognoscitivos. Por lo tanto, es necesario contar con instrumentos que permitan la evaluación objetiva de estos procesos.<sup>14</sup>

### ***j) Evaluación de la función cognitiva***

Desde los años 90 se ha comenzado a prestar una mayor atención a la calidad de vida de los pacientes con cáncer, lo que ha favorecido que surgieran los primeros estudios referentes al efecto que los tratamientos oncológicos sistémicos, especialmente la quimioterapia, tienen sobre el funcionamiento cognitivo del paciente. A partir del año 2000 se empiezan a publicar los primeros estudios longitudinales y prospectivos y disminuye de forma progresiva el número de estudios transversales. A su vez se destaca la importancia de introducir una primera evaluación pretratamiento que sirva de línea base con la que comparar posteriores resultados. Esta primera evaluación permite estudiar con exactitud la verdadera magnitud del cambio observado tras la

administración de un tratamiento oncológico sistémico, permitiendo a su vez estudiar su evolución a través del tiempo (estabilidad, mejoría o empeoramiento). Su ausencia puede conllevar a una sobrevaloración o infravaloración del deterioro cognitivo.<sup>15</sup>

La evaluación rutinaria de la función cognitiva (ya sea antes o después del tratamiento) no es una práctica estándar, y la evaluación suele reservarse para pacientes en los que el deterioro cognitivo está afectando negativamente la calidad de vida o el rendimiento funcional.

En general, las evaluaciones se realizan principalmente como parte de la investigación clínica y no como parte de la práctica clínica habitual. La mayoría de los investigadores incluyen medidas de funcionamiento neuropsicológico que caracterizan tanto los dominios cognitivos como la función intelectual en la línea de base, durante el tratamiento y en el seguimiento. Al igual que en la mayoría de las investigaciones clínicas, es importante el control del sesgo, que se realiza mediante el uso de diseños prospectivos, la incorporación de grupos de control y la evaluación de cualquier declinación cognitiva en comparación con el valor basal usando medidas validadas.

#### ***k) Cognistat (The Neurobehavioral Cognitive Status Examination)***

El Cognistat es una prueba de exploración cognoscitiva, diseñada para dar información breve sobre estado mental del individuo evaluando el funcionamiento intelectual en diversas áreas, como la del Lenguaje (Lenguaje Espontáneo, Comprensión, Repetición y Denominación), Construcción, Memoria, Cálculo, Razonamiento (Analogías y Juicio); así como los procesos de Atención, Nivel de Conciencia y Orientación. Es importante resaltar que dicha prueba debe ser administrada por distintos profesionales, previo entrenamiento y requiere de 10 a 20 minutos para su administración en general, lo cual representa una ventaja en comparación con baterías neuropsicológicas más elaboradas (por ejemplo, el test de Barcelona), las cuales requieren más tiempo de evaluación y también un mayor nivel de escolaridad.<sup>16</sup>

El resultado lo proporciona en la forma de un perfil que permite establecer si existe o no una alteración cognoscitiva. Existe un gran número de estudios que han utilizado el Cognistat con diferente tipo de población, como la geriátrica (Drane & Osato, 1997; Eisenstein et al., 2002), la psiquiátrica (Mitrushina, Abara, & Blumenfeld, 1994), población con accidentes cerebrovasculares (Osmon, Smet, Winegarden, & Gandhavadi, 1992) y población con daño cerebral (Wallace, Caroselli, Scheibel, & High, 2000), los cuales han arrojado datos positivos respecto a la utilización del Cognistat como prueba de exploración cognoscitiva. De esta forma el Cognistat es un instrumento que ayuda a la detección de problemas en el funcionamiento cognoscitivo de la persona a quien se le aplica.

La confiabilidad de la prueba ha sido evaluada en un estudio de 72 pacientes admitidos a un hospital psiquiátrico (Louge PE, et al, 1993). La confiabilidad de tipo prueba-reprueba con un intervalo de una semana fue de  $k=0.69$ . No se disponen datos acerca de la confiabilidad inter evaluador.

Con respecto a los datos de validez, tres estudios han mostrado que pacientes con trastornos mentales secundarios a enfermedades neurológicas tienen un desempeño significativamente peor en el COGNISTAT que los pacientes con trastornos mentales primarios. La sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de trastornos secundarios en estos estudios, con un punto de corte igual a la falla en cualesquiera de las subpruebas o con una calificación promedio = o menor a 13 fue de 72 a 83% y de 47 a 73%, respectivamente. Otro estudio encontró que la falla en al menos una subescala del COGNISTAT proporcionaba una sensibilidad del 93% y una especificidad del 56% para la detección de padecimientos neurológicos en sujetos no psiquiátricos menores de 65 años; pero, su desempeño es mucho menor en sujetos mayores de 65 años. Otro estudio encontró una sensibilidad de 100% y una especificidad de 28% para distinguir entre trastornos neurológicos y depresión.<sup>16</sup>

## **JUSTIFICACIÓN**

Hay estudios y evidencias enfocados en la quimioterapia adyuvante la cuál es potencialmente curativa en etapas tempranas y que se asocian a deterioro de la función cognitiva. Revisiones de estudios muestran resultados que sugieren este efecto adverso de la quimioterapia adyuvante con algunas limitaciones metodológicas, en la gran mayoría de estudios transversales como 1) El efecto central de algunos o todos los agentes quimioterapéuticos utilizados, 2) Cambios en el medio hormonal (es decir, quimioterapia-inducida por la menopausia o el uso de terapia hormonal), 3) Factores psicológicos asociados con un diagnóstico de cáncer (aunque la mayoría de los estudios intentaron control de esta posibilidad). Sin embargo si se confirma como efecto adverso de la quimioterapia adyuvante el deterioro cognitivo habrá que tenerse en cuenta de ahora en adelante en la inclusión de éste en el consentimiento informado, en intervenciones preventivas para minimizar el impacto de la disfunción cognitiva después del tratamiento por cáncer y enfocar futuras investigaciones en esa área.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

En México, el cáncer de mama ha presentado un incremento tanto en las tasas de incidencia como en la mortalidad; esta última secundaria al diagnóstico tardío y la poca eficacia del programa de detección oportuna de cáncer. El diagnóstico temprano y la implementación de los nuevos avances terapéuticos y abordajes oportunos han mejorado el pronóstico de las pacientes con cáncer de mama temprano e incrementado de forma importante el número de sobrevivientes. Es por ello que conocer las toxicidades derivadas del tratamiento médico y estar familiarizado con el manejo recomendado de las mismas resulta fundamental dado el gran impacto que producen en la calidad de vida de las pacientes y en este caso la evaluación de la función cognitiva.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿La función cognitiva se ve deteriorada con la aplicación de quimioterapia adyuvante en pacientes con cáncer de mama?

## **HIPOTESIS**

La función cognitiva se deteriora durante la administración de quimioterapia adyuvante en pacientes con cáncer de mama.

## **OBJETIVOS**

### *Objetivo primario*

Evaluar la correlación que presenta la quimioterapia adyuvante sobre el deterioro cognitivo de las pacientes con cáncer de mama.

### *Objetivos secundarios*

Establecer la asociación del nivel cognitivo de acuerdo a la escolaridad, paridad y grupos de edad.

Correlacionar el estadio clínico con el grado de deterioro neurológico.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

Se realizará un estudio longitudinal, prospectivo y analítico con una muestra por conveniencia de 30 pacientes con cáncer de mama. Se utilizará la prueba de evaluación cognoscitiva *Cognistat* que se aplicará antes del primer ciclo de Quimioterapia, en el tercer ciclo de tratamiento y 4 semanas posteriores a haber recibido el último ciclo de tratamiento de quimioterapia adyuvante. Durante el periodo comprendido del 1 de abril al 22 de julio del 2018.

El análisis estadístico de los resultados se realizó con el programa *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS) para Windows® versión 25.0 y GraphPad Prism. Se calcularon proporciones y medidas de tendencia central (media, rango), así como medidas de dispersión (desviación estándar y varianza)

### **CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

- Que acepten participar en el estudio y firmen una carta de consentimiento informado.
- Mujeres mayores de 18 años
- Mujeres con confirmación histopatológica de cáncer de mama y sin tratamiento previo en el escenario adyuvante con quimioterapia.
- Pacientes con cáncer de mama temprano (etapas clínicas I y II)
- Pacientes con cáncer de mama que reciban un esquema de Quimioterapia adyuvante a base de Antraciclina completando 6 ciclos de tratamiento.

### **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

- Paciente con cáncer de mama con algún padecimiento psiquiátrico, daño neurológico, historia de traumatismo craneoencefálico o abuso de drogas que afecte su nivel de cognición.
- Pacientes que no completen los 3 cuestionarios por cualquiera que sea la causa.
- Paciente que no terminen el esquema de tratamiento adyuvante.

### **CRITERIOS DE ELIMINACIÓN**

- Pacientes que presenten durante el tratamiento metástasis cerebrales.

## DEFINICIÓN DE VARIABLES

| Nombre de la Variable | Definición Conceptual   | Definición Operativa  | Tipo de Variable           | Escala de Medición | Unidad de Medición   |
|-----------------------|---|---|----------------------------|--------------------|--|
| EDAD                  | Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su nacimiento   | Años de vida de una persona   | Cuantitativa               | Ordinal            | Años   |
| ESCOLARIDAD           | Período de tiempo que un individuo asiste a la escuela para estudiar y aprender, especialmente el tiempo que dura la enseñanza obligatoria. | Grado académico   | Cualitativa                | Continua           | Ninguna<br>Primaria,<br>Secundaria,<br>preparatoria,<br>licenciatura y<br>posgrado |
| ETAPA CLINICA         | Clasificación Internacional que evalúa lo avanzado del cáncer   | T: tamaño del tumor.<br>N: ganglios palpables.<br>M: metástasis a distancia | Cualitativa                | Ordinal            | I, II, III y IV  |
| PARIDAD               | Número de gestaciones durante la etapa reproductiva   | Número de hijos o embarazos   | Cuantitativa / Cualitativa | Continuo / Ordinal | Nulipara o<br>Múltipara y/o<br>número<br>secuencial de<br>embarazos                |

## ASPECTOS ÉTICOS

- Se otorgará consentimiento informado previo a la aplicación de prueba de evaluación.
- Las pacientes que fueron detectadas con alteraciones cognoscitivas fueron referidas al Servicio de Psicología del hospital para confirmación diagnóstica, apoyo psicológico y posteriormente referirse a unidades de tercer nivel (Instituto Nacional de Neurología e Instituto Nacional de Cancerología) especializadas en el tratamiento y rehabilitación del deterioro cognitivo secundario al uso de quimioterapia.

### *Descripción de la metodología empleada*

a) En el estudio se utilizó la aplicación de la prueba de exploración cognoscitiva *Cognistat* versión en Español que fue diseñada para proporcionar una evaluación que distingue un mayor número de funciones cognoscitivas en comparación con otras pruebas más sencillas que muestran un funcionamiento global de dichas funciones.<sup>15</sup>

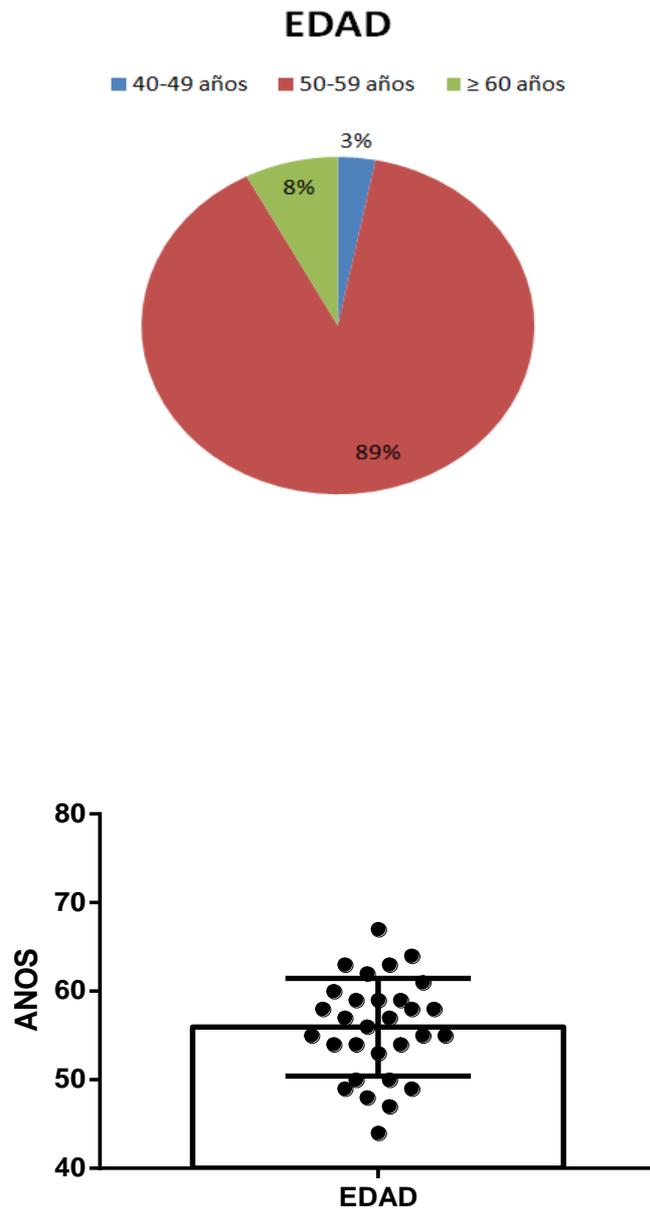
b) Para la ejecución de esta investigación se procedió a seleccionar pacientes con cáncer de mama temprano (estadios clínicos I y II) para aplicar la evaluación cognoscitiva antes del primer ciclo de Quimioterapia, en el tercer ciclo de tratamiento y 4 semanas posteriores a haber recibido el último ciclo de tratamiento de quimioterapia adyuvante.

c) A las pacientes se les explicó detalladamente los objetivos del estudio y se les solicitó firma del consentimiento informado, para después aplicarles la evaluación *Cognistat*. Las pacientes incluidas fueron evaluadas en el área de aplicación de quimioterapia antes del inicio del tratamiento.

## RESULTADOS

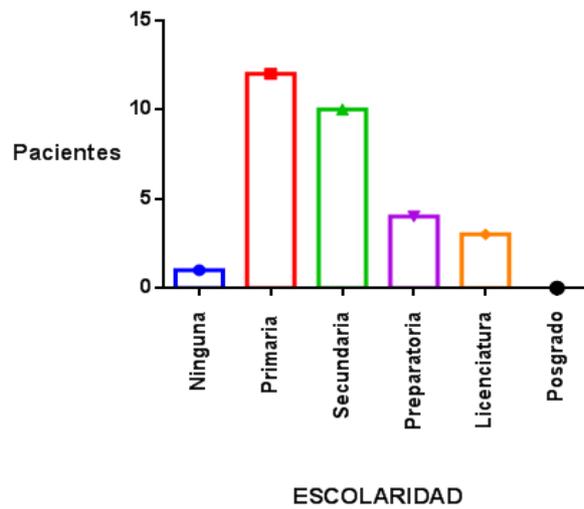
Se obtuvo una muestra de 30 pacientes con una media de edad de  $55.9333 \pm 5.83$  años, rango 43-67 años, 40- 49 años: 3.07% (n=8), 50-59 años: 89.23% (n=18),  $\geq 60$  años: 7.69% (n=4). (Gráfica 1 y 1.1)

Gráfica 1 y 1.1.



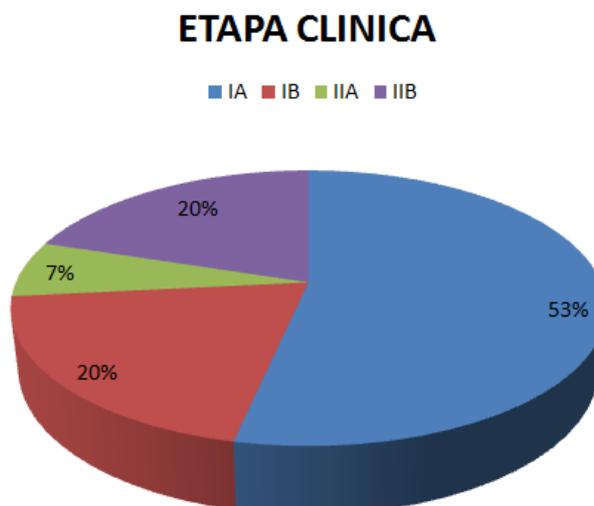
Escolaridad: ninguna 3.3% (n=1), primaria 40% (n=12), secundaria 33.3% (n=10), preparatoria 13.3% (n=4), licenciatura 10% (n=3) y posgrado 0%. (Gráfica 2)

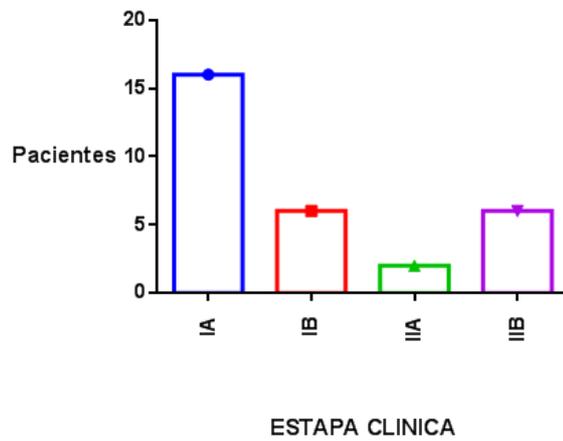
Grafica 2.



Etapa clínica: IA 53.3% (n=16), IB 20% (n=6), IIA 6,6%(n=2), IIB 20% (n=6). (Gráfica 3 y 3.1)

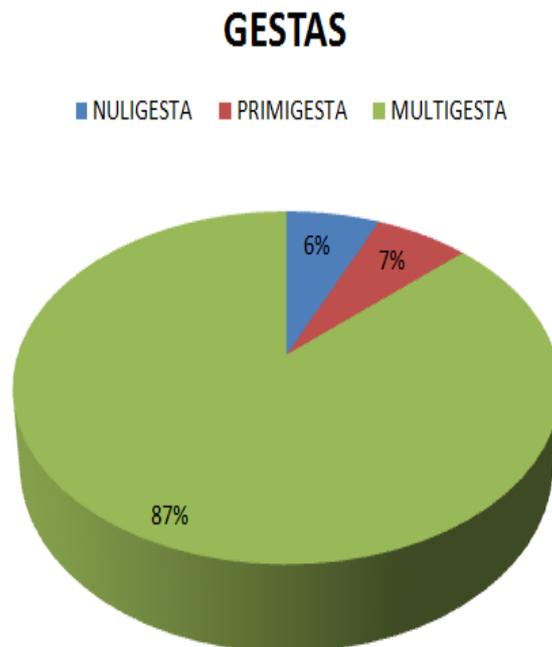
Grafica 3 y 3.1

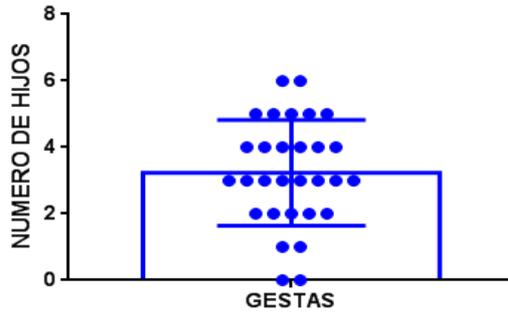




Antecedentes ginecoobstétricos: La media de gestaciones fue de  $3.2 \pm 1.18$ , rango 0-6 gestaciones. Nuligestas 6.6% (n=2), primigestas 6.6% (n=2), multigestas 86.6% (n=26). (Gráfica 4 y 4.1)

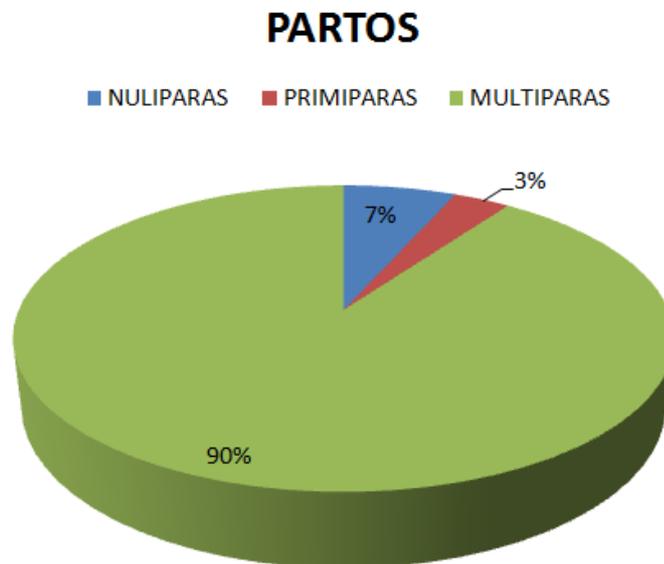
Grafica 4 y 4.1.





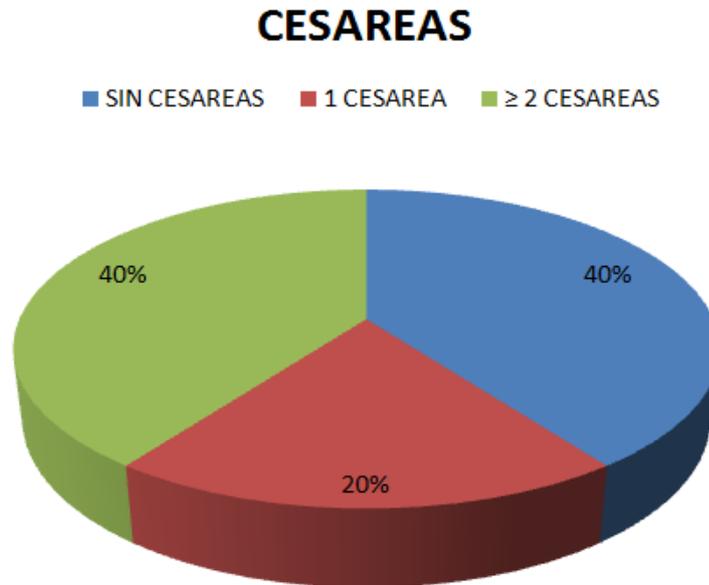
La media de partos fue  $1.5 \pm 1.39$  rango 0-4 partos Nuliparas 6.6% (n=2), primiparas 3.3% (n=1), multiparas 90% (n=27). (Gráfica 5)

Gráfica 5.



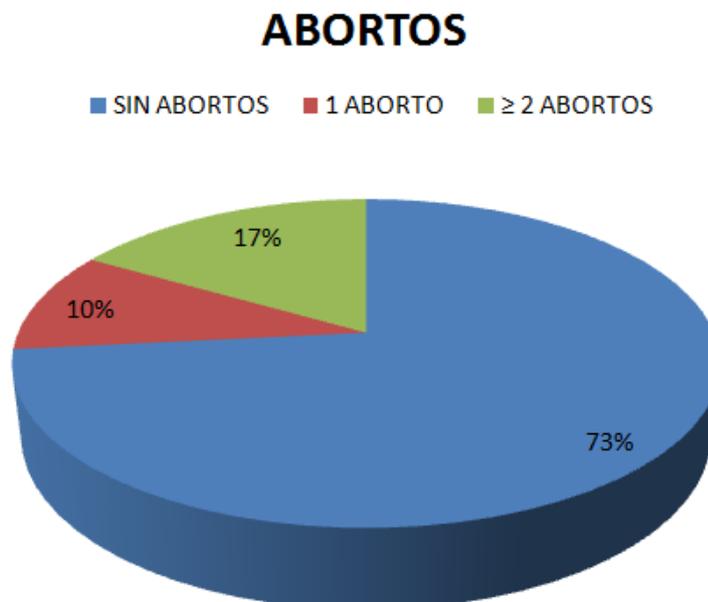
La media de cesáreas fue  $1.13 \pm 1.07$  rango 0-3 sin cesárea 40% (n= 12), 1 cesárea 20% (n=6),  $\geq 2$  cesáreas 40% (n=12). (Gráfica 6)

Gráfica 6.



La media de Abortos fue  $0.5 \pm 0.63$  rango 0-3 sin abortos 73.3% (n= 22), 1 aborto 10% (n=3),  $\geq 2$  abortos 16.6% (n=5). (Gráfica 7)

Gráfica 7.



En la aplicación prequimioterapia del instrumento *Cognistat* el resultado global fue 80.2 puntos, los principales ítems afectados fueron: (Memoria,  $x=5.8$ ) y (Juicio,  $x=3.0$ ).

En la aplicación transquimioterapia del instrumento *Cognistat* el resultado global fue de 66.5 puntos, los principales ítems afectados fueron: (Repetición,  $x=4.5$ ) (Nominación,  $x=3.5$ ) (Memoria,  $x=4.5$ ) y (Juicio,  $x=2.8$ ).

En la aplicación postquimioterapia del instrumento *Cognistat* el resultado global fue de 70.3 puntos, los principales ítems afectados fueron: (Memoria,  $x=5.5$ ) y (Juicio,  $x=4.5$ ). **(Tabla 1).**

| Tabla 1. Resultados globales del instrumento <i>Cognistat</i> en sus 3 evaluaciones prequimioterapia, transquimioterapia y postquimioterapia |                                   |                                     |                                    |      |
|--|-----------------------------------|-------------------------------------|------------------------------------|------|
| ITEM   | Evaluación prequimioterapia<br>X= | Evaluación transquimioterapia<br>X= | Evaluación postquimioterapia<br>X= | ▲ =  |
| Orientación(0-12)  | 9.5±11.2                          | 6.4±10.5                            | 6.5±12                             | 10.5 |
| Atención(0-8)  | 5.5±7.1                           | 4.3±6.3                             | 5.9±7.8                            | 6.2  |
| Comprensión (0-6)  | 4.5±5.7                           | 3.1±4.0                             | 4.1±6.0                            | 3.1  |
| Repetición (0-12)  | 7.6±11.2                          | 4.5±10.2                            | 6.5±11.6                           | 11.7 |
| Nominación(0-8)  | 6.7±7.7                           | 3.5±6.7                             | 4.5±7.6                            | 7.4  |
| Construcción(0-6)  | 4.5±5.5                           | 3.2±4.8                             | 4.6±5.7                            | 3.4  |
| Memoria(0-12)  | 5.80±11                           | 4.50±9.2                            | 5.50±11.2                          | 5.9  |
| Cálculo(0-4)   | 3.0±3.8                           | 2.5±3.1                             | 3.5±4.0                            | 4.0  |
| Semejanza(0-8)   | 6.6±7.2                           | 4.5±5.2                             | 6.5±7.7                            | 7.2  |
| Juicio(0-6)  | 3.0±5.2                           | 2.8±4.2                             | 4.50±5.6                           | 5.1  |
| Puntaje final  | 80.2                              | 66.5                                | 70.3                               | 64.5 |

En la aplicación prequimioterapia del instrumento *Cognistat* se obtuvieron los siguientes resultados deterioro cognitivo mínimo 83.33% (n= 25), deterioro cognitivo moderado 16.66% (n= 5) y deterioro cognitivo severo 0%. (Grafica 8)

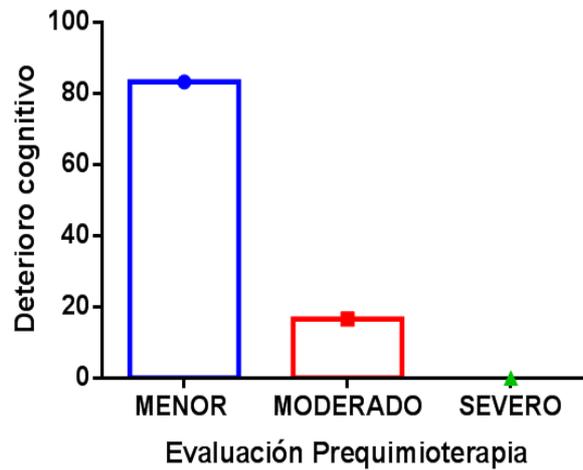
En la aplicación transquimioterapia del instrumento *Cognistat* se obtuvieron los siguientes resultados deterioro cognitivo mínimo 53.33% (n= 16), deterioro cognitivo moderado 46.66% (n= 14) y deterioro cognitivo severo 0%. (Grafica 9)

En la aplicación postquimioterapia del instrumento *Cognistat* se obtuvieron los siguientes resultados deterioro cognitivo mínimo 50.0% (n= 15), deterioro cognitivo moderado 43.33% (n= 13) y deterioro cognitivo severo 6.66% (n= 2). (Gráfica 10) **(Tabla 2).**

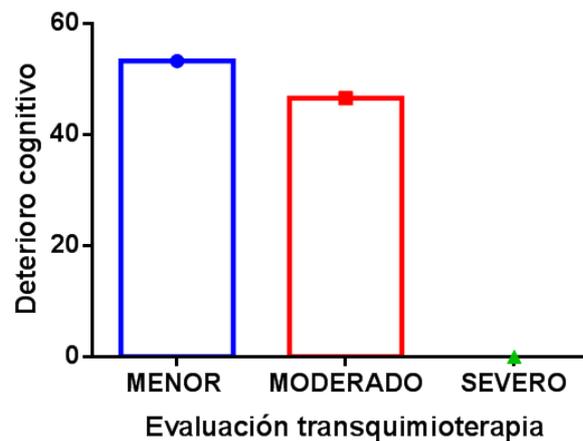
La media del deterioro cognitivo entre la aplicación prequimioterapia, tranquimioterapia y postquimioterapia fue de 37.73%  $\pm$  7.7 % con un rango de 16.6% a 50%. (Gráfica 11)

| Grado de deterioro cognitivo | Evaluación prequimioterapia | Evaluación tranquimioterapia | Evaluación postquimioterapia |
|------------------------------|-----------------------------|------------------------------|------------------------------|
| MENOR                        | 83.33%                      | 53.33%                       | 50.0%                        |
| MODERADO                     | 16.66%                      | 46.66%                       | 43.33%                       |
| SEVERO                       | 0.0%                        | 0.0%                         | 6.66%                        |

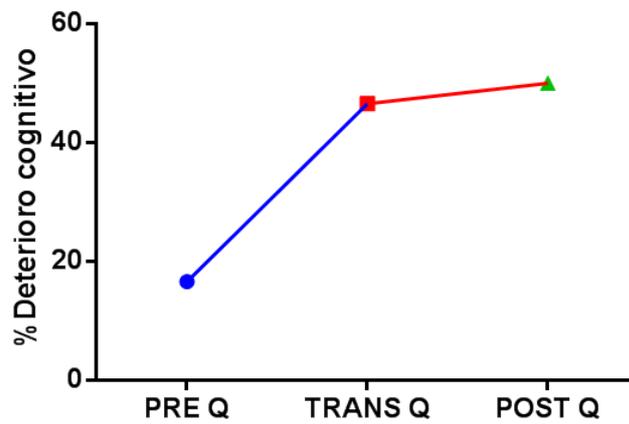
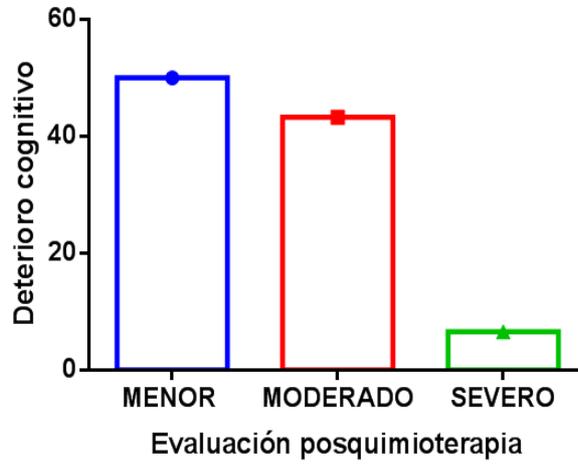
Gráfica 8.



Gráfica 9.



Gráfica 10.



Para comparar las medidas de puntaje entre las pruebas prequimioterapia, transquimioterapia y postquimioterapia se utilizó la prueba de Anova para análisis de varianza entre los tres grupos correlacionándose con la etapa clínica y la escolaridad obteniéndose una  $p=0.05$  la cual no es estadísticamente significativa.

## DISCUSIÓN

La incidencia de daño cognitivo secundario a quimioterapia es de 20% a 30% en el presente estudio fue de 37.73%. Andreas Argyriou et al, realizaron una revisión de publicaciones desde (1995) hasta diciembre de (2009), sobre deterioro cognitivo inducido por quimioterapia en pacientes con cáncer de mama, encontrando una incidencia a largo plazo en rangos entre 16% a 75%.

Las áreas de cognición más afectadas durante las tres evaluaciones fueron la memoria, juicio, repetición y nominación, siendo más evidentes su deterioro en el seguimiento transquimioterapia y postquimioterapia con un aumento del 16.6% al 46.6% sin presentar influencias estadísticamente significativas sobre los resultados debidos al grado de escolaridad y etapa clínica del cáncer de mama con una ( $P = 0.05$ ). Florence Joly et al, revisaron un artículo y señalaron que entre el 20% y 30% de las pacientes con cáncer de mama presentan deterioro cognitivo antes de iniciar el tratamiento. Sin embargo, dejan notar que los datos clínicos recientes, estudios de imágenes y modelos animales, confirman que la quimioterapia induce directamente daño cognitivo, sobre todo en la región frontal involucrada con las funciones ejecutivas y procesos de memoria.

La variada metodología utilizada en la evaluación neurológica limita la interpretación de los datos disponibles; sin embargo, varios estudios han asociado el deterioro cognitivo al efecto acumulativo de las dosis de quimioterapia, la intensidad y la duración del tratamiento. Otros factores que también podrían estar asociados con el aumento del riesgo de deterioro cognitivo inducido por quimioterapia son: edad avanzada, historia de traumatismo encefálico, otras enfermedades neurológicas, desórdenes del desarrollo y micro-metástasis al sistema nervioso central (SNC).

Además, se plantea que se debe considerar el nivel de instrucción y coeficiente intelectual como factores que incrementan la vulnerabilidad. Sin embargo Tchen, N et al, 2003 alrededor del 50% de pacientes tuvieron bajo rendimiento cognitivo comparado con casi el 20% de los controles. Los resultados no fueron influenciados por edad, educación y menopausia ( $P = 0,008$ ). El desempeño fue peor en los dominios de lenguaje, atención, concentración, autorregulación y planificación.

Según las últimas recomendaciones de las guías internacionales sugieren realizar estudios con seguimientos más largos posteriores al tratamiento de quimioterapia y partiendo de una evaluación basal; en dicho estudio durante el periodo postquimioterapia se observó una permanencia del porcentaje de afectación del deterioro cognitivo hasta del 50%. La International Cognitive and Cancer Task Force Conference (ICCTF), institución fundada en el 2006 con el objetivo de proveer un punto de partida a los investigadores y clínicos, a fin de optimizar el conocimiento del efecto de la quimioterapia en la cognición de pacientes con cáncer propone como diseño recomendado un estudio prospectivo, longitudinal doble ciego con grupo control, con una evaluación cognitiva antes de empezar el tratamiento y un largo periodo de seguimiento.

## **CONCLUSIONES**

La correcta evaluación y un adecuado protocolo clínico para discriminar deterioro cognitivo en pacientes con cáncer de mama sometidas a tratamiento nos permitirá la identificación del problema, particularmente de los factores asociados. Hasta siete de 10 supervivientes del cáncer experimentan cambios en la capacidad con respecto a la memoria, la posibilidad de aprender cosas nuevas, la concentración, la planificación y la toma de decisiones acerca de la vida diaria, como resultado del tratamiento del cáncer.

Se calcula que hasta un 75% de los supervivientes del cáncer pueden experimentar deterioro cognitivo como resultado del tratamiento del cáncer y debido al mayor tamaño de la población de supervivientes del cáncer, el número de pacientes afectados se elevará considerablemente en los años venideros. Por lo tanto, es necesario identificar las intervenciones no farmacológicas efectivas para el mantenimiento de la función cognitiva o la mejoría del deterioro cognitivo entre los pacientes con un diagnóstico previo de cáncer. Por otro lado, será el punto de partida para realizar recomendaciones de determinados esquemas terapéuticos y personalizar el manejo.

Además, es necesario entender el proceso biológico que ocasiona el deterioro cognitivo asociado al tipo de quimioterapia adyuvante administrado para mejorar la calidad de vida del paciente, por lo que esta falta de información sobre esta problemática genera la necesidad de explorar nuevas investigaciones de los posibles efectos y marcadores moleculares relacionados a este proceso.

## BIBLIOGRAFÍA

1. De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017. *Annals of Oncology* 28: 1700–1712, 2017.
2. Consenso Mexicano sobre el diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario. Séptima revisión. Colima 2017.
3. Fundación Mexicana para la Salud. FUNSALUD. Promoción del Registro Nacional de Cáncer. <http://funsalud.org.mx/portal/proyectos/promocion-del-registro-nacional-de-cancer>. 2017
4. WHO. GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. Lyon: WHO; 2012. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>
5. Cancer Society: Cancer Facts and Figures 2017. American Cancer Society, 2017. Available online Notificación de salida. Last accessed July 13, 2017.
6. Manual de oncología y procedimientos medico quirúrgicos. Instituto nacional de cancerología, 5ta edición, capítulos 57 y 60, 2014.
7. Lester S, Bose S, et al. Protocol for the examination of specimens from patients with invasive carcinoma of the breast. *AJCC/UICC TNM 7th Ed.* January 2016.
8. National Cancer Institute. CancerNet. Breast Cancer Treatment (PDQ), health professionals: [http://cancernet.nci.nih.gov/cancer\\_types/breast\\_cancer.shtml](http://cancernet.nci.nih.gov/cancer_types/breast_cancer.shtml)
9. Mary-Ellen Meadows, PhD, ABPP. Cognitive function after cancer and cancer-related treatment, This topic last updated: Apr 27, 2017.
10. Jim HS, Phillips KM, Chait S, et al. Meta-analysis of cognitive functioning in breast cancer survivors previously treated with standard-dose chemotherapy. *J Clin Oncol* 2012; 30:3578.
11. Janelins MC, Heckler CE, Peppone LJ, et al. Cognitive Complaints in Survivors of Breast Cancer After Chemotherapy Compared With Age-Matched Controls: An Analysis From a Nationwide, Multicenter, Prospective Longitudinal Study. *J Clin Oncol* 2016.

12. Benedet. Neuropsicología cognitiva. Aplicaciones a la clínica y a la investigación, fundamento teórico y metodológico de la neuropsicología cognitiva. Serie de documentos técnicos No. 1. 2002.
13. Wefel JS, Vardy J, Ahles T, Schagen SB. International Cognition and Cancer Task Force recommendations to harmonise studies of cognitive function in patients with cancer. *Lancet Oncol* 2011; 12:703.
14. Cognistat Versión en Español (NCSE): Una Opción para Realizar la Exploración Cognoscitiva en la Población Hispanohablante en los Estados Unidos 2018.
15. Beatriz Rubio, Agustina Sirgo. Valoración del funcionamiento cognitivo en mujeres con cáncer de mama antes de iniciar el tratamiento oncológico. *Psicooncología*. Vol 8, Núm 2-3, 2011, pp. 281-300.
16. Kiernan, R., Mueller, J., Langston, W. *Manual para COGNISTAT-Versión español*. Fairfax, (USA). The Northern neurobehavioral Group, INC.1998.
17. Gómez-Dantes H, Lamadrid-Figueroa H, Cahuana-Hurtado L, et al. The Burden of Cancer in México, 1990-2013. *Salud Pub Méx*. 2016;58:118-131.

## ANEXOS

### Clasificación TNM.

#### Tumor primario

|                |  |
|----------------|--|
| TX             | No se puede evaluar el tumor primario.   |
| T0             | No existe prueba de tumor primario.  |
| Tis            | Carcinoma <i>in situ</i> .   |
| Tis<br>(CDIS)  | Carcinoma ductal <i>in situ</i> .  |
| Tis<br>(CLIS)  | Carcinoma lobulillar <i>in situ</i> .  |
| Tis<br>(Paget) | Enfermedad de Paget del pezón que NO está relacionada con el carcinoma invasor o carcinoma <i>in situ</i> (CDIS o CLIS) en el parénquima mamario subyacente. Los carcinomas del parénquima mamario relacionados con la enfermedad de Paget se clasifican sobre la base del tamaño y las características de la enfermedad parenquimatosa, aunque la presencia de la enfermedad de Paget aún se debería señalar. |
| T1             | El tumor mide $\leq 20$ mm en su mayor dimensión.  |
| T1mi           | El tumor mide $\leq 1$ mm en su mayor dimensión.   |
| T1a            | El tumor mide $> 1$ mm, pero $\leq 5$ mm en su mayor dimensión.  |
| T1b            | El tumor mide $> 5$ mm, pero $\leq 10$ mm en su mayor dimensión.   |
| T1c            | El tumor mide $> 10$ mm, pero $\leq 20$ mm en su mayor dimensión.  |
| T2             | El tumor mide $> 20$ mm, pero $\leq 50$ mm en su mayor dimensión.  |
| T3             | El tumor mide $> 50$ mm en su mayor dimensión.   |
| T4             | El tumor mide cualquier tamaño con extensión directa a la pared pectoral o la piel (ulceración o nódulos cutáneos).  |
| T4a            | Extensión a la pared torácica que no sólo incluye adherencia o invasión a los músculos pectorales.   |
| T4b            | Ulceración de la piel o nódulos satélites ipsilaterales o edema (incluida la piel de naranja), lo cual no satisface el criterio de carcinoma inflamatorio.   |
| T4c            | Ambos, T4a y T4b.  |
| T4d            | Carcinoma inflamatorio.  |

|     |  |
|-----|--|
| N1  | Metástasis palpables a uno o varios ganglios linfáticos homolaterales axilares móviles.  |
| N2  | Metástasis a ganglio(s) axilar(es) homolateral(es) fijo(s) entre sí o a otras estructuras, o detectados clínicamente en la cadena mamaria interna homolateral en ausencia de metástasis axilares palpables.  |
| N2a | Metástasis en ganglio(s) axilar(es) fijo(s) entre sí o a otras estructuras.  |
| N2b | Metástasis clínicamente aparentes en la cadena mamaria interna sin evidencia clínica de metástasis axilares.   |
| N3  | Metástasis a ganglio(s) linfático(s) infraclavicular(es) homolateral(es) o a ganglios clínicamente aparentes de la cadena mamaria interna homolateral y en presencia de ganglio(s) axilar(es) palpable(s) o metástasis a ganglio(s) de la región supraclavicular homolateral con o sin ganglios. |
| N3a | Metástasis a ganglio(s) infraclavicular(es) homolateral(es) y ganglio(s) axilar(es).   |
| N3b | Metástasis a ganglio(s) de la mamaria interna y axilar(es) homolateral(es).  |
| N3c | Metástasis a ganglio(s) supraclavicular(es) homolateral(es).   |

| <b>pN</b> | <b>Ganglios linfáticos regionales (patológico)</b>   |
|-----------|--|
| pNX       | No se estudiaron los ganglios regionales.  |
| pN0       | Sin metástasis histopatológicas. Sin examen adicional para células tumorales aisladas. Células tumorales aisladas se definen como células aisladas o pequeños nidos no mayores de 0.2 mm, generalmente detectados por métodos de inmunohistoquímica o moleculares, pero verificados por hematoxilina y eosina. No necesariamente son evidencia de actividad maligna y pueden corresponder a proliferación o reacción estromal. |
| pN0(i-)   | Sin metástasis histopatológicas y con inmunohistoquímica negativa.   |
| pN0(i+)   | Sin metástasis histopatológicas pero con inmunohistoquímica positiva. Sin nidos de células tumorales mayores de 0.2 mm.  |
| pN0(mol-) | Sin metástasis por histopatología ni estudios de RT-PCR.   |

|      |  |
|------|--|
| pN2b | Metástasis en ganglios de cadena mamaria interna clínicamente aparentes en ausencia de metástasis a ganglios axilares.   |
| pN3  | Metástasis en 10 o más ganglios axilares o en ganglios infraclaviculares, o en ganglios de cadena mamaria interna junto con uno o más ganglios axilares positivos; o en más de tres ganglios axilares positivos sin adenopatías clínicas en ganglios de mamaria interna; o con ganglio supraclavicular positivo homolateral. |
| pN3a | Metástasis en 10 o más ganglios axilares positivos con al menos una metástasis mayor de 2 mm o bien metástasis a ganglios infraclaviculares.<br>Metástasis a los ganglios infraclaviculares (ganglio axilar de grado II).  |

|           |   |
|-----------|---|
| pN0(mol+) | Sin metástasis histopatológicas pero positivo a estudios de RT-PCR. La clasificación se basa en disección ganglionar axilar con o sin linfadenectomía de centinelas. La clasificación basada sólo en disección de centinelas sin disección completa de ganglios axilares se designa con las siglas sn, p. ej., pN0(i+)(sn). |
| pN1       | Metástasis en uno a tres ganglios axilares y/o ganglios mamaros internos con enfermedad microscópica detectada por biopsia de ganglio centinela pero que no son clínicamente aparentes.   |
| pN1mi     | Micrometástasis (mayor de 0.2 mm y no mayor de 2 mm).   |
| pN1a      | Metástasis en uno a tres ganglios axilares.   |
| pN1b      | Metástasis en ganglios mamaros internos con micrometástasis o macrometástasis detectada mediante biopsia de ganglio linfático centinela pero sin detección clínica.   |
| pN1c      | Metástasis en ganglios de cadena mamaria interna con enfermedad microscópica detectada por biopsia de ganglio centinela pero que no son clínicamente aparentes.   |
| pN2       | Metástasis en cuatro a nueve ganglios axilares o en ganglios de cadena mamaria interna clínicamente aparentes en ausencia de metástasis a ganglios axilares.  |
| pN2a      | Metástasis en cuatro a nueve ganglios axilares con al menos uno con diámetro mayor de 0.2 mm.   |

|      |   |
|------|---|
| pN3b | Metástasis en ganglios clínicamente evidentes en cadena mamaria interna en presencia de uno o más ganglios axilares positivos; o en más de tres ganglios axilares positivos con metástasis microscópica de ganglios de mamaria interna detectados por biopsia de ganglio centinela pero no evidentes clínicamente (clínicamente evidentes significa encontradas al examen clínico o por métodos de imagen). |
| pN3c | Metástasis a ganglios supraclaviculares homolaterales.  |

#### Metástasis a distancia

|    |                             |
|----|-----------------------------|
| MX | No evaluable.               |
| M0 | Sin metástasis a distancia. |
| M1 | Con metástasis a distancia. |

RT-PCR: transcriptasa reversa-reacción en cadena de la polimerasa.

### Estadificación

| Estadio | T                  | N           | M  |
|---------|--------------------|-------------|----|
| 0       | Tis                | N0          | M0 |
| IA      | T1 (incluye T1 mi) | N0          | M0 |
| IB      | T0                 | N1mi        | M0 |
|         | T1 (incluye T1 mi) | N1mi        | M0 |
| IIA     | T0                 | N1          | M0 |
|         | T1 (incluye T1 mi) | N1          | M0 |
| IIB     | T2                 | N0          | M0 |
|         | T2                 | N1          | M0 |
|         | T3                 | N0          | M0 |
| IIIA    | T0                 | N2          | M0 |
|         | T1 (incluye T1 mi) | N2          | M0 |
|         | T2                 | N2          | M0 |
|         | T3                 | N1          | M0 |
|         | T3                 | N2          | M0 |
| IIIB    | T4                 | N0          | M0 |
|         | T4                 | N1          | M0 |
|         | T4                 | N2          | M0 |
| IIIC    | Cualquier T        | N3          | M0 |
| IV      | Cualquier T        | Cualquier N | M1 |

## ESQUEMA FAC

### INDICACIÓN

- Tratamiento adyuvante del cáncer de mama
- Tratamiento paliativo del cáncer de mama avanzado

| MEDICAMENTO     | DOSIS                 | DIAS | ADMINISTRACIÓN                                 |
|-----------------|-----------------------|------|--|
| 5-Fluorouracilo | 500 mg/m <sup>2</sup> | 1    | IV directo en 1-2 min o diluido en 10-30 min   |
| Doxorubicina    | 500 mg/m <sup>2</sup> | 1    | IV directo en 3-5 min o diluido en ≥15 min     |
| Ciclofosfamida  | 500 mg/m <sup>2</sup> | 1    | IV directo a 100 mg/min o diluido en 20-60 min |

Repetir cada 21 días

Número máximo de ciclos: 6 ciclos en adyuvancia o hasta progresión, falta de respuesta en cáncer de mama avanzado o limitación por toxicidad cardíaca.

## ESQUEMA FEC

### INDICACIÓN

- Tratamiento adyuvante del cáncer de mama
- Tratamiento paliativo del cáncer de mama avanzado

| MEDICAMENTO     | DOSIS                 | DIAS | ADMINISTRACIÓN                                 |
|-----------------|-----------------------|------|--|
| 5-Fluorouracilo | 600 mg/m <sup>2</sup> | 1    | IV directo en 1-2 min o diluido en 10-30 min   |
| Epirubicina     | 75 mg/m <sup>2</sup>  | 1    | IV directo en 3-5 min o diluido en 30 o 60 min |
| Ciclofosfamida  | 600 mg/m <sup>2</sup> | 1    | IV directo a 100 mg/min o diluido en 20-60 min |

Repetir cada 21 días

Número máximo de ciclos: 6 ciclos en adyuvancia o hasta progresión, falta de respuesta en cáncer de mama avanzado o limitación por toxicidad cardíaca.

## INSTRUMENTO DE APLICACIÓN

### INVESTIGACIÓN

#### QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA Y SU ASOCIACIÓN CON DETERIORO COGNITIVO

La participación en este estudio es sencilla, le tomara de 20 a 30 minutos como máximo de su tiempo en la aplicación. Consiste en contestar de forma escrita y anónima unos datos personales sociodemográficos breves.

Posteriormente someterse a la evaluación que le practicara el personal capacitado realizando una serie de preguntas y ejercicios ante cualquier aclaración o que no entienda las instrucciones no dude en preguntar.

Por favor, conteste de modo anónimo lo siguiente:

Fecha: \_\_\_\_\_ Hora de inicio: \_\_\_\_\_ No. Registro \_\_\_\_\_  
Nombre del paciente: \_\_\_\_\_  
Fecha de nacimiento \_\_\_\_\_ Lugar de nacimiento: \_\_\_\_\_  
Edad: \_\_\_\_\_ Sexo: H M  
Dirección: \_\_\_\_\_  
Teléfono: \_\_\_\_\_  
Escolaridad: Años \_\_\_\_\_ Grado obtenido \_\_\_\_\_  
Ocupación: \_\_\_\_\_

Estado civil Soltera ( ) Casada ( ) Unión libre ( )

Cuántos embarazos ha tenido: \_\_\_\_\_

Cuántos partos ha tenido: \_\_\_\_\_

Cuántas cesáreas ha tenido: \_\_\_\_\_

Cuántos abortos ha tenido: \_\_\_\_\_

## EVALUACIÓN COGNISTAT

### 1.- Nivel de conciencia

Las categorías, alerta, letárgica y fluctuante son evaluaciones neurológicas basadas en el juicio clínico. El resto de este examen no puede administrarse a pacientes que no se encuentren en estado de alerta.

**I. NIVEL DE CONCIENCIA:** Alerta \_\_\_\_      Letárgico/a \_\_\_\_      Fluctuante \_\_\_\_  
Describe la conducta del paciente \_\_\_\_\_

---

---

### 2.- Orientación

#### A. Persona

¿Cuál su nombre completo? \_\_\_\_\_

¿Qué edad tiene/Cuantos años tiene? \_\_\_\_\_

#### B. Lugar

¿Dónde está ahora/Dónde se encuentra en este momento? \_\_\_\_\_

¿En qué ciudad estamos? \_\_\_\_\_

#### C. Tiempo

¿Cuál es la fecha de hoy? \_\_\_\_\_

¿Qué día de la semana es hoy? \_\_\_\_\_

¿Qué hora es? \_\_\_\_\_

## II. ORIENTACIÓN

|              |   | Respuesta | Puntos |
|--------------|---|-----------|--------|
| A. Persona   | 1. Nombre (0 puntos)  | _____     | _____  |
|              | 2. Edad (2 puntos)  | _____     | _____  |
| B. Lugar     | 1. Lugar Presente (2 pts.)                                  | _____     | _____  |
|              | 2. Ciudad (2 puntos)  | _____     | _____  |
| C. Tiempo    | 1. Fecha: mes (1pt.) _____ día (1pt) _____ año (2pts) _____ | _____     | _____  |
|              | 2. Día de la semana (1pt.) _____                            | _____     | _____  |
|              | 3. Hora (a dentro de una hora-1pt) _____                    | _____     | _____  |
| <b>TOTAL</b> |   |           | _____  |

### 3. Atención

#### A. Repetición de dígitos

Voy a leerle una serie de números. Escuche con atentamente. Cuando termine, los repetirá exactamente tal como se los he dicho.

#### A. REPETICIÓN DE DÍGITOS

ÍTEM: 8-3-5-2-9-1

Pasó \_\_\_\_\_

Falló \_\_\_\_\_

*Evaluación opcional. Calificación: 1 punto ó 0; descontinúe después de 2 fallas en un nivel.*

3-7-2 \_\_\_\_\_

5-1-4-9 \_\_\_\_\_

8-3-5-2-9 \_\_\_\_\_

2-8-5-1-6-4 \_\_\_\_\_

4-9-5 \_\_\_\_\_

9-2-7-4 \_\_\_\_\_

6-1-7-3-8 \_\_\_\_\_

9-1-7-5-8-2 \_\_\_\_\_

**TOTAL** \_\_\_\_\_

#### B. Memoria de cuatro palabras.

Quiero que se aprenda 4 palabras que le preguntaré más tarde. Escuche atentamente y las repite después de que haya terminado, para yo estar que las oyó bien

#### B. MEMORIA DE PALABRAS (registrar la hora de inicio: \_\_\_\_\_)

*Lista alternativa: Verde, Gorrión, Zanahoria, Piano. El paciente debe repetir las palabras dos veces y apunte el número de intentos hasta que lo logre: \_\_\_\_\_ (Memoria Verbal Diferida- pregunte al paciente nuevamente la lista de palabras cuando llegue a la sección Diseños con Fichas).*

| Palabras  | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
|-----------|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 Mesa    |   |   |   |   |   |   |   |
| 2 León    |   |   |   |   |   |   |   |
| 3 Naranja |   |   |   |   |   |   |   |
| 4 Guantes |   |   |   |   |   |   |   |

#### 4. Lenguaje

##### A. Ejemplo de lenguaje

Esta sección no se administra en forma de Prueba ni de interrogación. Solo se le muestra al paciente el dibujo "Pescando", dándole las siguientes instrucciones:

*Dígame que está pasando en este dibujo*



##### B. Comprensión

En esta parte del examen se requiere responder a órdenes verbales de tres instrucciones. Deben colocarse frente al paciente los siguientes objetos: Un pedazo de papel, una pluma, un lápiz, llaves, una moneda y otros tres objetos comunes.

*Voy a pedirle que realice varias acciones con estos objetos, espere hasta que haya terminado de darle las instrucciones.*

**B. COMPRENSIÓN** (Asegúrese que se encuentren por lo menos otros 3 objetos – además de los requeridos para la prueba- enfrente del paciente).

**ÍTEM: 3-órdenes "Voltee el papel, deme la pluma, y señale su nariz".**

Pasó\_\_\_\_ Falló\_\_\_\_

En caso de fallar:

*Ahora le voy a pedir que haga varias tareas con estos objetos. Espere hasta que haya terminado de dar las instrucciones.*

*Evaluación opcional. Describa la conducta del paciente. Calificación: 1 punto si es correcto.*

|  | Conducta     | Puntos |
|--|--------------|--------|
| a. Levante la pluma.                                       | _____        | _____  |
| b. Señale el suelo.  | _____        | _____  |
| c. Deme la llave.  | _____        | _____  |
| d. Señale la pluma y levante la llave.                     | _____        | _____  |
| e. Deme la hoja y señale la moneda.                        | _____        | _____  |
| f. Señale la llave, deme la pluma,<br>y levante la moneda. | _____        | _____  |
|  | <b>TOTAL</b> | _____  |

C. Repetición de frases

*Voy a decir una frase que quiero que repita. Escuche cuidadosamente y no empiece hasta que yo haya terminado.*

**ÍTEM:**

**El movimiento al principio reveló la intención del compositor.**

Pasó \_\_\_\_\_ Falló \_\_\_\_\_

En caso de fallar:

*Ahora le diré otras frases, voy a pedirle otra vez que las repita exactamente tal como se las he dicho*

*Evaluación opcional. Calificación: 2 puntos si es correcta la primera vez; 1 la segunda vez, 0 incorrecta.*

|  | Respuesta    | Puntos |
|--|--------------|--------|
| a. Fuera de la ventana                                 | _____        | _____  |
| b. Nadó a través del lago                              | _____        | _____  |
| c. Él dejó la puerta abierta                           | _____        | _____  |
| d. El camino curvoso<br>llega al pueblo                | _____        | _____  |
| e. La escultura conmovió<br>el interés del estudiante. | _____        | _____  |
| f. El panal de miel trajo<br>un enjambre de abejas.    | _____        | _____  |
|  | <b>TOTAL</b> | _____  |

D. Denominación

Se le muestra una pluma y un lápiz y se le pregunta: *¿Qué es esto?* No se le permite que los toque. Luego se le pregunta sobre las partes de la pluma o lápiz. *¿Qué parte de la pluma (o del lápiz) es esta?*

D. DENOMINACIÓN DE OBJETOS

ÍTEMS: a) Pluma/Lápiz \_\_\_\_\_ b) Tapa/Tapón \_\_\_\_\_ c) Punta \_\_\_\_\_ d) Borrador/Goma \_\_\_\_\_  
(El paciente tiene que contestar las cuatro respuestas correctamente).

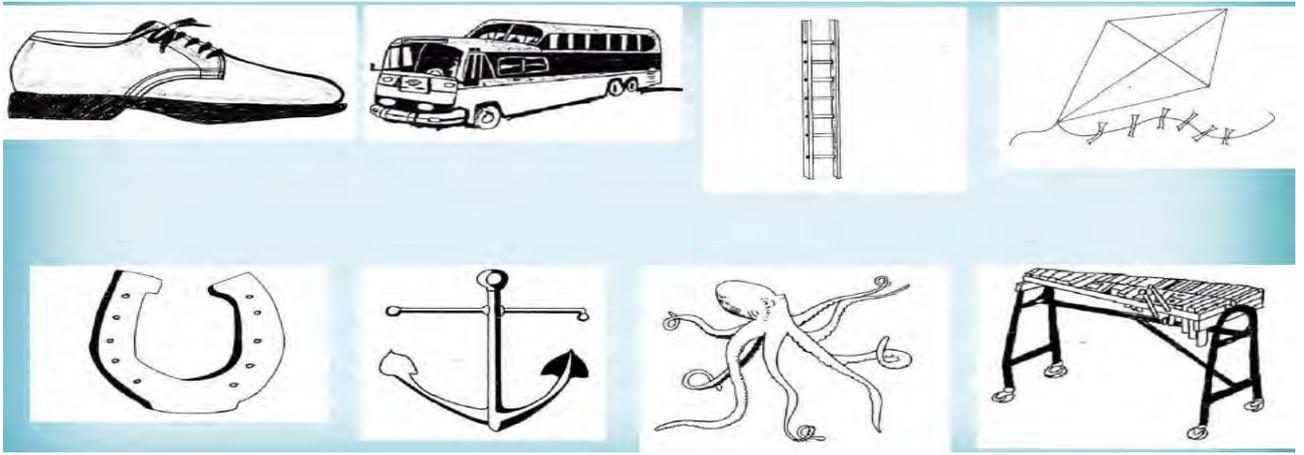
Pasó \_\_\_\_\_ Falló \_\_\_\_\_

En caso de fallar:

Si el paciente falla en el ejemplo se le dice: *Ahora me gustaría mostrarle una serie de dibujos y quiero que me diga que son.* Se sostiene cada dibujo ante el paciente y se le pregunta. *¿Qué es esto?*

*Evaluación opcional. Calificación: 1 punto o 0; note si necesita ayuda de Uso "U" o Fonética "F". No se da punto con ayuda Fonética.*

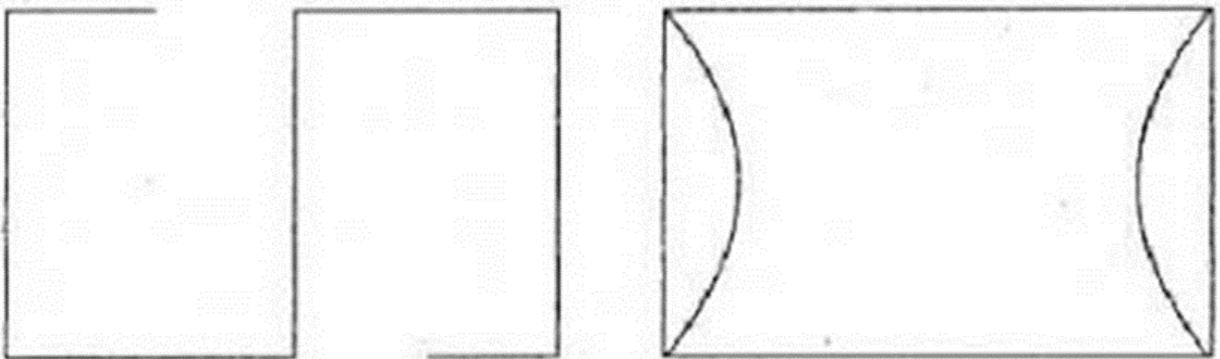
|             | Respuesta | Ayuda | Puntos |              | Respuesta | Ayuda | Puntos |
|-------------|-----------|-------|--------|--------------|-----------|-------|--------|
| a. Zapato   | _____     | _____ | _____  | e. Herradura | _____     | _____ | _____  |
| b. Camión   | _____     | _____ | _____  | f. Ancla     | _____     | _____ | _____  |
| c. Escalera | _____     | _____ | _____  | g. Pulpo     | _____     | _____ | _____  |
| d. Piscucha | _____     | _____ | _____  | h. Guitarra  | _____     | _____ | _____  |
|             |           |       |        | <b>TOTAL</b> |           |       | _____  |



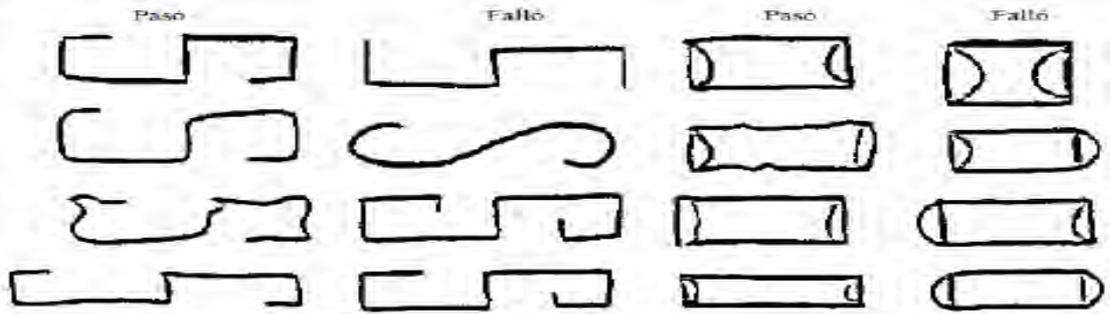
## 5. Habilidad Constructiva

Esta sección requiere y valora la concentración, la memoria visual y la habilidad constructiva.

*Voy a mostrarle dos figuras. Mírelas cuidadosamente durante diez segundos. Una vez se le retire la lámina del estímulo, quiero dibuje las dos figuras y como estaban en la tarjeta.*



**Puntuación:**



6. Memoria

Las cuatro palabras de la memoria corresponden a las palabras que se le dieron al paciente después de la sección de Atención. No hay Prueba en la sección de memoria.

*Dígame las cuatro palabras que le pedí que memorizara al principio del examen.*

**VI. MEMORIA**

*Calificación: 3 puntos si memorizó sin ayuda; 2 con ayuda de categoría; 1 si reconoció la palabra en la lista; 0 si no la reconoció. (registrar hora de inicio: \_\_\_\_\_). Memoria Verbal Diferida: Se acordó \_\_\_\_\_*

| Palabras  | Sin ayuda | Categoría              |
|-----------|-----------|------------------------|
| 1 Mesa    |           | Mueble                 |
| 2 León    |           | Animal                 |
| 3 Naranja |           | Fruta                  |
| 4 Guantes |           | Ropa de vestir, prenda |

Tabla de Reconocimiento

| Palabras                   | Puntos |
|----------------------------|--------|
| Silla, mesa, cama          |        |
| Tigre, león, elefante      |        |
| Plátano, manzana, naranja  |        |
| Guantes sombrero, calcetín |        |

Palabras Incorrectas/Intromisiones \_\_\_\_\_ **TOTAL** \_\_\_\_\_

## 7. Cálculo

Esta sección consta de una serie de operaciones aritméticas que deben resolverse mentalmente después de la presentación oral (no se deben usar papel ni lápiz para resolver las operaciones aritméticas).

*¿Cuánto es  $5 \times 13$ ? Debe resolverse en 20 segundos.*

## VII. CÁLCULO

**ÍTEM: ¿Cuánto es 5 por 13? Respuesta: \_\_\_\_\_ Segundos: \_\_\_\_\_ (no más de 20 seg.)**

*Calificación: 1 (no más de 20 seg.) y 0 si falló o lo realiza en más de 20 seg.*

*Voy a presentarle otras operaciones aritméticas*

| Evaluación Opcional:        | Respuesta | Segundos     | Puntos |
|-----------------------------|-----------|--------------|--------|
| a. ¿Cuánto es $5+3$ ?       | _____     | _____        | _____  |
| b. ¿Cuánto es $15+7$ ?      | _____     | _____        | _____  |
| c. ¿Cuánto es $39 \div 3$ ? | _____     | _____        | _____  |
| d. ¿Cuánto es $31-8$ ?      | _____     | _____        | _____  |
|                             |           | <b>Total</b> | _____  |

## 8. Razonamiento

Esta sección tiene dos partes Analogías y Juicios.

### A. Analogías

*SEMEJANZAS. Voy a preguntarle en qué se parecen las siguientes palabras, por ejemplo ¿En qué se parecen un sombrero y un pantalón? En que ambos son prendas de vestir. Cuando el paciente lo ha entendido, se le dice: ¿En qué se parece la pintura y la música?*

*De nuevo quiero que me diga en que se parecen los siguientes objetos: una rosa y un clavel.*

**ÍTEM: Pintura-Escultura** (debe ser abstracto; sólo "arte", "artístico", o "formas de arte" son aceptables).

**Pasó** \_\_\_\_\_ **Falló** \_\_\_\_\_

*Evaluación opcional. Calificación: 2 puntos si es abstracto, 1 es poco abstracto o correcto, 0 si es incorrecto.*

|                   | Correcto | Concepto             | Respuesta    | Puntos |
|-------------------|----------|----------------------|--------------|--------|
| a. Rosa-Clavel    | _____    | Flor                 | _____        | _____  |
| b. Tren-Bicicleta | _____    | Medios de transporte | _____        | _____  |
| c. Mesa-Silla     | _____    | Muebles              | _____        | _____  |
| d. Reloj-Regla    | _____    | Para medir           | _____        | _____  |
|                   |          |                      | <b>Total</b> | _____  |

*Evaluación opcional. Calificación: 2 puntos si es abstracto, 1 es poco abstracto o correcto, 0 si es incorrecto.*

|                   | Correcto | Concepto             | Respuesta    | Puntos |
|-------------------|----------|----------------------|--------------|--------|
| a. Rosa-Clavel    | _____    | Flor                 | _____        | _____  |
| b. Tren-Bicicleta | _____    | Medios de transporte | _____        | _____  |
| c. Mesa-Silla     | _____    | Muebles              | _____        | _____  |
| d. Reloj-Regla    | _____    | Para medir           | _____        | _____  |
|                   |          |                      | <b>Total</b> | _____  |

## B. Juicio y comprensión

Esta subdivisión consta de preguntas que requieren juicio práctico en ciertas situaciones.

### B. JUICIO Y COMPRENSIÓN

**ÍTEM: ¿Qué haría si se pierde en la terminal de camiones con sólo \$ 0.10 ctvs?**

---



---

**IX. Consumo de Medicamentos:** \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

**X. COMENTARIOS GENERALES Y OBSERVACIONES. 1) Problemas, 2) Interacción con el evaluador, 3) Impresión del paciente:** \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Hora de término: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

| NDC                                  | ORI      | ATE  | LENGUAGE |        |         | CONST  | MEM    | CALC | RAZONAMIENTO |        |        |
|--------------------------------------|----------|------|----------|--------|---------|--------|--------|------|--------------|--------|--------|
|                                      |          |      | COMP     | REP    | NOM     |        |        |      | ANALO        | JUCIO  |        |
|                                      |          |      |          |        |         |        |        |      |              |        |        |
| PROMEDIO                             | -ALERTO- | -8-  |          |        |         | -6-    | -12-   |      | -8-          | -6-    |        |
|                                      |          | -12- | -(P)7-   | -(P)6- | -(P)11- | -(P)7- | -(P)5- | -11- | -(P)4-       | -(P)6- | -(P)5- |
|                                      |          |      |          |        | -10-    | -6-    |        | -9-  |              |        |        |
| MENOR                                | -DAÑO-   | -10- | -5-      | -3-    | -9-     | -5-    | -4-    | -8-  | -3-          | -5-    | -4-    |
|                                      |          | -8-  | -4-      | -4-    | -8-     | -4-    | -3-    | -7-  | -2-          | -4-    | -3-    |
|                                      |          |      |          |        |         |        |        |      |              |        |        |
| MODERADO                             |          | -6-  | -3-      | -3-    | -7-     | -3-    | -2-    | -6-  | -1-          | -3-    | -2-    |
| SEVERO                               |          | -4-  | -1-      | -2-    | -5-     | -2-    | -0-    | -4-  | -0-          | -2-    | -1-    |
| Escribe la puntuación si es más baja |          |      |          |        |         |        |        |      |              |        |        |

PERFIL DEL ESTADO COGNITIVO

| NCS                       | ORI  | ATT   | LENGUAJE |       |        | COT   | MEM | CAL   | RAZONAM. |       |   |
|---------------------------|------|-------|----------|-------|--------|-------|-----|-------|----------|-------|---|
|                           |      |       | COM      | REP   | NOM    |       |     |       | SEM      | JUC   |   |
|                           |      |       |          |       |        |       |     |       |          |       |   |
| Rango promedio            | ALER | (T) 8 |          |       |        | 6     |     |       | 8        | 6     |   |
|                           |      |       | 12       | (T) 6 | (T) 12 | (T) 5 | 12  | (T) 4 | (T) 6    | (T) 5 |   |
|                           |      |       | 10       | 6     | 5      | 11    | 7   | 4     | 10       | 3     | 5 |
| Leve                      | DEF  | 8     | 5        | 4     | 9      | 5     | 3*  | 8*    | 2        | 4*    | 3 |
| Moderado                  |      | 6     | 3        | 3     | 7      | 3     | 2   | 6     | 1        | 3     | 2 |
| Severo                    |      | 4     | 1        | 2     | 5      | 2     | 0   | 4     | 0        | 2     | 1 |
| Anotar puntuaciones bajas |      |       |          |       |        |       |     |       |          |       |   |