

La quimioterapia podría tener un efecto neurotóxico. Como posibles consecuencias se puede producir deterioro cognitivo, con problemas de memoria, funciones ejecutivas, atención y velocidad de procesamiento en las mujeres con cáncer de mama. Es importante que este efecto secundario sea incorporado a los consentimientos informados y que además permita una evaluación temprana y realizar intervenciones de rehabilitación neuropsicológica en las pacientes que evidencien estas alteraciones cognitivas.

#### CONCEPTOS CLAVES:

##### Qué se sabe sobre el tema

La quimioterapia puede producir un deterioro cognitivo y es una alteración de etiología múltiple. Si bien, en nuestro medio hay poco conocimiento sobre este fenómeno también hay un creciente interés por comprender su etiología y manifestación neuropsicológica.

##### Qué aporta este trabajo

Las alteraciones neuropsicológicas secundarias a la quimioterapia pueden asociarse a factores biológicos y a cambios funcionales y/o estructurales del SNC. Se manifiestan principalmente como problemas de memoria, funciones ejecutivas, atención y velocidad de procesamiento. Se pueden valorar a través de los instrumentos de evaluación neuropsicológica disponibles. Se propone un protocolo de evaluación neuropsicológica que se adapta al perfil cognitivo descrito en este trabajo.

Recibido: 2023-03-08 Aceptado: 2023-05-15

DOI: <http://dx.doi.org/10.31053/1853.0605.v80.n2.40533>



<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

© Universidad Nacional de Córdoba

# Alteraciones cognitivas por quimioterapia en pacientes con cáncer de mama: una revisión bibliográfica

Carlos Antonio Bernardo Arce<sup>1</sup>, Nora Graña<sup>2</sup>

1- Servicio de Salud Mental, Hospital Municipal de Oncología María Curie, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina. Especialista en Psicología Clínica (Ministerio de Salud). Especialista en Neuropsicología Clínica (Universidad de Buenos Aires). Lic. en Psicología (Universidad Nacional de Tucumán). Correo de contacto: [arcebernardo@yahoo.com.ar](mailto:arcebernardo@yahoo.com.ar)

2- Servicio de Neurología Infantil, Hospital General de Agudos Carlos G. Durand, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina. Doctora en Psicología con orientación en Neurociencia Cognitiva Aplicada. Médica Neuróloga

## RESUMEN

**Antecedentes:** Los pacientes con cáncer de mama pueden experimentar dificultades cognitivas por recibir quimioterapia. Dicha alteración es denominada Deterioro Cognitivo Quimioinducido, también es conocida como *Chemobrain* o *Chemofog*. **Objetivo:** Identificar el perfil cognitivo y las características de la evaluación neuropsicológica de esta población. **Método:** Se consultaron las bases de datos PubMed, SpringerLink y SciELO. Se seleccionaron artículos de 1994 hasta septiembre de 2021. Fueron utilizadas palabras claves relacionadas con el tema de estudio. **Resultados:** La quimioterapia puede producir un deterioro cognitivo entre el 15 y el 50% de las mujeres. Dicha alteración es de etiología múltiple y puede asociarse a factores biológicos y a cambios funcionales y/o estructurales del SNC. Se deben de considerar los factores sociodemográficos, clínicos y psicológicos como variables moduladoras. Se manifiesta principalmente en problemas de memoria, función ejecutiva, atención y velocidad de procesamiento. Esta alteración puede ser mensurada a través de los instrumentos de evaluación neuropsicológica disponibles. **Discusión y conclusión:** Se sugiere que la afectación cognitiva quimioinducida sea incorporada en el consentimiento informado. Se recomienda un mayor desarrollo de estudios longitudinales que se complementen con técnicas de neuroimágenes que permitan avanzar en el conocimiento de esta problemática. Se propone un protocolo de evaluación neuropsicológica, que incluye pruebas de screening, escalas clínicas, test neuropsicológicos específicos y de calidad de vida, según las recomendaciones del International Cognition and Cancer Task Force.

**Palabras claves:** quimioterapia; neoplasias de la mama; deterioro cognitivo relacionado con la quimioterapia.

## ABSTRACT

# Cognitive deficits with chemotherapy in women with breast cancer: a bibliographic revision

**Background:** Patients with breast cancer may experience cognitive difficulties from chemotherapy. This alteration is called Chemoinduced Cognitive Impairment, also known as *Chemobrain* or *Chemofog*. **Objective:** To identify the cognitive profile and the characteristics of the neuropsychological assessment in this population. **Method:** PubMed, SpringerLink and SciELO databases were revised. Articles from 1994 to September 2021 were selected. Keywords related to the study topic were used. **Results:** Chemotherapy can cause cognitive impairment between 15 and 50% of women. This disturbance may be from multiple aetiologies and can be associated with biological factors and functional and/or structural changes of the CNS. Sociodemographic, clinical and psychological factors should be considered as modulating variables. It manifests mainly with memory problems, executive function, attention and processing speed impairment. It can be measured through neuropsychological evaluation instruments. **Discussion and conclusion:** We suggest that chemo-induced cognitive impairment should be included to the informed consent. Further development of longitudinal studies complemented with neuroimages that allow us to advance in the knowledge of this problem is recommended. A neuropsychological protocol is proposed, which includes screening tests, clinical scales, specific cognitive tests and quality of life questionnaires, within the recommendations of the International Cognition and Cancer Task Force.

**Key words:** drug therapy; breast neoplasms; chemotherapy related cognitive impairment.

## Aterações cognitivas decorrentes da quimioterapia em pacientes com câncer de mama: uma revisão de literatura

**Introdução:** Pacientes com câncer de mama podem apresentar dificuldades cognitivas ao receber quimioterapia. Esta alteração é chamada de Comprometimento Cognitivo Quimioinduzido, também é conhecido como Chemobrain ou Chemofog. **Objetivo:** Identificar o perfil cognitivo e as características da avaliação neuropsicológica dessa população. **Método:** Foram consultadas as bases de dados PubMed, SpringerLink e SciELO. Foram selecionados artigos de 1994 a setembro de 2021. Foram utilizadas palavras-chave relacionadas ao tema do estudo. **Resultados:** A quimioterapia pode causar comprometimento cognitivo entre 15 e 50% das mulheres. Essa alteração é de etiologia múltipla e pode estar associada a fatores biológicos e alterações funcionais e/ou estruturais do SNC. Fatores sociodemográficos, clínicos e psicológicos devem ser considerados como variáveis moduladoras. Manifesta-se principalmente em problemas de memória, função executiva, atenção e velocidade de processamento. Essa alteração pode ser mensurada por meio dos instrumentos de avaliação neuropsicológica disponíveis. **Discussão e conclusão:** Sugere-se que o comprometimento cognitivo induzido pela quimioterapia seja incorporado ao consentimento informado. Recomenda-se um maior desenvolvimento de estudos longitudinais que sejam complementados com técnicas de neuroimagem que nos permitam avançar no conhecimento deste problema. Propõe-se um protocolo de avaliação neuropsicológica, que inclui testes de triagem, escalas clínicas, testes neuropsicológicos específicos e de qualidade de vida, de acordo com as recomendações da International Cognition and Cancer Task Force.

**Palavras-chave:** tratamento farmacológico; neoplasias da mama; comprometimento cognitivo relacionado à quimioterapia.

### INTRODUCCIÓN

Muchos de los efectos secundarios de la quimioterapia están muy bien estudiados pero no sucede lo mismo en caso del deterioro cognitivo<sup>(1)</sup>. Hasta hace poco tiempo las quejas cognitivas de los pacientes no eran consideradas por el supuesto de que los fármacos utilizados en la quimioterapia no tenían efecto neurotóxico y las manifestaciones de déficit cognitivo se las adjudicaban a estados emocionales<sup>(2)</sup>.

Las investigaciones señalan que este efecto secundario se produce entre el 15 y el 50 % de los pacientes que reciben quimioterapia<sup>(3)</sup>. Actualmente, se admite que hasta el 75% de los pacientes con cáncer pueden experimentar una disminución de la función cognitiva durante o después del tratamiento antineoplásico. Esta alteración a menudo es transitoria, pero puede persistir por meses o años en el 17-35% de los casos<sup>(4)</sup>. A un año de finalizada la quimioterapia se considera que un 24% de pacientes seguirá presentando déficit cognitivo<sup>(5)</sup>. En relación al cáncer de mama los porcentajes de daño varían en función del tipo de estudio que se emplee.

El objetivo de este trabajo se centra en identificar y sistematizar las alteraciones cognitivas quimioinducidas en las pacientes con cáncer de mama. También pretende describir el perfil cognitivo y las características de la evaluación neuropsicológica de esta población.

En Argentina no encontramos investigaciones sobre esta temática, por lo cual, es un fenómeno de escaso conocimiento, tanto en su etiología, evaluación y posibles intervenciones. Se espera con este trabajo poder aportar información útil y valiosa que estimule el desarrollo de investigaciones científicas locales específicas del tema.

### MÉTODOS

Para la búsqueda de información se utilizaron las bases de datos PubMed, SpringerLink y SciELO. Se complementó la búsqueda con los artículos referenciados en los principales trabajos que se incluyen en el presente estudio.

En la primera etapa se realizó la búsqueda de bibliografía utilizando las siguientes palabras claves: chemotherapy, breast cancer, cognitive impairment, chemobrain, neuroimaging, neurotoxicity, neurocognitive assessment, neuropsychological assessment en inglés y en español. Se obtuvieron 415 artículos, desde el año 1994 hasta septiembre de 2021, lo que permitió hacer un seguimiento en la evolución de las investigaciones del fenómeno. En la segunda etapa se seleccionaron los que respondían al objetivo de este trabajo y se descartaron los relacionados a otros tipos de tumores, tumores ubicados en el SNC y otros tipos de tratamientos oncológicos.

### RESULTADOS

#### FACTORES BIOLÓGICOS Y NEUROBIOLÓGICOS DEL CHEMOBRAIN

##### Quimioterapia y Neurotoxicidad

Casi todos los citostáticos pueden causar alguna toxicidad en el SNC. Los estudios mencionan los de mayor potencial para inducir el chemobrain como la doxorubicina, el cisplatino<sup>(6)</sup>, metotrexato, lenalidomida, rituximab y trastuzumab<sup>(7)</sup>. Se encuentra aumento de estrés oxidativo en el cerebro por adriamicina, aumento de los niveles de factor de necrosis tumoral-alfa<sup>(8)</sup> que provoca daño celular, roturas de las cadenas de ADN y altera sus propios mecanismos reparadores favoreciendo la apoptosis celular.

Esto sugiere una posible interrupción en la integridad o en los mecanismos de transporte de la Barrera Hematoencefálica. Esta alteración es clave en muchos trastornos neurocognitivos.

La neurotoxicidad podría dañar el córtex, el tálamo, el giro dentado del hipocampo y el núcleo caudado dependiendo de la dosis. De acuerdo a los datos de la investigación desde el modelo animal y las técnicas de neuroimágenes, se pueden mencionar como los principales mecanismos fisiopatológicos: procesos inflamatorios, efectos neurotóxicos directos y daño en las células progenitoras. Además, cambios en la sustancia blanca, reducción de la conectividad<sup>(9)</sup> e interferencia con la actividad prefrontal<sup>(7)</sup>.

Andryszak y cols.<sup>(10)</sup> mencionan el efecto neurotóxico directo e indirecto de los citostáticos, que pueden provocar daño a las neuronas o células gliales, cambios en los niveles de neurotransmisores, desregulación del sistema inmunológico y / o liberación de citoquinas. Refieren que los principales mecanismos identificables son el estrés oxidativo y respuesta inflamatoria asociada a la alteración de la barrera hematoencefálica, neurotransmisión alterada y cambios hormonales. A nivel del ADN, acortamiento de los telómeros, polimorfismo en los mecanismos genéticos de reparación neural. Existen varios mecanismos intervinientes en el desarrollo de las alteraciones cognitivas quimioinducidas:

**-Predisposición Genética, ADN y Neurogénesis:** Se han descrito diversos genes relacionados con el cáncer de mama, pero los más importantes son BRCA1 y BRCA2. El BRCA1 también fue relacionado con compromiso cognitivo. Investigadores encontraron, en los cerebros de personas con diagnóstico de enfermedad de Alzheimer, niveles reducidos de la proteína BRCA1 y también en los cerebros de los ratones criados para desarrollar una forma de la enfermedad de Alzheimer<sup>(11)</sup>.

En relación a la genética del individuo, algunas personas podrían tener una mayor permeabilidad de la barrera hematoencefálica o una falla de los mecanismos detoxificadores. Estos factores genéticos se relacionan con la capacidad de reparación neuronal, la farmacodinámica y la actividad de los neurotransmisores. Se especula que esta alteración de los mecanismos reparadores del ADN puede predisponer tanto a padecer un cáncer como a presentar cuadros neurodegenerativos<sup>(6)</sup>. Por otra parte, la quimioterapia disminuye la capacidad antioxidante de las células y esto favorece el daño del ADN.

En relación a los polimorfismos de los genes implicados en los procesos reparadores existen algunos estudios que sugieren que la expresión polimórfica tanto la apolipoproteína E (APOE) como la Catecol-O-metiltransferasa (COMT) están implicadas en un mayor riesgo de deterioro cognitivo en pacientes con cáncer. También Harrison y cols.<sup>(12)</sup> refieren que los pacientes portadores de APOE4 tenían una velocidad de procesamiento significativamente más lenta.

-Se destaca la importancia del daño en células madre como factor etiológico del daño cerebral, entorpeciendo el mantenimiento de la sustancia blanca y la neurogénesis del hipocampo adulto. La interrupción de la neurogénesis ha sido postulada para contribuir a las enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer y la enfermedad de Parkinson<sup>(13)</sup>. La ciclofosfamida, la doxorubicina y el 5-fluorouracilo detienen la producción de nuevas células en el hipocampo, y la supresión de la neurogénesis está directamente relacionada con la pérdida concomitante de las funciones cognitivas dependientes del hipocampo<sup>(14)</sup>.

**-Citoquinas:** Theoharides y cols.<sup>(7)</sup> destacan la neuroinflamación con desregulación de citoquinas. Los niveles de citoquinas inflamatorias pueden elevarse por los tratamientos de quimioterapia<sup>(15)</sup>. Las citoquinas proinflamatorias como la Interleuquina 1 (IL1), interleuquina 6 (IL 6) y el TNF alteran la permeabilidad de la barrera hematoencefálica. Esto aumentaría el acceso de los agentes quimioterápicos en el SNC facilitando la neuroinflamación y la neurotoxicidad central<sup>(8)</sup>. Concentraciones elevadas de IL-6 y IL-1B se relacionaron con pobre rendimiento en velocidad de respuesta y percepción subjetiva de deterioro cognitivo<sup>(16)</sup>.

**-Estrés y glucocorticoides:** Un elevado nivel de glucocorticoides genera lesiones estructurales y funcionales en algunas áreas del cerebro. En el hipocampo se produce un daño profundo por la cantidad de receptores de glucocorticoides que tiene. Estudios experimentales con animales también confirman este fenómeno evidenciando una mayor susceptibilidad al estrés neurotóxico favoreciendo la muerte neuronal y deteniendo el crecimiento celular en el hipocampo<sup>(17)</sup>.

**-Alteraciones Hormonales:** El descenso de los niveles hormonales produce alteraciones en el funcionamiento cognitivo<sup>(18)</sup>, ya que estas tienen

efectos antioxidantes y neuroprotectores, promueven el transporte de glucosa al cerebro, aumentan el flujo sanguíneo cerebral y favorecen la supervivencia de las células del cerebro. Además, modulan la plasticidad estructural del hipocampo y también influyen en algunos neurotransmisores de importancia para los procesos cognitivos<sup>(4)</sup>.

**-Factor Neurotrófico derivado del Cerebro (BDNF):** es importante como protector frente al deterioro cognitivo asociada a la quimioterapia y sobre todo en los estadios tempranos del cáncer de mama. El estudio refiere que una reducción en las concentraciones de BDNF puede conducir a un déficit cognitivo luego de recibir quimioterapia.

**-Daño Vascular y Anemia:** En relación a lo vascular se lesionan los vasos sanguíneos del cerebro por lo cual se reduce el flujo sanguíneo. También se describió que la administración de metotrexato puede disminuir la densidad vascular del Hipocampo<sup>(6)</sup>. En relación a la Anemia la alteración cognitiva suele ocurrir por la disminución en la oxigenación cerebral y la astenia.

**-Sustancia Blanca:** La quimioterapia podrían vulnerar la proliferación y diferenciación de las células gliales, especialmente los oligodendrocitos que son los responsables de la formación de mielina<sup>(19)</sup>. También El-Waly y cols.<sup>(20)</sup> proponen que la oligodendrogénesis presenta alta susceptibilidad al estrés oxidativo, como consecuencia de ello, la desmielinización puede ser secundaria a diversas lesiones cerebrales o patologías.

La conectividad de la sustancia blanca es lo que permite la formación de redes a gran escala que caracterizan el cerebro humano y el pensamiento. Es por esto que el daño axonal o desmielinización y la consecuente modificación en las conexiones de sustancia blanca pueden ocasionar grandes cambios en la capacidad cognitiva<sup>(19)</sup>. Los cambios en la sustancia blanca que evidencian desconexiones de las vías axonales cortico subcorticales se expresan en alteraciones en la velocidad de procesamiento de información, en la función visomotora y en la función ejecutiva.

Li y cols.<sup>(21)</sup> y Bai y cols.<sup>(22)</sup> advierten que la quimioterapia adyuvante afecta la integridad de la sustancia blanca. Se estima que hasta un 70% de los pacientes que realizaron tratamiento oncológico podrían desarrollar alteraciones en sustancia blanca o en alguna otra área del cerebro<sup>(19)</sup>.

Blommaert y cols.<sup>(23)</sup> encuentran relación entre la edad y los cambios en el volumen de la sustancia blanca con el deterioro cognitivo. Refieren que podría estar relacionado con procesos neuroinflamatorios.

En la actualidad se propone una relación entre el deterioro cognitivo quimioinducido y el síndrome Long - Covid, ya que el último desarrolla síntomas similares a los descriptos para el chemobrain<sup>(7)</sup>.

#### **Cambios Estructurales y Funcionales en el SNC**

En **tabla 1** se resumen los cambios estructurales y funcionales en el SNC.

Tabla 1 Cambios Estructurales y Funcionales en el SNC

Referencia	Cambio estructural y funcional en el SNC
Andryszak y cols..(10); Tong y cols..(24)	Reducción de la integridad de la sustancia blanca. Alteraciones en la microestructura de la sustancia blanca y deterioro en las redes cerebrales. Cambios en la mielina
Miao y cols..(25)	Conectividad significativamente menor en los subsistemas cortex pre-frontal-dorso-medial y lóbulo temporal-medial
McDonald y cols..(26); Andryszak y cols..(10)	Cambios en la densidad de la materia gris en áreas frontales, del giro hipocampal, del volumen del precúneo izquierdo del lóbulo parietal y giro hipocampal del lóbulo temporal. Menor conectividad en precúneo izquierdo del lóbulo parietal. Reducción de la densidad de la materia gris en la circunvolución frontal inferior izquierda, la circunvolución frontal media derecha, el área fusiforme derecha y el cerebelo bilateral
Apple y cols..(27)	Significativa deformación del hipocampo
Henneghan y cols..(28)	Disminución significativa en la densidad cortical y una tendencia hacia un aumento significativo en la edad cerebral prevista.
Silverman y cols..(29)	Reducción del metabolismo de glucosa en los ganglios basales, en la corteza frontal y el cerebelo. Reducción de la perfusión cerebral
Sousa y cols..(30)	Alteraciones en los patrones de activación del cerebro. Anomalías cerebrales funcionales de perfusión y estructurales frontales
<b>Abrev: SNC (Sistema Nervioso Central)</b>	

### Hipótesis Neuropsicológica

Si bien aún no está completamente establecido el mecanismo por el cual la quimioterapia genera alteraciones cognitivas, las investigaciones ponen el foco en los procesos de neurogénesis del hipocampo y de las células de la glía que participan en la integridad de la sustancia blanca, además de los otros procesos que se mencionaron previamente. La afectación neuropsicológica sería el resultado de la alteración de la inhibición de la neurogénesis del hipocampo y la destrucción de los precursores de oligodendrocitos, que en consecuencia generarían cambios en la sustancia blanca<sup>(9,19)</sup>.

Gómez-Cruz<sup>(19)</sup> en su revisión de estudios refiere la existencia de dos tendencias en las investigaciones. Por un lado, las que ponen el foco en el hipocampo y la inhibición de la neurogénesis hipocampal generando alteraciones de aprendizaje y memoria<sup>(13)</sup> y por el otro, las que enfatizan en los cambios o daños en la integridad de la sustancia blanca suponiendo que hay un daño en las conexiones fronto-subcorticales de sustancia blanca relacionadas a fallas con la recuperación de la información y las funciones ejecutivas<sup>(31)</sup>.

De acuerdo a estas dos tendencias las fallas neuropsicológicas secundarias a los tratamientos oncológicos se caracterizarían, por un lado, por alteraciones atencionales, enlentecimiento psicomotor, déficit de memoria y fallas visuoespaciales<sup>(32)</sup>, y por el otro, por enlentecimiento en el procesamiento de la información, déficit en fluencia verbal y funciones ejecutivas<sup>(32)</sup>.

McDougall y cols.<sup>(35)</sup> sugieren que los agentes citostáticos como la doxorubicina, cisplatino,

Finalmente, además de todos los mecanismos neurobiológicos mencionados con anterioridad, cabe destacar la importancia de considerar otros factores como las variables sociodemográficas (i.e., edad, género, años de escolaridad, etc.), clínicas (i.e., estadio de la enfermedad, tratamientos recibidos, etc.) y psicológica (i.e., estados emocionales, trastornos mentales, psicofármacos, calidad de vida, etc.), al momento de delimitar la relación entre la quimioterapia y el déficit cognitivo. En esta línea hay que considerar las variables psicológicas como la ansiedad y depresión, ya que las mismas podrían modular el rendimiento de los pacientes. También Dwek y cols.<sup>(33)</sup> refieren que si todas estas variables no son consideradas distorsionarían los resultados obtenidos en las investigaciones.

### EVALUACION NEUROPSICOLOGICA Y PERFIL COGNITIVO

#### Evaluación Neuropsicológica

En la evaluación neuropsicológica se presenta una dificultad de consenso en relación a los criterios de deterioro cognitivo, las variables cognitivas y variables moduladoras a estimar y consecuentemente los instrumentos utilizados para tal fin. Como consecuencia de ello se dificultaría la comparación de estudios y el estudio sistemático del "chemobrain". Rubio y cols.<sup>(2)</sup> también destacan que cada trabajo revisado establece sus propios criterios para determinar la presencia o ausencia de deterioro cognitivo, inclusive algunos ni establecen criterio alguno. Esta característica se constituye en una de las principales limitaciones observadas. También hay que considerar los efectos de la práctica en

evaluaciones repetidas, ya que esta contribuye a la discrepancia de los resultados.

#### Dominios cognitivos

Rubio y cols.<sup>(2)</sup> plantean que los dominios cognitivos que con mayor frecuencia se ven afectados son: la capacidad de atención, la memoria verbal, la memoria de trabajo, la velocidad de procesamiento y la función motora. Cuando los pacientes además reciben hormonoterapia aumentaría del riesgo de que se afecte principalmente la memoria verbal y velocidad de procesamiento.

Argyriou y cols.<sup>(18)</sup> proponen que las funciones cognitivas que se ven mayormente afectadas son la memoria episódica, memoria remota, memoria verbal, memoria visual, memoria de trabajo, funciones ejecutivas, velocidad de procesamiento, habilidad visuoespacial, atención, concentración, tiempo de reacción y velocidad motora. Sugieren que la afectación de las mismas podría durar durante mucho tiempo después de la interrupción de la quimioterapia. Los dominios más afectados son las funciones ejecutivas, lenguaje, velocidad de procesamiento y memoria, pero principalmente la memoria verbal a corto plazo.

En cinco estudios se destacan las recomendaciones del International Cognition and Cancer Task Force que plantea que la evaluación neuropsicológica propone un deterioro frontal, que podría afectar la velocidad de procesamiento, atención, evocación de recuerdos y la función ejecutiva. También sugiere que otro grupo de estudios proponen un deterioro más difuso<sup>(14, 34)</sup>.

docetaxel y 5-fluorouracilo entre otros producen alteraciones en atención, funciones ejecutivas, memoria y habilidades visoespaciales. Yao y cols.<sup>(36)</sup> proponen incluir test que evalúen los distintos subcomponentes de las funciones ejecutivas y refieren que las deficiencias en los componentes de cambio y actualización son más comunes de encontrar mientras que el componente de la inhibición parecería estar relativamente conservada. Los dominios más representativos de esta afección son memoria verbal, función ejecutiva y habilidad psicomotora o velocidad de procesamiento. Sugieren Wefel y cols.<sup>(40)</sup> que los dominios más vulnerables a la quimioterapia son aprendizaje y memoria, velocidad de procesamiento y funciones ejecutivas. El perfil neuropsicológico de los pacientes con cáncer de mama es relativo, ya que otros tipos de

cáncer como el de pulmón microcítico o colorrectal presentan un patrón neuropsicológico ligeramente diferente. Los dominios cognitivos afectados más representativos del chemobrain son atención, memoria, funciones ejecutivas y velocidad de procesamiento. También Schrauwen y cols.<sup>(37)</sup> identifican que los pacientes de mayor edad, menos años de educación y rendimiento cognitivo inicial más bajo representan un grupo de riesgo de deterioro cognitivo después de la quimioterapia.

**Instrumentos de evaluación**

Si bien existen muchos test que se pueden utilizar para cada dominio cognitivo, los diferentes autores recomiendan al momento de la selección de pruebas que estas tengan propiedades psicométricas adecuadas, que hayan sido utilizadas

en estudios previos, que posean una adaptación y validez al idioma y región donde se las van a usar y por último que sean de fácil administración. Además de las pruebas neuropsicológicas específicas, se deben incluir instrumentos que por un lado evalúen las variables moduladoras del rendimiento cognitivo (i.e., escalas de ansiedad y depresión) y por el otro la percepción subjetiva del rendimiento cognitivo y también algún instrumento de calidad de vida. En cuatro trabajos también sugieren incorporar variables físicas de interés como por ejemplo astenia, anemia, estadio de la enfermedad, tipo de quimioterapia empleada, menopausia, la edad, sexo, nivel educativo y calidad de vida<sup>(2,38)</sup>. En la (Tabla 2) se detallan los test recomendados y si los mismos tienen adaptación al español.

**Tabla 2 Instrumentos de evaluación recomendados**

Recomendación de:	Test - Escala	Dominios Cognitivos - Función Burin y cols.(39) (Latinoamérica)	
ICCTF(40)	Test de Aprendizaje Verbal de Hopkins-Revisado (HVLt-R) (Hopkins Verbal Learning Test-Revised)	Memoria y Aprendizaje	
	Test del Trazo (TMT) (Trail Making Test)	Velocidad de procesamiento, Atención y Funciones Ejecutivas	
	Asociación de Palabras Orales Controladas del Examen de Afasia Multilingüe – S (MAE – S) (Controlled Oral Word Association (COWA) of the Multilingual Aphasia Examination)	Funciones Ejecutivas	
	Fluencia verbal (Fonológica y Semántica)		
	Trigramas consonánticos auditivos (ACT) (Auditory Consonant Trigrams Test)	Memoria de Trabajo	
	Prueba de adición serial auditiva con ritmo (PASAT) (Paced Auditory Serial Addition Test)	Atención dividida, Velocidad de Procesamiento y Memoria de Trabajo	
	Prueba Breve de Atención (Brief Test of Attention)	Atención dividida	
	Ordenamiento de Números - Letras (Escala de Inteligencia para Adultos Wechsler - WAIS IV) (Letter-Number Sequencing)	Memoria de trabajo y Atención ejecutiva	
	López-Santiago y cols.(41)	Cuestionario de Calidad de Vida de la EORTC QLQ-C30.	Calidad de vida
		EORTC Quality of Life Core Questionnaire: EORTC QLQ-C30 (EORTC, 1993)	
Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión (HADS) (Hospital Anxiety and Depression Scale - Zigmond y Snaith, 1983).		Ansiedad y Depresión	
Inventario de Fatiga Breve (IBF) (Brief Fatigue Inventory)		Astenia	

**Una propuesta de evaluación neuropsicológica para nuestro medio**

No se encontraron trabajos de investigación ni propuestas de protocolos de evaluación neuropsicológica diseñadas y/o adaptadas para Argentina y en población latina. Sería de gran importancia que trabajos locales futuros puedan plantearse como objetivo obtener una propuesta

de evolución local que cumpla con los criterios y requisitos óptimos. Se sugieren pruebas que puedan adaptarse a nuestra región y que consideren las recomendaciones del International Cognition and Cancer Task Force, el análisis de la bibliografía consultada y las propiedades psicométricas que más se puedan adecuar a nuestro contexto. En el caso de las pruebas que no

cumplan con este criterio por lo menos tendrán que ser las de mayor aceptación y uso entre los especialistas locales. Para esta propuesta se consideró incluir escalas clínicas (i.e., ansiedad y depresión), de calidad de vida, pruebas de screening y test neuropsicológicos específicos que se detallan en la **Tabla 3**.

**Tabla 3 Protocolo de evaluación neuropsicológica para pacientes con cáncer de mama**

Tipo de Instrumento	Instrumento	Área a evaluar	Datos Normativos
<b>Entrevista e Historia Clínica</b>	Entrevista Estructurada	Datos sociodemográficos	
		Datos médicos	
		Antecedentes de salud mental	
<b>Test de Screening</b>	Mini Examen del Estado Mental (MMSE)	-Orientación	Butman y cols.(42)
		-Memoria	
		-Atención	
		-Lenguaje	
		-Praxias	
	-Visoconstrucción		
INECO Frontal Screening (IFS)	- Funciones ejecutivas: Inhibición y alternancia (motora y verbal), Memoria de trabajo, Conceptualización y Abstracción	Torralva y cols.(43)	
Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión (HADS)	- Ansiedad	Gercovich y cols.(44)	
	- Depresión		
<b>Test Neuropsicológicos específicos</b>	Test del Trazo A y B (TMT)	Velocidad de Procesamiento	Margulis y cols.(45)
		Atención Sostenida	
		Atención Alternante	
		Inhibición	
	Test de Aprendizaje Auditivo – Verbal de Rey (RAVLT)	Memoria episódica verbal: Recuerdo libre y Aprendizaje, Recuerdo inmediato, Recuerdo diferido, Reconocimiento.	Strauss y cols.(46)
	Fluencia Verbal (Semántica y Fonológica)	Memoria Semántica	Butman y cols.(47)
Funciones ejecutivas			
Subtest de ordenamiento de números - letras (Escala de Inteligencia para Adultos Wechsler - WAIS IV)	Funciones ejecutivas: Memoria de trabajo	Wechsler <sup>(48)</sup>	
<b>Cuestionario de Calidad de vida</b>	Cuestionario de Calidad de Vida de la EORTC (QLQ-C30)	Status de salud global	Arraras y cols.(49)
		Función física	
		Función rol	
		Función emocional	
		Función cognitiva	
		Función social	
		Escalas sintomáticas	
Síntomas específicos			
<b>Abrev: EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer)</b>			



## DISCUSIÓN Y CONCLUSIÓN

A partir del análisis de la información bibliográfica realizado se puede concluir que la quimioterapia puede producir alteraciones cognitivas en los pacientes con cáncer de mama. El porcentaje de deterioro cognitivo fluctúa dependiendo del tipo de diseño de estudio que se realice. También se debe de considerar el deterioro cognitivo previo a la quimioterapia, que podría estar generado por el tumor mismo y/o por otros factores.

Se trata de un compromiso cognitivo orgánico, leve, sutil y transitorio que tiende a disminuir con el paso del tiempo, aunque en algunos casos puede ser más grave, duradero y persistente.

Es una alteración de etiología múltiple y puede asociarse a factores biológicas y a cambios funcionales y/o estructurales del SNC manifestándose principalmente en problemas de memoria, función ejecutiva, atención y velocidad de procesamiento.

La alteración de estos dominios cognitivos conformaría un relativo perfil neuropsicológico de las pacientes con cáncer de mama que recibieron quimioterapia. Estas alteraciones pueden ser evaluadas a través de los test sugeridos por las investigaciones y/o por los propuestos en este trabajo.

Sugerimos considerar la discrepancia entre el rendimiento cognitivo objetivo y la percepción subjetiva del rendimiento cognitivo. Los estudios de neuroimágenes permiten una posible explicación a esta discrepancia sugiriendo que el paciente puede realizar correctamente el test, pero con un patrón de activación de áreas cerebrales que sugieren una compensación para poder realizarlo. Por ello es importante no desestimar la queja cognitiva e integrarla a la evaluación neuropsicológica.

Proponemos un protocolo breve de evaluación neuropsicológica, para Argentina y población latina, que considera las recomendaciones del International Cognition and Cancer Task Force y los datos de la bibliografía consultada. Los instrumentos de evaluación cumplen con los criterios y requisitos óptimos en cuanto a propiedades psicométricas, fueron utilizados en estudios previos, poseen adaptación y validez al idioma y cuentan con normas locales y/o cuentan con mayor aceptación y uso entre los especialistas de la región.

Los test son de fácil y rápida administración y el protocolo permite dos instancias de screening, la primera es partir del registro de la queja cognitiva del paciente con el Cuestionario de calidad de vida (QLQ-C30) y la segunda con test de screening, uno global (MMSE) y otro específico de función frontal (IFS). Los test neuropsicológicos específicos (TMT, RAVLT, Fluencia Verbal, Subtest de ordenamiento de números - letras) permiten la valoración de los dominios cognitivos que mayormente se afectan en esta población. También se incluyeron

instrumentos (HADS) que permite obtener información sobre las variables moduladoras del rendimiento cognitivo. De los instrumentos seleccionados, tres, no tienen normas argentinas, pero son de uso frecuente y con aceptación local. Tanto los test propuestos como la extensión breve del protocolo se adaptan al perfil relativo de alteraciones cognitivas en las pacientes con cáncer de mama que recibieron quimioterapia.

Consideramos importante que, así como en los lugares donde existe mayor investigación y desarrollo sobre el chemobrain se fue incorporado este efecto secundario en los consentimientos informados, esta misma práctica sea implementada en Argentina. Ya que además de informar a las pacientes sobre este efecto secundario, también permitiría tanto a los profesionales como a las pacientes y familiares solicitar una evaluación y una rehabilitación neuropsicológica que permita palear el impacto de dicha alteración en su funcionamiento cognitivo.

Además, se necesitan investigaciones locales que permitan una mayor comprensión del chemobrain y el desarrollo de mejores protocolos de evaluación neuropsicológica específicos para esta población. Recomendamos el desarrollo de estudios de tipo longitudinal y mayor utilización de las técnicas de neuroimágenes. Los estudios desde el modelo animal también podrían ser una importante fuente de conocimiento.

## BIBLIOGRAFÍA

- López-Santiago S, Cruzado JA, Feliú J. Chemobrain: revisión de estudios que evalúan el deterioro cognitivo de supervivientes de cáncer tratados con quimioterapia. *Psicooncología*. 2011;8(2-3):265-280.
- Rubio B, Sirgo A, Forcadell E, Mele M, Guma J. Deterioro cognitivo inducido por los tratamientos oncológicos sistémicos en el cáncer de mama no metastásico: revisión de estudios. *Psicooncología*. 2009;6(1):83-120.
- Vardy J. Neurocognitive effects of chemotherapy in adults. *Aust Prescr*. 2008;31(1):22-24. doi: 10.18773/austprescr.2008.012.
- Feliú J, López-Santiago S, Martínez-Marín V, Custodio AB, Antonio Cruzado J. Bases biológicas del deterioro de la función cognitiva inducido por los tratamientos antineoplásicos. *Psicooncología*. 2011;8:201-213.
- Dijkshoorn ABC, van Stralen HE, Sloots M, Schagen SB, Visser-Meily JMA, Schepers VPM. Prevalence of cognitive impairment and change in patients with breast cancer: A systematic review of longitudinal studies. *Psychooncology*. 2021 May;30(5):635-648. doi: 10.1002/pon.5623.
- Ongnok B, Chattapakorn N, Chattapakorn SC. Doxorubicin and cisplatin induced cognitive impairment: The possible mechanisms and interventions. *Exp Neurol*. 2020 Feb;324:113118. doi: 10.1016/j.expneurol.2019.113118.
- Theoharides TC, Cholevas C, Polyzoidis K, Politis A. Long-COVID syndrome-associated brain fog and chemofog: Luteolin to the rescue. *Biofactors*. 2021;47(2):232-241. doi: 10.1002/biof.1726.
- Tangpong J, Cole MP, Sultana R, Estus S, Vore M, St Clair W, Ratanachaiyavong S, St Clair DK, Butterfield

- DA. Adriamycin-mediated nitration of manganese superoxide dismutase in the central nervous system: insight into the mechanism of chemobrain. *J Neurochem*. 2007 Jan;100(1):191-201. doi: 10.1111/j.1471-4159.2006.04179.x.
- Wefel JS, Kesler SR, Noll KR, Schagen SB. Clinical characteristics, pathophysiology, and management of noncentral nervous system cancer-related cognitive impairment in adults. *CA Cancer J Clin*. 2015 Mar;65(2):123-38. doi: 10.3322/caac.21258.
- Andryszak P, Wilkość M, Izdebski P, Żurawski B. A systemic literature review of neuroimaging studies in women with breast cancer treated with adjuvant chemotherapy. *Contemp Oncol (Pozn)*. 2017;21(1):6-15. doi: 10.5114/wo.2017.66652.
- Suberbielle E, Djukic B, Evans M, Kim DH, Taneja P, Wang X, Finucane M, Knox J, Ho K, Devidze N, Masliah E, Mucke L. DNA repair factor BRCA1 depletion occurs in Alzheimer brains and impairs cognitive function in mice. *Nat Commun*. 2015 Nov 30;6:8897. doi: 10.1038/ncomms9897.
- Harrison RA, Rao V, Kesler SR. The association of genetic polymorphisms with neuroconnectivity in breast cancer patients. *Sci Rep*. 2021 Mar 17;11(1):6169. doi: 10.1038/s41598-021-85768-4.
- Horgusluoglu E, Nudelman K, Nho K, Saykin AJ. Adult neurogenesis and neurodegenerative diseases: A systems biology perspective. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2017 Jan;174(1):93-112. doi: 10.1002/ajmg.b.32429.
- Tsavaris N, Kosmas C, Vadiaka M, Kanelopoulos P, Boulamatsis D. Immune changes in patients with advanced breast cancer undergoing chemotherapy with taxanes. *Br J Cancer*. 2002 Jul 1;87(1):21-7. doi: 10.1038/sj.bjc.6600347.
- Ganz PA, Bower JE, Kwan L, Castellon SA, Silverman DH, Geist C, Breen EC, Irwin MR, Cole SW. Does tumor necrosis factor-alpha (TNF-α) play a role in post-chemotherapy cerebral dysfunction? *Brain Behav Immun*. 2013 Mar;30 Suppl(Suppl):S99-108. doi: 10.1016/j.bbi.2012.07.015.
- Cheung YT, Ng T, Shwe M, Ho HK, Foo KM, Cham MT, Lee JA, Fan G, Tan YP, Yong WS, Madhukumar P, Loo SK, Ang SF, Wong M, Chay WY, Ooi WS, Dent RA, Yap YS, Ng R, Chan A. Association of proinflammatory cytokines and chemotherapy-associated cognitive impairment in breast cancer patients: a multicenter, prospective, cohort study. *Ann Oncol*. 2015 Jul;26(7):1446-51. doi: 10.1093/annonc/mdv206.
- McEwen BS. Stress and hippocampal plasticity. *Annu Rev Neurosci*. 1999;22:105-22. doi: 10.1146/annurev.neuro.22.1.105.
- 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 Jan;41(1):126-39. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2010.04.021.
- Gómez-Cruz M. Déficiés neuropsicológicos asociados a alteraciones cerebrales secundarias a tratamientos oncológicos. *Psicooncología*. 2011;8(2-3):215-229.
- El Waly B, Macchi M, Cayre M, Durbec P. Oligodendrogenesis in the normal and pathological central nervous system. *Front Neurosci*. 2014 Jun 12;8:145. doi: 10.3389/fnins.2014.00145.
- Li TY, Chen VC, Yeh DC, Huang SL, Chen CN, Chai JW, Chen CC, Weng JC. Investigation of chemotherapy-induced brain structural alterations in breast cancer patients with generalized q-sampling MRI and graph theoretical analysis. *BMC Cancer*. 2018 Dec 4;18(1):1211. doi: 10.1186/s12885-018-5113-z.
- Bai X, Zheng J, Zhang B, Luo Y. Cognitive Dysfunction and Neurophysiologic Mechanism of Breast Cancer Patients Undergoing Chemotherapy Based on

- Resting State Functional Magnetic Resonance Imaging. *World Neurosurg.* 2021 May;149:406-412. doi: 10.1016/j.wneu.2020.10.066.
23. Blommaert J, Schroyen G, Vandenbulcke M, Radwan A, Smeets A, Peeters R, Sleurs C, Neven P, Wildiers H, Amant F, Sunaert S, Deprez S. Age-dependent brain volume and neuropsychological changes after chemotherapy in breast cancer patients. *Hum Brain Mapp.* 2019 Dec 1;40(17):4994-5010. doi: 10.1002/hbm.24753.
  24. Tong T, Lu H, Zong J, Lv Q, Chu X. Chemotherapy-related cognitive impairment in patients with breast cancer based on MRS and DTI analysis. *Breast Cancer.* 2020 Sep;27(5):893-902. doi: 10.1007/s12282-020-01094-z.
  25. Miao H, Chen X, Yan Y, He X, Hu S, Kong J, Wu M, Wei Y, Zhou Y, Wang L, Wang K, Qiu B. Functional connectivity change of brain default mode network in breast cancer patients after chemotherapy. *Neuroradiology.* 2016 Sep;58(9):921-8. doi: 10.1007/s00234-016-1708-8.
  26. McDonald BC, Conroy SK, Smith DJ, West JD, Saykin AJ. Frontal gray matter reduction after breast cancer chemotherapy and association with executive symptoms: a replication and extension study. *Brain Behav Immun.* 2013;30 Suppl(0):S117-S125. doi: 10.1016/j.bbi.2012.05.007.
  27. Apple AC, Ryals AJ, Alpert KI, Wagner LI, Shih PA, Dokucu M, Cella D, Penedo FJ, Voss JL, Wang L. Subtle hippocampal deformities in breast cancer survivors with reduced episodic memory and self-reported cognitive concerns. *Neuroimage Clin.* 2017 Mar 16;14:685-691. doi: 10.1016/j.nicl.2017.03.004.
  28. Henneghan A, Rao V, Harrison RA, Karuturi M, Blayney DW, Palesh O, Kesler SR. Cortical Brain Age from Pre-treatment to Post-chemotherapy in Patients with Breast Cancer. *Neurotox Res.* 2020 Apr;37(4):788-799. doi: 10.1007/s12640-019-00158-z.
  29. Silverman DH, Dy CJ, Castellon SA, Lai J, Pio BS, Abraham L, Waddell K, Petersen L, Phelps ME, Ganz PA. Altered frontocortical, cerebellar, and basal ganglia activity in adjuvant-treated breast cancer survivors 5-10 years after chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat.* 2007 Jul;103(3):303-11. doi: 10.1007/s10549-006-9380-z.
  30. Sousa H, Almeida S, Bessa J, Pereira MG. The Developmental Trajectory of Cancer-Related Cognitive Impairment in Breast Cancer Patients: A Systematic Review of Longitudinal Neuroimaging Studies. *Neuropsychol Rev.* 2020 Sep;30(3):287-309. doi: 10.1007/s11065-020-09441-9.
  31. Gururangan S. Late effects of chemotherapy. *Cancer Treat Res.* 2009;150:43-65. doi: 10.1007/b109924\_4.
  32. Bernabeu Verdú, J., Cañete Nieto, A., Founier del Castillo, C., López-Luengo, B., Barahona Clemente, T., Grau Rubio, C., Castel Sánchez, V. Evaluación y rehabilitación neuropsicológica en oncología pediátrica. *Psicooncología.* 2003;1:117-134.
  33. Dwek MR, Rixon L, Simon A, Hurt C, Newman S. Examining the effects of adjuvant chemotherapy on cognition and the impact of any cognitive impairment on quality of life in colorectal cancer patients: study protocol. *BMC Psychol.* 2015 Nov 26;3:43. doi: 10.1186/s40359-015-0100-5.
  34. Cerulla Torrente N, Navarro Pastor JB, de la Osa Chaparro N. Systematic review of cognitive sequelae of non-central nervous system cancer and cancer therapy. *J Cancer Surviv.* 2020 Aug;14(4):464-482. doi: 10.1007/s11764-020-00870-2.
  35. McDougall GJ Jr, Oliver JS, Scogin F. Memory and cancer: a review of the literature. *Arch Psychiatr Nurs.* 2014 Jun;28(3):180-6. doi: 10.1016/j.apnu.2013.12.005.
  36. Yao C, Bernstein LJ, Rich JB. Executive functioning impairment in women treated with chemotherapy for breast cancer: a systematic review. *Breast Cancer Res Treat.* 2017 Nov;166(1):15-28. doi: 10.1007/s10549-017-4376-4.
  37. Schrauwen W, Van de Cavey J, Vingerhoets G, Vanheule S, Van den Broecke R, Denys H. Heterogeneous Response of Chemotherapy-Related Cognitive Decline in Patients with Breast Cancer: A Prospective Study. *J Int Neuropsychol Soc.* 2020 Sep;26(8):806-814. doi: 10.1017/S1355617720000296.
  38. Vardy J. Cognitive function in survivors of cancer. *American Society of Clinical Oncology Educational.* 2009;1:570-574.
  39. Baumann, D., Burin. D. "Evaluación de la inteligencia." En: Burin D, Drake M, Harris P. Evaluación neuropsicológica en adultos. Buenos Aires: Paidós (2007): 97-128.
  40. 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 Jul;12(7):703-8. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70294-1.
  41. López-Santiago S, Cruzado J A, Feliú J. Daños Neuropsicológicos Asociados a los Tratamientos Quimioterapéuticos: Una Propuesta de Evaluación. *Clínica y Salud.* 2012;23(1):3-24.
  42. Butman J, Arizaga R, Harris P, Drake M, Baumann D, Pascale A, et al. El Mini- Mental State Examination en español. Normas para Buenos Aires. *Revista de Neurología Argentina.* 2001;26:11-15. Drake, M, Burin-D., Harris P. Evaluación neuropsicológica en adultos. Buenos Aires: Paidós, 2007.
  43. Torralva T, Roca M, Gleichgerricht E, López P, Manes F. INECO Frontal Screening (IFS): a brief, sensitive, and specific tool to assess executive functions in dementia. *J Int Neuropsychol Soc.* 2009 Sep;15(5):777-86. doi: 10.1017/S1355617709990415.
  44. Gercovich D, Torrente F, Lopez P, Bortolato D, Margiolakis P, Morgenfeld M, et al. Evaluación de propiedades psicométricas de la escala de ansiedad y depresión hospitalaria en pacientes oncológicos de Buenos Aires. *Acta Psiquiatr Psicol Am Lat.* 2009;55(2):84-91.
  45. Margulis LE, Squillace MR, Ferreres AR. Baremo del Trail Making Test para Capital Federal y Gran Buenos Aires. *Revista Argentina de Ciencias del Comportamiento.* 2018;10(2):58-67.
  46. Strauss E, Sherman E, Spreen O. A compendium of neuropsychological tests: administration, norms, and commentary. Third Edition. Oxford University Press;2006.
  47. Butman J, Allegri R, Harris P, Drake M. Fluencia verbal en español: datos normativos en argentina. *Medicina.* 2000;60:561-564.
  48. Wechsler D, de la Guía E, Vallar F. WAIS-IV: escala de inteligencia de Wechsler para adultos-IV. Madrid: Pearson; 2012.
  49. Arrarás JJ, Illarramendi JJ, Valerdi JJ. El cuestionario de Calidad de Vida de la EORTC, QLQ-C30. Estudio estadístico de validación con una muestra española. *Revista de Psicología de la Salud.* 1995;7:13-30.

**Limitaciones de responsabilidad:**

La responsabilidad del trabajo es exclusivamente de quienes colaboraron en la elaboración del mismo.

**Agradecimientos:**

A la Dra. Viviana Sala y a la Dra. Teresa Esparza Baigorri.

**Conflicto de interés:**

Ninguno.

**Fuentes de apoyo:**

La presente investigación no contó con fuentes de financiación

**Originalidad:**

Este artículo es original y no ha sido enviado para su publicación a otro medio de difusión científica en forma completa ni parcialmente.

**Cesión de derechos:**

Quienes participaron en la elaboración de este artículo, ceden los derechos de autor a la Universidad Nacional de Córdoba para publicar en la Revista de la Facultad de Ciencias Médicas y realizar las traducciones necesarias al idioma inglés.

**Contribución de los autores:**

Quienes participaron en la elaboración de este artículo, han trabajado en la concepción del diseño, recolección de la información y elaboración del manuscrito, haciéndose públicamente responsables de su contenido y aprobando su versión final.