



Deterioro cognitivo por quimioterapia adyuvante en pacientes con cáncer de mama. Una problemática por definir en el Perú.

Cognitive impairment due to adjuvant chemotherapy in breast cancer patients. A problem awaiting definition in Peru.

Sandro A. Casavilca-Zambrano^{1,a}, Nilton Custodio^{2,b}, Karina Cancino-Maldonado^{1,c}, Ruddy J. Liendo-Picoaga^{1,c}, Tatiana Vidaurre-Rojas^{1,d}

RESUMEN

El deterioro cognitivo inducido por quimioterapia es un proceso biológico poco entendido; sin embargo, existe evidencia de que podría afectar a pacientes en tratamiento adyuvante por cáncer de mama cuya incidencia varía ampliamente según la población en estudio, el esquema terapéutico aplicado y la metodología utilizada en su evaluación. La presente revisión busca iniciar discusiones sobre la necesidad de generar información en nuestro medio acerca de este trastorno, a fin de plantear estrategias de prevención y control por parte del personal de salud y mejorar la calidad de vida de las pacientes sometidas a este tipo de tratamiento.

PALABRAS CLAVE: Deterioro cognitivo, quimioterapia adyuvante, cáncer de mama.

SUMMARY

Chemotherapy-induced cognitive impairment is a poorly understood biological process; however, there is evidence that it could affect patients in adjuvant treatment for breast cancer whose incidence varies widely according to the study population, the therapeutic scheme applied and the methodology used in its evaluation. The present review seeks to initiate discussions about the need to generate information in our milieu about this disorder, in order to propose preventive and control strategies by healthcare personnel staff, and improve the quality of life of patients undergoing this type of treatment.

KEYWORDS: Cognitive impairment, adjuvant chemotherapy, breast cancer.

INTRODUCCIÓN

La neurociencia cognitiva es la ciencia que busca entender como la función cerebral da lugar a las actividades mentales, tales como la percepción, la memoria, el lenguaje e incluso la conciencia (1). Estudios que asocian cambios cognitivos y quimioterapia adyuvante se han reportado desde 1970,

con incidencias que oscilan entre 16% y 75% (2), aunque investigaciones sistematizadas no aparecen hasta 1990 (3). Estudios posteriores reportaron una incidencia de deterioro cognitivo en el 23% de las pacientes con cáncer de mama y quimioterapia adyuvante con doxorubicina y ciclofosfamida (AC), solo o seguido de un taxano (4). El tratamiento de cáncer de mama con tamoxifeno, aromatasas, quimioterapia y radioterapia

¹ Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Lima, Perú.

² Instituto Peruano de Neurociencias (IPN). Lima, Perú.

^a Médico Patólogo Oncólogo, Magister ; ^b Médico-Neurólogo, Magister; ^c Biólogo; ^d Médico-Oncólogo, Magister.

se asocia a deterioro cognitivo presumiblemente por daño a nivel del ADN y la reparación del mismo con cambios neurodegenerativos.

La correcta evaluación y un adecuado protocolo clínico de actuación para discriminar deterioro cognitivo en pacientes con cáncer de mama sometidas a tratamiento nos permitirá visualizar las aristas de la identificación del problema, particularmente de los factores asociados. 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 los posibles efectos y marcadores moleculares relacionados a este proceso.

El cáncer de mama en el Perú como un problema de Salud Pública

Un promedio de 4 mil 500 casos nuevos de cáncer de mama son diagnosticados anualmente en el Perú y el año 2 014 se registraron en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN), 1216 casos nuevos atendidos, siendo el segundo cáncer más frecuente después de cáncer de cérvix (5).

La proyección de GLOBOCAN para el año 2020 en el Perú es de 4914 casos nuevos (6), siendo un problema de salud pública, con tendencia ascendente y afectando predominantemente a mujeres menores de 65 años, las cuales comprenden a la población económicamente activa.

Las Guías Prácticas para el tratamiento del cáncer de mama del INEN, indican la aplicación de tratamiento adyuvante con terapia hormonal y/o quimioterapia adyuvante en todos los casos y en ocasiones terapia biológica anti-HER 2 Neu con Transtuzumab (7).

Teorías o enfoques teóricos de la cognición

De acuerdo a la perspectiva holística (8), la cognición es un estado funcional apriorístico del cerebro, no necesita ser aprendido, sino que ha resultado de la evolución filogenética e incluye capacidades como las de distinguir colores, oír sonidos o adquirir lenguaje. Solo el contenido de la cognición referido a los aspectos propios del entorno concreto del individuo requerirá de un aprendizaje adaptado a

su mundo en particular. Al procesar la información psíquica cognitiva consciente se constituyen los conocimientos. Se debe diferenciar del sistema cognitivo-ejecutivo del nivel inconsciente paleocortical, el cual contiene y procesa las sensaciones cognitivas. La teoría informacional de la personalidad propuesta por el profesor Ortiz (9) se incorpora a lo que hoy se propone como una nueva especialidad de la psicología, denominada cognición social, la cual procura entender y explicar cómo los pensamientos, las sensaciones y el comportamiento del hombre, como individuo social, se ven influenciados por la presencia de otros. Por tanto, las diversas pruebas y cuestionarios para evaluar la cognición, deben ser adaptados a las sociedades y culturas en dónde se aplican, considerando las características propias de su entorno social y cultural.

Por otro lado, actualmente, los avances en investigación básica y traslacional de las bases moleculares y genéticas del desarrollo temprano y la maduración del cerebro están siendo explorados para entender su función y patologías. La experiencia sensorial en etapas tempranas de la vida remodela las redes neurales, genéticamente establecidas antes del nacimiento. Durante los llamados “periodos críticos” u “óptimos” de plasticidad, las sinapsis de un circuito sensorial dado pueden ser modificadas por la información exterior, mientras que, pasado dicho periodo, el circuito se consolida y se reduce su capacidad de cambio. Se reconoce que la expresión de algunos genes se ve influenciada por diferentes mecanismos epigenéticos, los cuales integran las señales ambientales con las genómicas para controlar el desarrollo de un fenotipo particular; así ocurre también con el cerebro, que modula su formación y plasticidad. La variabilidad de esas posibilidades genéticas ha conducido, a lo largo del desarrollo filogenético, a pronunciadas diferencias entre individuos de la misma especie, generado peculiares capacidades del cerebro humano (8).

Estudios que demuestran deterioro cognitivo en pacientes con cáncer de mama sometidos a tratamiento

Catherine Bender y col., (10), de la Universidad de Pittsburgh, Pennsylvania, publicaron un artículo de revisión de cuatro estudios sobre el efecto de la quimioterapia adyuvante y cambios hormonales reproductivos sobre la función cognitiva en mujeres con cáncer de mama. Mujeres pre y posmenopáusicas reportaron problemas con la memoria y la

concentración que persistieron durante dos a diez años. Curiosamente, las mujeres posmenopáusicas reportaron significativamente mayor dificultad con la memoria que las mujeres pre-menopáusicas. Estos cuatro estudios proporcionan evidencia de los déficits en la función cognitiva vinculado a quimioterapia adyuvante en mujeres con cáncer de mama en estadio temprano. Según el diseño de cada estudio, las poblaciones evaluadas fueron las siguientes: estudio I, pacientes con quimioterapia (n=245) y radioterapia (n=203); estudio II, grupo de pacientes con altas dosis de quimioterapia (n=34), grupo con dosis estándar de quimioterapia (n=36) y otro grupo sin administración de quimioterapia para la fase I de cáncer de mama (n=34); estudio III, grupo de mujeres con cáncer de mama primario con afectación de los ganglios linfáticos axilares y tratadas con quimioterapia adyuvante a dosis estándar por dos años antes de la evaluación neuropsicológica (n=39) y grupo de mujeres con cáncer de mama primario sin afectación de los ganglios linfáticos axilares y sin administración de quimioterapia adyuvante (n=34); estudio IV, 28 mujeres entre 25 y 54 años, con cáncer en estadio I y II; quienes completaron la quimioterapia de dos semanas a doce meses antes de realizado el estudio (10).

Marina Falletti et al., realizaron un meta análisis de seis estudios (5 transversales y uno prospectivo) en base a una búsqueda en PsychINFO y MEDLINE desde enero de 1 980 hasta diciembre de 2004, con una población de 208 pacientes con cáncer de mama y terapia adyuvante junto a un grupo control (11). En los estudios transversales se determinó que la magnitud del deterioro cognitivo era leve a moderada, el cual presentó una tendencia a disminuir post quimioterapia para las funciones motora, ejecutiva y memoria. La magnitud de deterioro para estas funciones fue menor en aquellos estudios con menor porcentaje de pacientes recibiendo tamoxifen. El estudio prospectivo, paradójicamente mostró que las funciones de atención, ejecutivas y memoria mejoraron sustancialmente con la quimioterapia adyuvante, siendo estos hallazgos inconsistentes con los de los estudios transversales. Esto fue atribuido al mejor estado de ánimo de las mujeres una vez iniciado el tratamiento.

Andreas Argyriou et al., realizaron una revisión crítica de publicaciones en PubMed, desde 1995 hasta diciembre de 2009, sobre deterioro cognitivo inducido por quimioterapia (DCIQ) en pacientes con cáncer de mama, encontrando una incidencia a largo plazo en rangos entre 16% a 75% (2). 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 DCIQ 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 a DCIQ.

Jeffrey Wefel et al., publicaron las recomendaciones de la International Cognitive and Cancer Task Force Conference (ICCTF), institución fundada 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 (12). El diseño recomendado es un estudio prospectivo, longitudinal doble ciego con grupo control, con una evaluación cognitiva antes de empezar el tratamiento y un largo periodo de seguimiento. El equipo de investigación puede incluir neuropsicólogos, psicólogos y colaboradores con experiencia en el tipo de cáncer y el tratamiento de interés (por ejemplo, oncólogos o enfermeras). Además, plantean que algunas preguntas requieren aclaración adicional, tales como el curso de incidencia, tiempo, dominios y el efecto funcional de la disfunción cognitiva, así como los factores de riesgo y los mecanismos que subyacen estos cambios cognitivos.

Aaldriks et al., en los Países Bajos, realizaron una investigación sobre el valor pronóstico de la evaluación en pacientes ancianas con cáncer de mama avanzado, que recibieron quimioterapia. Para este fin, diseñaron un estudio de cohorte en una población de 55 pacientes con edades mayores a 70 años y cáncer de mama, en quienes se evaluó la condición nutricional y el deterioro cognitivo (13). La evaluación del deterioro cognitivo se llevó a cabo con el Mini Mental State Examination (MMSE), el Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (IQCODE) y el Groningen Frailty Indicator (GFI). La desnutrición y la fragilidad, fueron las condiciones que se asociaron con un mayor riesgo de mortalidad en este grupo de pacientes, no así el deterioro cognitivo ni los valores de laboratorio para albúmina, hemoglobina, creatinina y lactato deshidrogenasa. El artículo, además, propone que una Evaluación Geriátrica Integral (EGI) se

Tabla N°1. Resumen de estudios de funciones cognitivas en mujeres tratadas con quimioterapia adyuvante por cáncer de mama.

Autor/Fecha/Lugar (referencia)	Diseño/Muestra	Esquema de tratamiento	Pruebas cognitivas	Resultados
Tchen, N et al, 2003, Toronto-Canadá (26)	Cohorte prospectiva N=110 mujeres menores de 60 años con cáncer de mama N=100 controles pareadas por edad	CEF:ciclofosfamida, epirubicina, fluorouracilo CMF:ciclofosfamida, metotrexate, fluorouracilo AC: doxorubicina, ciclofosfamida	HSCS MMSE CPT TMT A y B	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.
Falleti MG, et al, 2005, Melbourne-Australia (11) the magnitude of this impairment is unclear. This study assessed the severity and nature of cognitive impairment associated with adjuvant chemotherapy by conducting a meta-analysis of the published literature to date. METHOD Six studies (five cross-sectional and one prospective)	Meta-análisis de seis estudios (cinco transversales y uno prospectivo). N= 208 casos de mujeres con cáncer de mama. N= 122 controles.	CMF: ciclofosfamida, metotrexate, 5-fluorouracilo FEC : 5-fluorouracilo, epidoxorubicina, ciclofosfamida CTC: ciclofosfamida, tiotepa, carboplatino combinado con FEC CAF: ciclofosfamida, doxorubicina, 5-fluorouracilo CA: ciclofosfamida, doxorubicina	<i>Evaluación amplia y detallada de los siguientes dominios:</i> Atención, memoria, función motora y lenguaje	El efecto estimado para cada dominio de los estudios transversales fue el siguiente: atención, 29,51%; función ejecutiva, 25,41%; memoria, 28,68%; función motora, 9,84%; lenguaje, 2,46%; y capacidad espacial, 4,10%. Para el estudio prospectivo, el porcentaje de efectos fue: atención, 20,00%; función ejecutiva, 33,33%; memoria, 26,66%; función motora, 13,33%; lenguaje, 0,00%; y la capacidad espacial, 6,67%. Sólo algunos aspectos de la atención se ven afectados negativamente por el proceso de tratamiento de quimioterapia adyuvante; aunque podrían ser influenciados por el estado menopáusico y/o anemia
Jansen CE, et al, 2011 San Francisco-USA (4)	Longitudinal observacional N= 71 mujeres con cáncer de mama.	Doxorubicina Doxorubicina seguido de taxanos Ciclofosfamida (AC) AC seguido de taxanos	RBANS, Stroop test, Grooved Pegboard, AFI, CES-D, STAI-S y LFS	El 23% presentó deterioro cognitivo antes de iniciar la quimioterapia. Durante la quimioterapia, se encontraron incrementos significativos en puntuaciones de depresión (p <0,001) y fatiga (p <0,001), mientras que se observaron disminuciones significativas en niveles de hemoglobina (p <0,001) y percepción del funcionamiento cognitivo (p <0,001). Todas estas puntuaciones regresaron a niveles de pre-tratamiento a los 6 meses después del término. El 52% de las mujeres experimentaron alguna disminución en áreas cognitivas después del término de quimioterapia. Los dominios más afectados fueron: atención (p = 0,022), habilidad visuo-espacial (p <0,001), memoria retardada (p = 0,006), función motora (p = 0,043) y la puntuación cognitiva total (p <0,001).
Aaldriks AA et al, 2013, Delft-Países Bajos (13)	Cohorte prospectiva N= 55 mujeres (rango de 70 a 88 años y una edad media de 76 años), con cáncer de mama.	Monoterapia Combinación de quimioterapia Quimioterapia + trastuzumab Quimioterapia + bevacizumab Trastuzumab	MNA, GFI, IQCODE, y MMSE	La MNA indicó que 23 (42%) pacientes estaban en riesgo de desnutrición o estaban desnutridos presentando fragilidad medida por el GFI en el 51%. El IQCODE fue indicativo de la disminución cognitiva en 10 (18%) pacientes. Cinco (9%) pacientes tenían una puntuación de MMSE de 24 puntos o menos, lo que indicó disfunción cognitiva grave.

Deterioro cognitivo por quimioterapia adyuvante en pacientes con cáncer de mama.

Fontes F et al, 2016, Porto-Portugal (16) and to identify factors associated with neuropathic pain (NP)	Cohorte prospectiva N=475 mujeres con cáncer de mama con una edad media de 54,7 años.	<p>Quimioterapia Doxorubicin (DX) + AC</p> <p>DX + AC + docetaxel</p> <p>DX + AC + paclitaxel</p> <p>Cyclophosphamide + docetaxel</p> <p>Carboplatin + docetaxel</p> <p>5FU + Epirubicin + AC</p> <p>5FU + Epirubicin + AC + docetaxel</p> <p>5FU + AC + methotrexate</p>	MoCA, TNSc y CTCAE	La prevalencia de deterioro cognitivo varió de 7,2% a 8,2% (p = 0,466), aunque el 55,9% y el 28,2% de las personas con deterioro cognitivo a uno y tres años, respectivamente, ya presentaban esta condición antes del tratamiento. La variación en la prevalencia de enfermedad cerebrovascular (del 0,6% al 1,5%, p = 0,125) y Neuropatía periférica inducida por quimioterapia, (del 14,1% al 12,6%, p = 0,127) no fue estadísticamente significativa. Se identificaron metástasis cerebrales en tres pacientes (0,6%, IC del 95%) en la evaluación trienal.
Bonilla Santos J et al, 2016, Huila-Colombia (15)	Estudio comparativo. N= 14 mujeres con cáncer de mama con edades entre 33 y 59 años (media de 46,71) Grupo de referencia	<p>Doxorubicin y Cyclophosphamide (AC)</p> <p>AC y paclitaxel</p> <p>AC, paclitaxel y acetato de goserelín</p> <p>AC y docetaxel</p> <p>Paclitaxel y trastuzumab</p>	<i>Evaluación amplia y detallada de los siguientes dominios:</i> Atención, memoria, velocidad de procesamiento, funciones ejecutivas, y estado emocional	En las sub-pruebas utilizadas para evaluar los procesos de atención, velocidad de procesamiento y funciones ejecutivas, así como la codificación y almacenamiento de la memoria, se presentó un comportamiento homogéneo, por lo que no se encontraron diferencias significativas entre los grupos, aun cuando el grupo de estudio tuvo un menor rendimiento en la mayoría de las pruebas. Las sub-pruebas utilizadas para evaluar el proceso de recuperación de memoria mostraron diferencias significativas en memoria verbal con claves (p=0,038), y en memoria verbal espontánea (p=0,013), siendo el grupo de estudio quien presentó menor rendimiento. En la sub-prueba de dígitos a la inversa, también se encontraron diferencias significativas entre los grupos a favor del grupo de referencia (p=0,042).

HSCS: High Sensitivity Cognitive Screen; MMSE: Mini Mental State Examination; CPT; Conner's Performance Test; TMT A y B: Trail Making Test parte A y B; RBANS: Repeatable Battery of Adult Neuropsychological Status; AFI: Attentional Function Index; CES-D: Center for Epidemiological Studies-Depression; STAI-S: Spielberger State Anxiety Inventory; LFS: Lee Fatigue Scale; MNA: Mini Nutritional Assessment; GNI: Groningen Frailty Indicator; IQCODE: Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly; MoCA: Montreal Cognitive Assessment; TNSc: Total Neuropathy Score, clinical version; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, V.4.0

debería utilizar para evaluar sistemáticamente la salud y el estado funcional de las personas mayores antes del inicio de la quimioterapia (13).

Florence Joly et al., revisaron un artículo de la ICCTF (14), 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.

Además, se llama la atención respecto al interés de los investigadores en relación a la investigación de los mecanismos subyacentes de deterioro cognitivo utilizando avanzadas técnicas de neuroimagen con especial énfasis en la evaluación de los factores genéticos (14).

En la experiencia latinoamericana, Bonilla Santos et al., en un estudio universitario en Colombia, evaluaron los procesos cognitivos de 14 pacientes después de recibir tratamiento quimioterapéutico por cáncer de mama en estadios II y III frente a un grupo control sin antecedentes de cáncer de mama,

tomando en cuenta las variables de edad, género, nivel educativo y estrato socioeconómico (15). Bonilla concluye que las pacientes con cáncer de mama que recibieron tratamiento con quimioterapia presentaron más bajo rendimiento en el proceso de memoria verbal con respecto al grupo control y además, se evidenció un número significativo de intrusiones, posiblemente influenciado por esfuerzos cognitivos y procesos compensatorios (15).

Filipa Fontes et al., en un estudio prospectivo de cohorte, evaluó una población de 475 pacientes recientemente diagnosticadas con cáncer de mama en el Instituto Portugués de oncología en Porto - Portugal, mediante el Montreal Cognitive Assessment (MoCA) y encontró que la prevalencia de deterioro cognitivo se incrementa de 7,2% a 8,2% entre el primer y tercer año post tratamiento, aunque entre el 55,9% y el 28,2% de las pacientes ya presentaba esta condición uno y tres años antes del tratamiento, respectivamente. El 66,7% de los casos de deterioro cognitivo no fueron prevalentes al año de evaluación en el seguimiento a tres años (tabla 1) (16) and to identify factors associated with neuropathic pain (NP).

Kah Poh Loh et al., de la Universidad de Rochester en Estados Unidos, hace una revisión sobre deterioro cognitivo en pacientes mayores con cáncer (17). La evidencia de la investigación clínica y preclínica sugiere que muchos mecanismos juegan un papel en el desarrollo de DCIQ, incluyendo la inflamación, cambios hormonales, daño en el ADN, el estrés oxidativo, la reducción de la plasticidad sináptica, niveles alterados de factor de crecimiento y deterioro de la neurogénesis hipocampal (17).

Probables mecanismos patogénicos relacionados a deterioro cognitivo en pacientes con cáncer de mama

Hasta el momento, se han propuesto diversos mecanismos causales como: toxicidad de agentes terapéuticos, factores genéticos y epigenéticos, factores hormonales, microtrombos, factores inmunológicos (e.g. citoquinas y TNF α), así como productos de agentes citotóxicos (i.e. 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. 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 (18).

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 (14-16).

Por otro lado, se han asociado las variaciones en la secuencia de TNF α (19,20) y polimorfismos de ApoE con desórdenes neurológicos y cáncer; sin embargo estos factores no han sido estudiados en pacientes que presenten el riesgo de un deterioro cognitivo por tratamiento de cáncer.

Lyon et al., ofrece una hipótesis alternativa, para una potencial relación causal del desarrollo/persistencia de los síntomas neuro-psicológicos presentados en pacientes con cáncer de mama tratadas con quimioterapia (disfunción cognitiva, síntomas depresivos, ansiedad, fatiga, trastornos del sueño y dolor) (21). Su hipótesis sugiere que los síntomas son el primer paso de una cascada de cambios biológicos que conducen a alteraciones epigenéticas al nivel de la metilación de ácido desoxirribonucleico (ADN), modificaciones en las histonas o en la estructura de la cromatina; así como producto de la inestabilidad cromosómica (21). Cambios epigenéticos como la metilación del ADN están asociados a daño neurodegenerativo, pero sus mediciones directas son invasivas, reportes mencionan que una alternativa menos invasiva para estudios en metilación a este nivel es la medición de metilación en células sanguíneas circulantes (18,22).

A pesar que aún se desconoce el mecanismo biológico que genera deterioro cognitivo asociado a quimioterapia, recientemente se ha comprobado por primera vez a nivel experimental el efecto protector de la metformina, una droga ampliamente utilizada

como anti-diabético. Zhou et al., proponen examinar la potencial eficacia de la metformina como terapia complementaria en pacientes tratados por cáncer y así prevenir o tratar el deterioro cognitivo asociado a quimioterapia adyuvante (23).

CONCLUSIONES

La evaluación de deterioro cognitivo es un reto en la práctica clínica dada la falta de uso de pruebas neuropsicológicas de rutina estandarizadas, breves y precisas. Cuando se detecta deterioro cognitivo en la práctica clínica, los oncólogos generalmente no están preparados para manejar los resultados anormales. No está claro cómo la presencia de deterioro cognitivo en un paciente con cáncer afecta el proceso de toma de decisiones de los oncólogos. El Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos, ha designado el deterioro cognitivo relacionado con la quimioterapia adyuvante, como un área prioritaria de investigación. En Perú, aún desconocemos el tema, siendo imperante la necesidad de generar conocimiento del posible efecto de los esquemas terapéuticos sobre la cognición de las pacientes con cáncer de mama.

Fuentes de financiamiento: Autofinanciado

Declaración de conflictos de interés: No existe conflicto de interés para los autores.

Correspondencia:

Sandro Casavilca-Zambrano
Calle Las Lilas 105 Dpto. 302, urbanización Valle Hermoso, Monterrico-Surco, Lima, Perú.
Teléfono: (51) 996499092
Correo electrónico: scasavilca@inen.sld.pe

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Maureira F. La neurociencia cognitiva ¿una ciencia base para la psicología? *Psiquiatr Univ.* 2010; 449-453.
2. Argyriou AA, Assimakopoulos K, Iconomou G, Giannakopoulou F, Kalofonos HP. Either called «chemobrain» or «chemofog,» the long-term chemotherapy-induced cognitive decline in cancer survivors is real. *J Pain Symptom Manage.* 2011;41 (1):126-139.
3. Ahles T, Saykin AJ. Candidate mechanisms for chemotherapy-induced cognitive changes. *Nat Rev Cancer.* 2007; 7 (3): 192-201.
4. Jansen CE, Cooper BA, Dodd MJ, Miasowski CA. A prospective longitudinal study of chemotherapy-induced cognitive changes in breast cancer patients. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support*

5. *Care Cancer.* 2011;19 (10): 1647-1656.
6. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Casos nuevos de cáncer registrados en el INEN, periodo 2000-2014. Lima: Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas; 2016.
7. WHO. GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. Lyon: WHO; 2012. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>
8. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Guías de práctica clínica de cáncer de Mama - 2013. Lima: Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas; 2013.
9. Belmonte C. Lección Magistral Andrés Laguna: La exploración del cerebro y la neurobiología española. *Aupados a hombros de gigantes. Educ Médica.* 2015;16 (2): 141-148.
10. Ortiz P. La Formación de la Personalidad. Lima: Dimaso Editores; 1997.
11. Bender CM, Sereika SM, Ryan CM, Brufsky AM, Puhalla S, Berga SL. Does lifetime exposure to hormones predict pretreatment cognitive function in women before adjuvant therapy for breast cancer? *Menopause N Y N.* 2013; 20 (9): 922-929.
12. Falleti MG, Sanfilippo A, Maruff P, Weih L, Phillips K-A. The nature and severity of cognitive impairment associated with adjuvant chemotherapy in women with breast cancer: A meta-analysis of the current literature. *Brain Cogn.* 2005;59 (1): 60-70.
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 (7): 703-708.
14. Aaldriks AA, Giltay EJ, le Cessie S, van der Geest LGM, Portielje JEA, Tanis BC, et al. Prognostic value of geriatric assessment in older patients with advanced breast cancer receiving chemotherapy. *The Breast.* 2013;22 (5): 753-760.
15. Joly F, Giffard B, Rigal O, De Ruiter MB, Small BJ, Dubois M, et al. Impact of cancer and its treatments on cognitive function: Advances in Research From the Paris International Cognition and Cancer Task Force Symposium and Update Since 2012. *J Pain Symptom Manage.* 2015;50 (6): 830-841.
16. Bonilla J, Rodríguez R, Trujillo PA, González A, Gonzalez A. Desempeño cognitivo en pacientes con cáncer de mama tratadas con quimioterapia. *Gac Mex Oncol.* 2016;15 (4): 199-206. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.gamo.2016.07.004>
17. Fontes F, Pereira S, Castro-Lopes JM, Lunet N. A prospective study on the neurological complications of breast cancer and its treatment: Updated analysis three years after cancer diagnosis. *The Breast.* 2016; 29: 31-38.
18. Loh KP, Janelins MC, Mohile SG, Holmes HM, Hsu T, Inouye SK, et al. Chemotherapy-related

- cognitive impairment in older patients with cancer. *J Geriatr Oncol.* 2016;7 (4): 270-280.
18. Wang XM, Walitt B, Saligan L, Tiwari AFY, Cheung CW, Zhang ZJ. Chemobrain: A critical review and causal hypothesis of link between cytokines and epigenetic reprogramming associated with chemotherapy. *Cytokine.* 2015;72 (1): 86-96.
19. Gangaraju VK, Lin H. MicroRNAs: key regulators of stem cells. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2009;10(2):116-25. doi: 10.1038/nrm2621.
20. Jin G, Zhao Y, Sun S, Kang H. Association between the tumor necrosis factor alpha gene -308G\textgreater A polymorphism and the risk of breast cancer: a meta-analysis. *Tumor Biol.* 2014;35 (12): 12091-12098.
21. Lyon D, Elmore L, Aboalela N, Merrill-Schools J, McCain N, Starkweather A, et al. Potential epigenetic mechanism(s) associated with the persistence of psychoneurological symptoms in women receiving chemotherapy for breast cancer: a hypothesis. *Biol Res Nurs.* 2014;16 (2): 160-174.
22. Ai S, Shen L, Guo J, Feng X, Tang B. DNA Methylation as a Biomarker for Neuropsychiatric Diseases. *Int J Neurosci.* 2012; 122 (4): 165-176.
23. Zhou W, Kavelaars A, Heijnen CJ. Metformin prevents cisplatin-induced cognitive impairment and brain damage in mice. *PLoS ONE.* 2016;11 (3): e0151890.

Recibido: 06/11/2017

Aceptado: 11/12/2017