



TEMA 6 -2018: Quimiocerebro

¿Una entidad desconocida?



Hospital San Juan de Dios. San José, Costa Rica. Fundado en 1845

**ISSN
2215-
2741**

Recibido: 18/12/17
Aceptado: 15/01/18

Vanessa Uclés Villalobos¹
Geanina Rodríguez Centeno²

¹Médica fisiatra, Msc en Cuidados Paliativos del servicio de Rehabilitación del Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia, Correo electrónico: vaneucles@gmail.com

²Medica General.

RESUMEN

Los efectos secundarios de medicamentos quimioterapéuticos han sido analizados como métodos de posible afectación neurológica además la sobrevida de los pacientes expuestos a los tratamientos los han puesto en evidencia, aumentando años de vida y con lo anterior se logra analizar el posible deterioro cognitivo.

El siguiente artículo pretende dar una idea más clara de algunas de las investigaciones con respecto al daño neurológico que algunos paciente con quimioterapéuticos podrían presentar, y si esto se podría deber al propio tratamiento o como una manifestación más de la enfermedad de fondo, como podría ser una posible metástasis a sistema nervioso central. La idea fundamental es plantear los puntos a tomar en cuenta y características en las que los clínicos o médicos tratantes deben enfocarse para un abordaje integral de del paciente.

PALABRAS CLAVE

Quimioterapéuticos. Deterioro cognitivo.

ABSTRACT

The side effects of chemotherapeutic drugs have been analyzed as possible neurological affection methods, and the survival of the patients exposed to the treatments has shown them, increasing years of life and with the above, it is possible to analyze the possible cognitive deterioration.

The following article intends to give a clearer idea of some of the investigations regarding the neurological damage that some patients with chemotherapy could present, and if this could be due to the treatment itself or as another manifestation of the underlying disease, as it could be a possible metastasis to the central nervous system. The fundamental idea is to raise



the points to take into account and characteristics in which clinicians or treating physicians should focus for an integral approach to the patient.

KEY WORDS

Chemotherapeutics. Cognitive impairment

INTRODUCCIÓN

El artículo pretende obtener información básica respecto a las posibles implicaciones de los medicamentos quimioterapéuticos y con el aumento de la sobrevivencia de los pacientes se notan más sus efectos secundarios; al aumentar las posibilidades de recuperación y mejorar las condiciones de vida de los pacientes con diagnóstico de alguna neoplasia, no se debe dejar de lado las implicaciones de utilizar ciertos medicamentos, lo ideal es que tanto médicos como pacientes estén atentos e informados respecto al tema.

Antecedentes epidemiológicos y términos a definir

Existe una relación entre agentes quimioterapéuticos y una alteración cognitiva en los pacientes que los han recibido, como una evidencia anecdótica que puede pasar desapercibida y es pobremente documentada ⁽¹⁾. Se describió por primera vez en la década de 1970, en los años 80 surge evidencia de que podría asociarse a agentes quimioterapéuticos comunes, pero el reconocimiento significativo emergió con consistencia en los años de 1990 ⁽⁷⁾. Inicialmente se asoció como secuela de la enfermedad primaria o metástasis en sistema nervioso central, quimioterapia intratecal y algunos regímenes de quimioterapia a altas dosis ⁽⁷⁾.

En la actualidad, se conoce como una entidad multifactorial, secundaria al cáncer, su tratamiento o ambos ⁽¹⁴⁾. Por lo tanto, debería ser llamado Daño Cognitivo asociado al cáncer-tratamiento del cáncer (DCACT) ⁽¹⁵⁾.

En contexto, en la actualidad la aplicación de tratamiento consigue la curación de más del 50% de los pacientes con cáncer ⁽²⁰⁾. En el año 2007 se diagnosticaron 1 445 000 casos nuevos de cáncer invasor. Es la segunda causa de muerte después de las enfermedades cardíacas ⁽²⁰⁾.

En el cáncer no solo existe un fracaso de la célula cancerosa para mantener la función especializada de su tejido de origen, sino que además ataca a “los suyos”; la célula cancerosa compete para sobrevivir, utilizando la capacidad de mutación y la selección natural para buscar ventajas sobre células normales ⁽²⁰⁾.

La prevalencia de la alteración cognitiva relacionada a quimioterapia en sobrevivientes de cáncer es de 14-85% ^(5, 7, 13).

Consideraciones con respecto al tratamiento quimioterapéutico

La elección del tratamiento es tomada por un equipo interdisciplinario entre médico cirujano, oncólogo, radioterapeuta, según el pronóstico dado de acuerdo al estadiage, tipo de cáncer y la opinión del paciente.

Se definirá si el método de tratamiento debe ser curativo o paliativo en cuanto a su intención. Para ciertos cánceres, la quimioterapia o quimioterapia más radioterapia, administradas antes del tratamiento quirúrgico definitivo puede mejorar el pronóstico ⁽²⁰⁾. Por lo anterior, el paciente llevará todo un proceso de detección, diagnóstico y tratamiento que en algunas ocasiones involucrará cirugía.

Medir estas alteraciones es parte de los resultados de algunas investigaciones y van a evaluar áreas funcionales del paciente.

Manifestaciones clínicas

Las alteraciones cognitivas identificadas en pacientes con el antecedente de quimioterapia son similares a las que se documentan en lesiones cerebrales difusas secundarias a insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) y enfermedad pulmonar obstructiva crónica ⁽³⁾.

Estudios cualitativos sobre los efectos psicosociales (toxicidad) de la quimioterapia desde la perspectiva de los pacientes, indica que puede haber alteración de la concentración y memoria, estrés, pérdida de memoria a corto plazo, sensación de confusión ⁽¹⁾. La mayoría de los pacientes sobrevivientes de cáncer de mama reportan problemas de atención y pérdida de memoria ⁽⁴⁾.



El quimocerebro es una alteración cognitiva que impacta en los sobrevivientes de cáncer de forma significativa: decisiones sobre educación y carrera, curriculum vitae general, puede disminuir la habilidad para hacer la transición de nuevo a las actividades de la vida diaria (AVD) como regresar al trabajo, también temor a perder la identidad e independencia ⁽¹⁾. Además contribuye con la fatiga y estrés, lo que conlleva a ansiedad y depresión, finalmente la pérdida de la habilidad general para funcionar ⁽¹³⁾.

Las áreas más frecuentemente afectadas son la capacidad de atención, la memoria verbal, la memoria de trabajo, la velocidad de procesamiento y la función motora ⁽²¹⁾.

El tratamiento quimioterapéutico inhibió selectivamente el aprendizaje de la reversión al tiempo que evitaba la memoria episódica, el aprendizaje previo, y nuevo aprendizaje ⁽²²⁾.

En pacientes en tratamiento por cáncer de mama de igual manera presentan afectación cognitiva además afectación emocional desde el momento del diagnóstico ⁽²⁴⁾.

Las alteraciones antes mencionadas generan incertidumbre en pronóstico de la integración a las actividades de vida diaria al finalizar el tratamiento quimioterapéutico, sin restarle importancia a las alteraciones sufridas como es común en los pacientes durante el tratamiento, no quiere decir que no resulta de importancia recibirlo.

Técnicas de evaluación

Existen 3 opciones de evaluación: pruebas neuropsicológicas, estudios de neuroimágenes funcionales y neurofisiológicas y evaluaciones subjetivas ⁽¹⁴⁾.

Se considera que debería hacer prueba neuropsicológica pretratamiento y posquimioterapia, evaluar múltiples dominios cognitivos ⁽⁶⁾. Importante aplicar instrumentos de percepción subjetiva y tests objetivos del funcionamiento cognitivo ⁽¹²⁾.

Sin embargo, no existe aún un “gold standard” ⁽¹⁴⁾.

El compromiso neuropsicológico y la disfunción percibida por los pacientes son fenómenos independientes ⁽¹¹⁾.

La alteración cognitiva puede incluir varios dominios: concentración, atención, funciones ejecutivas, velocidad de procesamiento, velocidad de la función motora, habilidad verbal/lenguaje, habilidad visoespacial, memoria, memoria verbal, memoria a corto plazo y a largo plazo ^(2, 13). Otras dificultades son para el aprendizaje, razonamiento ⁽¹²⁾. Capacidad para hacer multitareas, dificultad para encontrar palabras.

No afecta: el intelecto, talento, habilidades para resolver problemas. Es decir, que los pacientes funcionan con mayor esfuerzo y tiempo, son conscientes de sus dificultades cognitivas y les preocupan ⁽¹³⁾.

Las pruebas neuropsicológicas idealmente, deben evaluar múltiples dominios, tener una alta sensibilidad a cambios sutiles, ser breves y fáciles de aplicar ⁽¹⁴⁾. Además, independiente de habilidades del lenguaje y libre de efectos prácticos ⁽¹⁴⁾.

Existe una vasta batería de pruebas neurológicas y psicológicas, para estimar la inteligencia, atención/concentración, flexibilidad mental/velocidad de procesamiento, memoria, abstracción/conceptualización, fluidez verbal y de lenguaje, habilidades visoespaciales, reflejo motor, depresión, como:

- Índice de coeficiente intelectual.
- Inventario de Beck de depresión.
- Test de Minimental ^(3, 1).

Los tests pueden variar en sensibilidad para detectar la alteración de los diferentes dominios inducida por quimioterapia ⁽³⁾.

Sobre el Test de Minimental, cabe recalcar que no es lo suficientemente sensible para cambios sutiles en cognición, carece de formas alternativas validadas para repetir la administración ⁽¹⁾.

Con pruebas neuropsicológicas se han demostrado efectos de la quimioterapia sobre el desempeño cognitivo de leve a moderado en 15-50% de los sobrevivientes de cáncer luego del tratamiento, con una duración de 1-2 años hasta 4-10 años después de completar la quimioterapia ⁽⁴⁾.

La mayoría de los estudios han sido en pacientes con cáncer de mama, por su alta incidencia y buen pronóstico-supervivencia ^(4, 7). Pero efectos similares pueden ocurrir en otros tipos de cáncer, por ejemplo, en el cáncer colorrectal la alteración



cognitiva ha persistido hasta 6 meses posterior a completar el tratamiento ⁽⁴⁾. También se ha descrito en pacientes con leucemia, linfoma, mieloma múltiple, cáncer de ovario, de próstata y testículo (8).

Etiología

La etiología del quimiocerebro es multifactorial y acumulativa, los factores de riesgo son sinérgicos-aditivos ^(5, 8, 10, 13).

Factores relacionados al tratamiento del cáncer:

Quimioterapia ⁽¹³⁾, especialmente el metrotexate y 5-fluoracilo ⁽¹⁴⁾.

Dosis dependiente ⁽⁵⁾.

Daño de la microestructura de la sustancia blanca por neurotoxicidad directa o efectos indirectos: estrés oxidativo o daño vascular o disrupción de la materia blanca ^(5, 10, 14, 16).

Metrotexate intratecal ^(5, 14).

Metrotexate, citarabina, ifosfamida, que tienen efectos adversos neurotóxicos centrales (meningitis aséptica, déficits cognitivos, hemiparesia, afasia, demencia progresiva) ^(5, 14).

Adriamicina/doxirubicina, que puede producir pérdida de memoria transitoria, inhabilidad para llevar a cabo tareas complejas, falta de concentración, mareos, induce el factor de necrosis tumoral α que favorece el estrés oxidativo y la disfunción mitocondrial, estimulando vías apoptóticas en el cerebro e inflamación ^(5, 14).

Disfunción inmune-alteración del perfil de citoquinas ⁽¹⁴⁾: Las citoquinas como el factor de necrosis tumoral α , tienen un rol intermediario controversial en la alteración cognitiva posquimioterapia ^(9, 14).

5-Fluoracilo: cruza la barrera hematoencefálica, puede producir el síndrome atáxico cerebelar, disrupción del espacio de trabajo de la memoria y disminuir el factor neurotrófico en el hipocampo, cambios del metabolismo cerebral ^(5, 14).

Microémbolos, radioterapia, Inmunoterapia, terapia hormonal, trasplante de células madres, medicamentos adyuvantes: esteroides, antiepilépticos, narcóticos, benzodiazepinas ⁽¹³⁾.

-Factores relacionados al cáncer: sitio de la enfermedad, estadiaje, fenómeno paraneoplásico, aumento de citoquinas, anemia ⁽⁵⁾.

-Factores asociados al paciente: estrés afectivo, red de apoyo, edad, vulnerabilidad genética, educación, coeficiente intelectual, síntomas debilitantes (fatiga, depresión, ansiedad, alteraciones del sueño, dolor), factores nutricionales, bioquímica cerebral, fallo de la barrera hematoencefálica, comorbilidades (menopausia inducida por quimioterapia u ooforectomía, impacto de la cirugía y anestesia, tratamiento farmacológico) ^(5, 10, 13, 14, 17, 19).

La alteración cognitiva puede verse influenciada por otras características de la enfermedad: estadiaje del tumor, uso de otros medicamentos (por ejemplo tamoxifeno), depresión, anemia, ansiedad, dolor, visión-expectativa de la historia de la enfermedad, menopausia, predisposición genética, factores externos distractores (responsabilidades en el hogar y trabajo) ^(1, 2, 10).

También existe evidencia la cual sugiere que algunos regímenes de quimioterapia muestran una propensión o aumento de la alteración cognitiva ⁽¹⁾. Por ejemplo, la quimioterapia neoadyuvante, aunque los pacientes con cáncer de mama que reciben quimioterapia adyuvante, se desempeñan peor cognitivamente que quienes no tienen un diagnóstico de cáncer ni han recibido quimioterapia ⁽²⁾.

Es necesario y esencial, conocer los efectos de la quimioterapia para la toma de decisiones informadas sobre el tratamiento y mejorar la calidad de vida entre los pacientes que requieren el tratamiento ⁽²⁾. Menos de un tercio de los pacientes con cáncer de mama, recibieron información sobre los posibles efectos de la quimioterapia en la función cognitiva o consejos sobre métodos para enfrentar dichos problemas ⁽⁴⁾.

Otros mecanismos posibles que contribuyen a la alteración cognitiva: bajos niveles de estrógenos y progesterona (menopausia) ⁽¹⁾.

La magnitud de la alteración en cada dominio es moderada por variables particulares: edad, tiempo transcurrido entre la última quimioterapia y tipo quimioterapia; también influenciada por el diseño del estudio ⁽²⁾.

Pronóstico



No existe un acuerdo sobre si la alteración cognitiva persiste luego del tratamiento con quimioterapia, por un considerable período de tiempo, meses después de la suspensión de la quimioterapia (4 meses) o incluso años después^(1, 2, 4). Sin embargo, estudios prospectivos, indican que mejora con el transcurso del tiempo luego de la quimioterapia adyuvante⁽²⁾. Aunque a los 18 meses después de la quimioterapia, existen estudios que sugieren que el 50% mejoró su alteración cognitiva y el restante 50% se mantuvo estable (50%).

Pareciera que se producen cambios estructurales y funcionales en el cerebro 4 meses después de completada la quimioterapia, como disminución de la sustancia blanca en estudios de imágenes o alteración de índices electrofisiológicos⁽⁴⁾.

Hasta un 70% de los pacientes con cáncer en general, reportan que las dificultades cognitivas persisten más allá de la duración del tratamiento y para algunos sobrevivientes el impacto en su funcionamiento diario es el más problemático al que se enfrentan (por ejemplo, el no sentirse seguro de regresar al trabajo), también afecta, es desalentador en situaciones sociales y las relaciones interpersonales⁽⁴⁾. El 13% de los sobrevivientes de cáncer cesan de trabajar luego de 4 años del diagnóstico, secundario a “causas relacionadas al cáncer” como la alteración cognitiva⁽⁸⁾.

El pronóstico es variable⁽¹³⁾. Es decir, que la alteración cognitiva puede empeorar o persistir o mejorar o ser estable⁽⁸⁾.

El 17-35% de los pacientes experimentan efectos más severos y a largo plazo⁽⁷⁾. La severidad se considera más leve que la de las poblaciones neurológicas como enfermedades neurodegenerativas y evento cerebrovascular⁽⁸⁾. La mayoría de la severidad es de leve a moderada⁽⁸⁾.

Causas de neurotoxicidad de la quimioterapia:

-Estrés persistente hace que se eleven los glucocorticoides que disregulan el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenales y disparan el daño estructural y funcional del cerebro, principalmente el hipocampo⁽⁶⁾.

-El 5-fluoracilo daña la mielina de forma duradera, lo que enlentece la conducción del impulso de órganos sensoriales como el oído al cerebro. También aumenta la apoptosis, inhibe la proliferación que es esencial para el funcionamiento normal del cerebro⁽⁶⁾.

También hay resultados que sugieren que la alteración cognitiva está presente en pacientes con cáncer de mama independientemente de la historia de quimioterapia. Incluso se ha dicho que la alteración cognitiva en pacientes que recibieron quimioterapia no difiere significativamente de los que no recibieron quimioterapia⁽²⁾.

Complicando el escenario, aproximadamente el 20% de los pacientes experimentan disfunción cognitiva incluso antes de iniciar la quimioterapia, lo que sugiere que el cáncer o el diagnóstico de cáncer induce cambios sistémicos que impactan en la función cognitiva:

-Pacientes con cáncer:

Altos niveles de citoquinas circulantes.

Alto estrés, depresión, ansiedad.

-Modelos de mecanismos neurobiológicos (quimioterapia en ratones):

-Alta mortalidad de las células de sistema nervioso central.

-Alto estrés oxidativo.

-Alta actividad de la microglia.

-Supresión de la neurogénesis del hipocampo.

-Bajos niveles de factores neurotróficos.

-Bajos niveles de catecolaminas en hipocampo⁽⁴⁾.

La mayoría de los tratamientos no son altamente específicos, por lo tanto, las células y órganos normales están en riesgo, además del tratamiento antineoplásico, el tratamiento adyuvante contribuye con la alteración cognitiva⁽¹⁴⁾.

La alteración cognitiva asociada al cáncer, también se ha documentado en ausencia de quimioterapia, lo que hace pensar se asocie al cáncer per se, la cirugía y otras terapias adyuvantes⁽⁸⁾. Se ha documentado una prevalencia de 20-40% antes de cualquier tratamiento, 17-75% durante el tratamiento y 60% después de completado el tratamiento^(8, 12, 14).

Los mecanismos hipotéticos pretratamiento están relacionados con la biología del cáncer: respuesta inflamatoria, pobres mecanismos de reparación del ADN, disminución de la neurogénesis, dismi-



nución del factor neurotrófico derivado del cerebro, disminución de la COX-2⁽⁸⁾.

En el caso de los mecanismos postratamiento, se considera que es dosis dependiente, asociado a tratamiento endocrino con moduladores de estrógenos, el deterioro es mayor si se asocia tamoxifeno a la quimioterapia en vez de usarlos por separado y es menor con inhibidores de aromatasas⁽⁸⁾.

Los efectos de la quimioterapia en la función cognitiva entre los pacientes con cáncer de mama son sutiles, pero globales (5 de 8 dominios afectados), algunos son más susceptibles como la velocidad de procesamiento y otros menos como la memoria a largo plazo^(2, 14). Algunos dominios también mejoran más con el tiempo (memoria a largo plazo)⁽²⁾. Pero a pesar de que sea sutil la alteración cognitiva, incluso una dificultad de bajo grado en el diario funcionamiento, puede tener un impacto significativo en la calidad de vida^(4, 14).

Factores predictores de déficit cognitivos inducidos por quimioterapia:

-Del tratamiento:

Altas dosis de quimioterapia, duración-largos períodos de quimioterapia, tratamiento hormonal adyuvante a la quimioterapia, régimen de ciclofosfamida con metotrexate y 5-fluoracilo (el metotrexate particularmente contribuye a la neurotoxicidad)⁽⁴⁾.

Algunos fármacos empleados para el cáncer o sus complicaciones pueden provocar síntomas del sistema nervioso central que se asemejan a los de una enfermedad metastásica o pueden imitar síndromes paraneoplásicos⁽²⁰⁾.

Tratamientos con Tamoxifeno son poco concluyentes no hay estudios suficientes en relación a la relación con el deterioro cognitivo y posiblemente se deba a factores relacionados propios de cada paciente⁽²¹⁾.

-Características individuales:

Genéticas: Alelo APOEε4, baja reserva cognitiva prequimioterapia, a mayor edad, mayor riesgo, enfermedad hematológica o bajos niveles de hemoglobina, estrés afectivo o ansiedad o depresión, fatiga, estilos de vida: baja actividad física,

dieta alta en calorías y grasas, baja en antioxidantes, factores psicosociales, como la red de apoyo⁽⁴⁾.

Raza-etnia, nivel socioeconómico-pobreza, salud general pobre, antecedente personal patológico de cáncer⁽¹⁹⁾.

El neuropsicólogo es esencial para la evaluación, diagnóstico y recomendación de las estrategias de manejo apropiadas⁽⁷⁾.

Es esencial el abordaje psicológico para ayudar a identificar y manejar el estrés relacionado con el diagnóstico y síntomas asociados al cáncer, lidiar y ajustarse a su condición, adherencia a regímenes de tratamientos recomendados y seguimiento y negociar con dificultades de los sobrevivientes⁽¹⁹⁾.

El diagnóstico es clínico y de exclusión, es decir, se deben descartar causas reversibles como enfermedad tiroidea, anemia, fatiga, dolor, trastornos del sueño, el diagnóstico diferencial debe incluir la demencia⁽¹³⁾.

Se deben considerar los hallazgos en imágenes, como Resonancia Magnética Nuclear:

-Disminución del volumen de materia gris de la amígdala e hipocampo, giro parahipocampal, corteza prefrontal y pericuneus.

-Alteración de los ganglios basales.

-Disminución del metabolismo de la glucosa en la corteza frontal y cerebelo^(6, 12).

-Disminución de la conectividad de la sustancia blanca.

-Sobreactivación^(8, 12).

También se pueden agrupar los hallazgos de la siguiente forma:

-Pre-quimioterapia: disminución general en el volumen de sustancia blanca y aumento de la activación de la red atencional frontoparietal.

-Durante tratamiento con quimioterapia temprano: disminución de la materia gris y sustancia blanca y disminución de la sobreactivación en regiones frontales.

-Después del tratamiento-a largo plazo: disminución de la materia gris y sustancia blanca persistente e hipoactivación predominante de la corteza frontal⁽¹⁸⁾.

Las neuroimágenes permiten entender mecanismos neurobiológicos.



También existen alteraciones en técnicas psicofisiológicas-electroencefalograma, o electrofisiológicas, como en el potencial de P3 con disminución de la amplitud y latencia (parámetros que reflejan la intensidad y tiempo de procesamiento de la información) ^(12, 14).

Tratamiento

Las opciones terapéuticas son limitadas por la falta de investigación en el campo ⁽¹⁴⁾. Además el tratamiento dirigido o adaptado a la condición es difícil por el desconocimiento de la etiología o mecanismo ⁽¹⁷⁾.

El tratamiento debe ser multidisciplinario ⁽¹³⁾ puede incluir:

Farmacológico

Se refiere a antagonistas de citoquinas, agentes antiinflamatorias, drogas que interfieren con las vías de señalización de citoquinas ⁽¹⁴⁾.

-Eritropoyetina: podría haber una relación entre el nivel de hemoglobina y la cognición. Por lo que podría ser efectiva, mejorando la función cognitiva a corto plazo. También beneficiosa y neuroprotectora solo en pacientes con daño cerebral local secundario a hipoxia o isquemia. Y durante la quimioterapia podría conferir protección a largo plazo de la función cognitiva después de la quimioterapia ^(4, 12, 13).

-Metilfenidato: actúa modulando el tono catecolaminérgico en la corteza prefrontal y estriada y aumenta el señalamiento dopaminérgico a través de múltiples vías ^(4, 14).

Mejora la memoria en pacientes sanos y función cognitiva en general de pacientes con tumores primarios de cerebro. 20-30 miligramos por día mejora el déficit psicomotor, lenguaje y atención en pacientes con cáncer avanzado y delirio hipactivo asociado ⁽⁴⁾.

-Modafinil: es también un estimulante del sistema nervioso, que actúa estimulando la liberación de catecolaminas ^(4, 12, 14).

En pacientes sanos mejora la cognición, en pacientes con cáncer disminuye la fatiga, mejora el procesamiento de la información visual y flexibilidad mental, disminuye la depresión, somnolencia, velocidad y calidad de la memoria episódica.

Donepezil: enlentece la progresión de demencia, neuroprotector en pacientes libres de cáncer ⁽⁴⁾.

-Fluoxetina: mejora la memoria en pacientes con depresión y con condiciones neurodegenerativas, en estudios preclínicos sugieren que podrían ser beneficiosas para mitigar alteraciones cognitivas inducidas por quimioterapia, pero se deben tomar en cuenta los efectos adversos; Los antioxidantes y dieta: en estudios preclínicos enlentecen la tasa de deterioro cognitivo asociado al envejecimiento y enfermedades, previenen estrés oxidativo y déficits cognitivos inducidos por la quimioterapia ^(4, 13).

Los pacientes se pueden beneficiar de tratamiento farmacológico para codificar y recordar técnicas cognitivas compensatorias aprendidas durante el entrenamiento de rehabilitación ⁽⁴⁾.

Intervenciones conductuales:

-Manejo cognitivo conductual/ Rehabilitación cognitiva: es un entrenamiento no invasivo para mejorar el desempeño cognitivo y funcional ⁽¹³⁾: Recuperar habilidades aparentemente perdidas, métodos holísticos, con enfoque social, emocional y funcional uso de estrategias previamente formadas; en pacientes con cáncer, un programa debería incluir:

Educación de los efectos de la quimioterapia en la cognición, aprender a autopercatarse y auto-monitorizar-identificar situaciones de riesgo en las que fallas cognitivas pueden ocurrir, autoregulación a través de entrenamiento de relajación, estrategias cognitivas compensatorias ⁽⁴⁾.

Técnicas compensatorias-uso de habilidades residuales-desarrollo de alternativas para tareas cognitivas ^(4, 14).

Entrenamiento para la relajación, atención basada en el uso de computadoras, mejorar habilidades para sobrellevar la condición, higiene del sueño, educación ⁽¹⁴⁾.

En general, aumenta la satisfacción, calidad de vida, función cognitiva autorreportada y objetiva, desempeño en pruebas neuropsicológicas, disminuye el estrés psicológico y mejora técnicas para lidiar con su condición ^(1, 4, 8, 12, 14).

Algunos consideran que no funciona en pacientes con cáncer o que en el período inmediato posterior a quimioterapia las intervenciones pueden



ser inefectivas o innecesarias (por ser psicológicamente perturbadoras) y que puede ocurrir recuperación espontánea⁽⁴⁾.

Aunque también se considera un tratamiento de bajo riesgo, que provee el mayor beneficio para los pacientes con alteraciones cognitivas después del tratamiento para cáncer^(4, 8).

Podría tener beneficios a corto plazo (no persisten más allá de los 6 meses), pero los resultados son mejores que sin el tratamiento-intervención⁽¹⁴⁾.

-Ejercicio y Actividad física: mejora la función cognitiva en personas sanas y con disfunción cognitiva adquirida^(4, 8, 14).

Se consideran herramientas integrales utilizadas por los fisiatras para tratar o aliviar un vasto número de problemas médicos y funcionales, por sus múltiples beneficios, por ejemplo, en memoria y cognición (además del efecto sobre la depresión, fatiga y ansiedad. Deberían recomendarse a todos los sobrevivientes de cáncer, aunque aún se desconozca el tipo, intensidad, duración, frecuencia, entre otras especificaciones⁽¹⁴⁾.

El mecanismo es desconocido, pero podría ser: Mejoría de la condición aeróbica, lo cual aumenta el flujo de sangre cerebral, la extracción de oxígeno y utilización de la glucosa, también aumenta la expresión del gen del factor neurotrófico, mejoría de la plasticidad neuronal-neurogénesis, disminución de la inflamación⁽¹⁴⁾.

-Actividad mental, sin embargo, para las actividades anteriormente mencionadas no se describe cuándo hacerlas: antes, durante o como adyuvantes en el tratamiento⁽⁸⁾.

Estrategias neuomoduladoras:

-Neurofeedback.

-Estimulación eléctrica transcraneal⁽⁸⁾.

Medicina complementaria e integradora:

Algunos medicamentos utilizados como terapia antiemética durante el tratamiento quimioterapéutico como lo es la olanzapina puede provocar afectación y deterioro cognitivo⁽²³⁾.

-Suplementos con hierbas: mecanismo de acción similar al de los antioxidantes⁽⁴⁾.

Los mejores resultados se han reportado en estudios controlados y aleatorizados con Ginkgo biloba, por lo tanto, es un compuesto de interés

para prevenir o aliviar la alteración cognitiva relacionada con el cáncer^(4, 12).

Con respecto a la medicina herbal, se deben tener cuidado con las potenciales interacciones y efectos adversos⁽⁵⁾.

-Acupuntura: terapia alternativa, rol potencial, se puede apoyar su uso especialmente por la falta de alternativas que hayan probado ser efectivas, pero requiere de estudios más robustos (1, 5).

-Yoga (19).

-Meditación/Técnicas mente-cuerpo: efecto neuroprotector y disminuye el declive cognitivo relacionado con la edad^(5, 12).

-Haptoterapia/Terapia manual-relajación mental

Apoyo psicosocial: el apoyo varía de acuerdo a la condición propia del paciente tanto en forma familiar, económica como social y sus redes de apoyo, el paciente necesita soporte emocional por la enfermedad sus posibles consecuencias y alteración secundarias a la enfermedad o al tratamiento, además de ayuda social para integración de acuerdo a sus capacidades, asistencia a los servicios de salud a continuar control e integración en sus actividades en general.

Existe literatura que incluso dice que no existe tratamiento o medidas preventivas probadas para este efecto adverso de la quimioterapia, al ser la alteración cognitiva inducida por quimioterapia de etiología multifactorial, se requiere de más de una modalidad de tratamiento⁽⁴⁾.

CONCLUSIONES

Cada paciente posee condiciones propias y únicas que influyen en su recuperación y pronóstico posterior a tratamientos, sin embargo no dejemos de lado los posibles efectos secundarios de estos, como se aborden hará la diferencia en la integración de los pacientes en sus vidas cotidianas.

En muchas ocasiones se toma el daño cognitivo de los paciente con enfermedades terminales como el cáncer algo con relativa normalidad sin embargo no siempre es secundario a esta condición.

No existe evidencia concluyente que confirme que el daño es secundario solamente a los tratamiento quimioterapéuticos sin embargo en diversos estudios concluyen que se ven asociados.

Muchos equipos de apoyo terapéuticos del paciente con cáncer desconoce los posibles efectos



en cuanto al deterioro cognitivo de esta población y aunque se convierten en sobrevivientes de su enfermedad de fondo se enfrentan a una etapa en la que necesitaran mucho apoyo de la familia como de especialistas en el tema cognitivo-conductual.

En décadas anteriores los efectos secundarios en cuanto a función cognitiva y conductual eran menos analizados debido a que la sobrevivencia de los pacientes no lo permitía, en la actualidad sabemos que los pacientes pueden tener hasta más de 10 años y con esto deja una brecha en la que el paciente se enfrenta a su nueva condición sin un previo asesoramiento.

Una buena medida para evidenciar la posible afectación sería mantener evaluaciones previas, durante y posterior al tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mitchell T, Turton P. *Chemobrain*: concentration and memory effects in people receiving chemotherapy – a descriptive phenomenological study. England (2011) *European journal of cancer care* 20, 539–548.
2. Jamie S. Myers, *Chemotherapy-related cognitive impairment: neuroimaging, neuropsychological testing, and the neuropsychologist*. *Clinical journal of oncology nursing*, volume 13, number 4, pag 413-421.
3. Arash Asher, *Cognitive dysfunction among cancer survivors*. *American journal of physical medicine & rehabilitation*. Am. J. Phys. Med. Rehabil. & vol. 90, no. 5 (suppl), may 2011. S16-s26
4. Arti Hurria, George Somlo, Tim Ahles, *Renaming “Chemobrain”*. *Informa Healthcare USA, Cancer Investigation*, 25:373–377, 2007
5. Anthony S. Fauci et al, Harrison, *Principios de medicina interna*. Edición 17. Mc Graw Hill. México 2009. 479-747.
6. Adva Avisar, Yaron River, Elad Schiff, et al, *Chemotherapy-related cognitive impairment: does integrating complementary medicine have something to add? 2011*. *Review of the Literature*. *Breast cancer research* (2012) 136:1–7.
7. Yu Dong, Catherine Crone, Thomas Wise. *Chemobrain*. *Psychiatric annals*. vol. 44, no. 7, 2014. 334-338.
8. Catherine E. Jansen, Christine A. Miskowski, Faan, et al. *A meta-analysis of the sensitivity of various neuropsychological tests used to detect chemotherapy-induced cognitive impairment in patients with breast cancer*. *Oncology nursing forum* - vol 34, no 5, 2007. 997-1005.
9. Je Fardell, J Vardy, In Johnston, et al, *Chemotherapy and cognitive impairment: treatment options*. *clinical pharmacology & therapeutics*. 2011, 365-376.
10. Varsha Dutta, *Chemotherapy, Neurotoxicity, and Cognitive changes in breast cancer*. *journal of cancer research and therapeutics - july-september 2011 - volume 7 - issue 3*, pag 264-269.
11. Sonia López-Santiago, Juan A. Cruzado y Jaime Feliú. *Chemobrain: revisión de estudios que evalúan el deterioro cognitivo de supervivientes de cáncer tratados con quimioterapia*. España. *Psicooncología*. Vol. 8, núm. 2-3, 2011, pp. 265-280.
12. K. Hermelink et al. *Two different sides of ‘Chemobrain’: determinants and nondeterminants of self-perceived cognitive dysfunction in a prospective, randomized, multicenter study germany*. (2010) *Psycho-oncology* 19: 1321–1328.
13. Miyuki Ono, James M. Ogilvie, Jennifer S. Wilson, et al. *A meta-analysis of cognitive impairment and decline associated with adjuvant chemotherapy in women with breast cancer*. *Revista frontiers in oncology*, 2015, artículo 59: 1-19.
14. Jeffrey S. Wefel, Shelli R. Kesler, Kyle R. Noll, et al. *Clinical Characteristics, Pathophysiology, and Management of noncentral nervous system*, *Cancer-related cognitive impairment in adults*, sponsored by the american cancer society, 2015. Volume 65 number 2. 123-138.



15. Caroline H. Walker, Barbara A. Drew, James W. et al. *Neurocognitive effects of chemotherapy and endocrine therapies in the Treatment of breast cancer: recent perspectives*. 2012 informa healthcare USA, Cancer Investigation, 30:135–148.
16. Lori-Ann Christie, Munjal M. Acharya, Vippan K. Parihar, et al. *Impaired Cognitive Function and Hippocampal Neurogenesis following Cancer Chemotherapy* 18(7) April 1, 2012. USA American Association for Cancer Research. 1954-1966.
17. Yin Ting Cheung, Si Rong Lim, Han Kiat Ho, et al. *Cytokines as mediators of chemotherapy-associated cognitive changes: current evidence, limitations and directions for future research*. Singapore 2013. Plos one, volumen 8: 1-12.
18. Sophie Taillibert, Dorothe'e Voillery and Chantal Bernard-Marty. *Chemobrain: is systemic chemotherapy neurotoxic?* Current Opinion in Oncology 2007, 19:623–627.
19. Pascal Jean-Pierre & Douglas Johnson-Greene. *Neuropsychological care and rehabilitation of cancer patients with chemobrain: strategies for evaluation and intervention development* Support Care Cancer (2014) 22:2251–2260.
20. Marta Simó, Xavier Rifà-Ros, Antoni Rodríguez-Fornell, et al. *A systematic review of structural and functional neuroimaging studies*. Neuroscience and Biobehavioral. 2013. Reviews 37 1311–1321.
21. Beatriz Rubio, Agustina Sirgo, Eva Forcadell, et al, *cognitive impairment induced by systemic oncological treatments in non-tastatic breast cancer: a review*. Psicooncologia. . Vol. 6, Núm. 1, 2009, pp. 83-120.
22. Panoz-Brown, D., Carey, L.M., Smith, A.E, et al. *The chemotherapeutic agent paclitaxel selectively impairs reversal learning while sparing prior learning, new learning and episodic memory*, Neurobiology of Learning and Memory (2017).
23. David MacKintosh et al, *Olanzapine induced delirium—a “probable” adverse drug reaction*. 1Palliative Medicine, Central Coast Palliative Care Service, Killarney Vale, NSW, Australia; 2School of Medicine and Public Health, University of Newcastle, Newcastle, Australia. 2017.
24. Jennifer R. Klemp, Jamie S. Myers, Carol J. Fabian, et al. *Cognitive functioning and quality of life following chemotherapy in pre- and peri-menopausal women with breast cancer*. Support Care Cancer. 2017.

CONFLICTO DE INTERÉS Y/O AGRADECIMIENTOS

Los autores declaran que no existió ningún conflicto de interés en el presente reporte.