



Pontificia Universidad
Católica del Ecuador | Sede
Ambato

ESCUELA DE SALUD Y BIENESTAR

Tema:

**EFFECTOS DE LA QUIMIOTERAPIA SOBRE LA FUNCIÓN COGNITIVA.
REVISIÓN SISTEMÁTICA**

Proyecto de investigación previo a la obtención del título de Médico General

Línea de investigación:

VIDA DIGNA Y SALUD INTEGRAL

Autor:

Héctor Gustavo Layedra De La Cruz

Director:

Esp. Luis Gabriel Sánchez Reyes

Ambato – Ecuador

Marzo 2026

DECLARACIÓN DE AUTENTICIDAD Y RESPONSABILIDAD

Yo: **HÉCTOR GUSTAVO LAYEDRA DE LA CRUZ**, con cédula de ciudadanía **0605510700**, autor del trabajo de titulación intitulado: "EFECTOS DE LA QUIMIOTERAPIA SOBRE LA FUNCIÓN COGNITIVA. REVISIÓN SISTEMÁTICA", previo a la obtención del título profesional de **MÉDICO GENERAL**, en la escuela de **SALUD Y BIENESTAR**.

1. Declaro tener pleno conocimiento de la obligación que tiene la Pontificia Universidad Católica del Ecuador, de conformidad con el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, de entregar a la SENESCYT en formato digital una copia del referido trabajo de graduación para que sea integrado al Sistema Nacional de Información de la Educación Superior del Ecuador para su difusión pública respetando los derechos de autor.
2. Autorizo a la Pontificia Universidad Católica del Ecuador a difundir a través del sitio web de la Biblioteca de la PUCE Ambato, el referido trabajo de graduación, respetando las políticas de propiedad intelectual de la Universidad.

Ambato, marzo 2026



Héctor Gustavo Layedra De La Cruz

CC. 0605510700

PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR
SEDE AMBATO
APROBACIÓN DEL TRIBUNAL DE GRADO

Tema:

**EFFECTOS DE LA QUIMIOTERAPIA SOBRE LA FUNCIÓN COGNITIVA.
REVISIÓN SISTEMÁTICA**

Línea de investigación:

VIDA DIGNA Y SALUD INTEGRAL

Autor:

Héctor Gustavo Layedra De La Cruz

Luis Gabriel Sánchez Reyes, Méd. Esp.


CC. 1804623419

CALIFICADOR

f. 

Cinthia Katherine Galarza Galarza, Méd. Mg.

CALIFICADOR

f. 

María Gabriela Mora Romero, Méd. Esp.

CALIFICADOR

f. 

Freddy Patricio Mayorga Valle, Dr. Esp.

DIRECTOR ESCUELA DE SALUD Y BIENESTAR

f. 

Diego Gonzalo Coca Chanalata, Dr. Mg.

PROSECRETARIO PUCE AMBATO

f. 

Ambato – Ecuador

Marzo 2026

 **PUCE** | AMBATO
PROSECRETARÍA

DEDICATORIA

*A Dios, a mis padres, a mis abuelitos, a mi hermana y a mi círculo más cercano
de amistades.*

Héctor Gustavo Layedra De La Cruz.

RESUMEN

La quimioterapia es un tratamiento farmacológico enfocado en destruir tejido mutado. A nivel global, los casos de cáncer (Ca) han ido en aumento lo que ha impulsado a desarrollar teorías sobre sus efectos secundarios como el Quimiocerebro. También denominado como “Deterioro Cognitivo por Quimioterapia” (CRCI) experimentan entre el 15% y el 75% de pacientes oncológicos.

Esta investigación se centra en el deterioro cognitivo inducido por quimioterapia. El objetivo general fue analizar sistemáticamente la evidencia científica sobre los efectos de la quimioterapia en la función cognitiva de pacientes oncológicos. Se realizó una revisión sistemática con síntesis descriptiva; se ejecutó una búsqueda en las bases de datos como PubMed, Scopus y ScienceDirect de artículos publicados en los últimos 5 años en tres idiomas y con diseños diversos. La selección siguió la declaración PRISMA 2020.

La evidencia menciona que el quimiocerebro tiene dos posibles orígenes: uno ligado al elevado nivel de inflamación a causa del mismo Ca; y otro por la disminución del linaje de oligodendrocitos post quimioterapia. Los resultados validan el CRCI como una alteración neurobiológica. Se identificó una discrepancia entre la alta prevalencia del deterioro subjetivo autoinformado y la menor prevalencia en pruebas objetivas. También, se identificaron: factores protectores, de riesgo y el mayor compromiso objetivo de funciones ejecutivas.

En conclusión, el "quimiocerebro" es un fenómeno real que impacta negativamente la calidad de vida por lo que se sugiere la necesidad de validar la queja subjetiva del paciente y la implementación de una batería de evaluación estandarizada.

Palabras clave: quimiocerebro, quimioniebla, cerebro de quimio.

ABSTRACT

Chemotherapy is a pharmacological treatment aimed at destroying mutated tissue. Globally, the incidence of cancer (Ca) has been increasing, which has led to the development of theoretical frameworks addressing its side effects, such as chemobrain. Also referred to as Chemotherapy-Related Cognitive Impairment (CRCI), this condition is reported in approximately 15% to 75% of oncology patients.

This study focuses on chemotherapy-induced cognitive impairment. The primary objective was to systematically analyze the available scientific evidence on the effects of chemotherapy on cognitive functioning in cancer patients. A systematic review with descriptive synthesis was conducted, including a search of databases such as PubMed, Scopus, and ScienceDirect for articles published within the last five years, in three languages, and employing diverse study designs. Study selection followed the PRISMA 2020 guidelines.

The evidence indicates that chemobrain may have two main origins: one associated with the high levels of inflammation caused by the cancer itself, and another related to the reduction of the oligodendrocyte lineage following chemotherapy. The findings support CRCI as a neurobiological alteration. A discrepancy was identified between the high prevalence of self-reported subjective cognitive impairment and the lower prevalence detected through objective neuropsychological assessments. Additionally, protective and risk factors were identified, as well as a greater objective impairment in executive functions.

In conclusion, chemobrain is a genuine phenomenon that negatively affects patients' quality of life. Therefore, there is a need to validate patients' subjective cognitive complaints and to implement a standardized cognitive assessment battery.

Keywords: *chemobrain, chemofog, chemotherapy-related cognitive impairment*

ÍNDICE GENERAL DE CONTENIDOS

DECLARACIÓN DE AUTENTICIDAD Y RESPONSABILIDAD	ii
APROBACIÓN DEL TRIBUNAL DE GRADO.....	iii
DEDICATORIA.....	iv
RESUMEN	v
ABSTRACT	vi
INTRODUCCIÓN	1
CAPÍTULO I. ESTADO DEL ARTE Y LA PRÁCTICA	3
1.1. Abreviaturas.....	3
1.2. Quimioterapia.....	4
1.3. Quimocerebro	5
1.4. Mecanismos subyacentes.....	7
CAPÍTULO II. DISEÑO METODOLÓGICO	15
2.1. Introducción	15
2.2. Enfoque de investigación.....	15
2.3. Diseño de la investigación	15
2.4. Estrategia metodológica.....	15
CAPÍTULO III. ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS DE LA INVESTIGACIÓN.....	22
3.1. Efectos de la quimioterapia.....	22
3.2. Prevalencia de deterioro y mejora en la función cognitiva pacientes con CRCI	26
3.3. Métodos e instrumentos utilizados.....	30
3.4. Factores relacionados con el deterioro cognitivo	37
CONCLUSIONES.....	40
RECOMENDACIONES	42
BIBLIOGRAFÍA	44
ANEXOS	53

ÍNDICE DE FIGURAS

Ilustración 1. Diagrama de flujo PRISMA.	18
Ilustración 2. Evaluación de sesgo AMSTAR 2.	20
Ilustración 3. Evaluación de sesgo ROBINS-I.	20

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Dominios cognitivos afectados.	7
Tabla 2. Hallazgos de la injuria cerebral.	22
Tabla 3. Prevalencia en la heterogeneidad subjetivo-objetivo reportado.	23
Tabla 4. Comparativa de FC en pacientes con y sin TC.	24
Tabla 5. Relación del tipo de tratamiento con sus efectos.	25
Tabla 6. Prevalencia del deterioro cognitivo en diferentes etapas del tratamiento	26
Tabla 7. Prevalencia del deterioro cognitivo con mejora y declinación en distintas etapas del tratamiento.	27
Tabla 8. Dominios afectados.	28
Tabla 9. Impacto del CRCI en la Calidad de Vida (QoL) y Funcionalidad.	30
Tabla 10. Herramientas de medición de las dimensiones cognitivas.	30
Tabla 11. Pruebas Neuropsicológicas Objetivas por Dominio.	31
Tabla 12. Medidas Subjetivas (Autoinformes).	35
Tabla 13. Pruebas de Cribado (Screening).	36
Tabla 14. Medidas de Calidad de Vida (QoL).	36
Tabla 15. Factores relacionados con el deterioro cognitivo.	37

INTRODUCCIÓN

El deterioro cognitivo, caracterizado por una disminución en la función cognitiva, se manifiesta en los pacientes con una variedad de síntomas según el tipo de tratamiento empleado como la quimioterapia, la dosis, los factores endógenos y genéticos del propio paciente. Si bien esta afección presenta síntomas subjetivos, se objetivaría mediante diversas métricas (escalas). Sin embargo, las puntuaciones obtenidas en estas escalas tienden a variar debido a los mecanismos compensatorios del cerebro en respuesta a la lesión (Oliva et al., 2024).

Quimioterapia, desarrollada como un mecanismo para hacer frente a la replicación celular y así, al crecimiento tumoral, su uso concomitante con otros tratamientos como la radioterapia, terapia endócrina y dirigida, trajo consigo no solamente resultados favorables, sino también, eventos adversos que serían o no reversibles, es el caso del quimiocerebro (Dijkshoorn et al., 2021).

Tanto su incidencia como prevalencia se ven sesgadas en gran medida por la falta de estandarización en los diseños de los estudios en donde las distintas métricas y la falta de un antecedente de medición cognitiva previa figuran entre las principales limitaciones, pero se establece que su incidencia varía del 15 al 75% (Fleming et al., n.d.; Országhová et al., 2021), y la estimación de su prevalencia es dependiente del tipo de estudio realizado, ya sea transversal o longitudinal, pero con predominio longitudinal (Dijkshoorn et al., 2021).

El objetivo principal de este trabajo es analizar sistemáticamente la evidencia científica disponible sobre los efectos de la quimioterapia en la función cognitiva de pacientes oncológicos, con el fin de identificar patrones de alteración cognitiva, factores asociados y posibles implicaciones para la práctica clínica y el diseño de intervenciones preventivas o rehabilitantes.

De este objetivo general, se desglosan los objetivos específicos en los que se busca identificar y describir mediante esta revisión, los tipos y magnitudes de alteraciones cognitivas reportadas en pacientes que reciben quimioterapia; identificar los

factores de riesgo asociados al desarrollo de este tipo de injuria en pacientes que reciben quimioterapia y finalmente, analizar los métodos e instrumentos de evaluación utilizados para medir la función cognitiva en los estudios incluidos, con el fin de valorar su validez, confiabilidad y comparabilidad.

CAPÍTULO I. ESTADO DEL ARTE Y LA PRÁCTICA

1.1. Abreviaturas

Cogog, Deterioro cognitivo percibido; **CogPCA**, Habilidades cognitivas percibidas; **CogQoL**, Calidad de vida afectada por deterioro cognitivo; **CogOth**, Deterioro cognitivo percibido por otros; **CRCI**, Deterioro cognitivo inducido por quimioterapia; **EORTCQ-C30**, Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento de la Calidad de Vida del Cáncer; **FACT-Cog**, *The Functional Assessment of Cancer Therapy-Cognitive Function*; **HVLT-R**, *Hopkins Verbal Learning Test-Revised*; **ICCTF**, *International Cognition and Cancer Task Force*; **NHI**, Instituto Nacional del Cáncer (NIH, por sus siglas en inglés); **QoL**, Calidad de vida; **ADN**, Ácido desoxirribonucleico; **ARN**, Ácido ribonucleico; **IL-6**, Interleucina 6; **IL-1**, Interleucina 1; **PCR**, Proteína C reactiva; **TNF- α** , Factor de necrosis tumoral alfa; **BHE**, Barrera hematoencefálica; **GFAP**, Proteína ácida fibrilar glial; **CYP**, Ciclofosfamida; **EPI**, Epirubicina; **DOX**, Doxorrubicina; **ATP**, trifosfato de adenosina; **GABA**, Ácido gamma-aminobutírico; **SNC**, Sistema nervioso central; **Ca**, Cáncer; **RM**, Resonancia magnética, **fMRI**, Resonancia magnética funcional; **FC**, Conectividad funcional intrínseca; **DMN**, Modo predeterminado; **PCC**, corteza cingulada posterior; **ACC**, corteza cingulada anterior derecha; **IPL**, lóbulo parietal inferior izquierdo; **mPFC**, corteza prefrontal medial izquierda; **PoCG**, giro postcentral izquierdo; **RAVLT**, *Rey Auditory-Verbal Learning Test*; **ES**, tamaño del efecto; **BVMT**, Breve Prueba de Memoria Visuoespacial Revisada; **CVLT**, Prueba de Aprendizaje Verbal de California; **CSC**, Lista de Verificación de Síntomas Cognitivos; **DS**, Alcance de dígitos; **MMSE**, Mini Examen de Estado Mental; **PASAT**, Tarea de Adición en Serie Auditiva de Ritmo; **PMT**, Prueba de Memoria Prospectiva; **TOL**, Torre de Londres; **TMT**, Prueba de Realización de Senderos; **VFT**, Prueba de Fluidez Verbal; **WMS**, Escala de Memoria Wechsler Revisada; **WCST**, Tarea de Clasificación de Tarjetas de Wisconsin.

1.2. Quimioterapia

Empleada para el tratamiento del cáncer (Ca), actúa al inhibir la división celular y la multiplicación tumoral. Históricamente, el término “quimioterapia” fue acuñado por el alemán Paul Ehrlich, quien en un principio investigó el empleo de fármacos para el tratamiento de enfermedades infecciosas como la sífilis. Pero no fue hasta la década de 1940 que fue exitosamente utilizada para el tratamiento del Ca. Este tratamiento posibilitó la transición de resultados terminales a escenarios mayoritariamente tratables e incluso, en ciertos casos, curables (Nakamura & Maeda, 2023).

Actualmente, existe una amplia gama de fármacos, pero sus principales efectos adversos datan de: su composición química; su forma de administración si son utilizados solos o en combinación con otros y su asociación con procedimientos, como la radiación (Barbosa-Azevedo et al., 2024; Nakamura & Maeda, 2023). Sin embargo, en un principio radioterapia y la cirugía constituían los pilares del tratamiento de Ca por lo que solo posterior a que las recurrencias y las micrometástasis cobraron relevancia, la quimioterapia adquirió una importancia similar. El objetivo del tratamiento es evitar la invasión, proliferación y, por ende, la metástasis, pero sus efectos si bien son beneficiosos al actuar sobre las células tumorales, resultan tóxicos al también hacerlo sobre las células sanas (Nakamura & Maeda, 2023).

A pesar de que esta inhibición ejercerse en diversos niveles, ya sea en el entorno celular o dentro de la propia célula, los principales agentes tradicionales empleados suelen dirigirse al nivel de la síntesis del ADN, proteínas, ARN o a la afectación del funcionamiento de la célula preformada. De esta manera, la inhibición se logra ya sea por un efecto directo del fármaco o por inducir a un estado proapoptótico. Esta toxicidad, aumenta durante la fase S de la replicación celular, esto porque a este nivel se produce la síntesis del ADN (Nakamura & Maeda, 2023).

Su uso en combinación con otras terapias se fundamenta en la reducción del desarrollo de clones resistentes, actúa en las células en reposo y en división de

manera conjunta. Se administraría en diversos contextos, como: en tratamientos neoadyuvantes, que se administran antes del tratamiento primario, y adyuvantes, que se añaden al tratamiento principal para suprimir el crecimiento de células que estarían ocultas. Su combinación cíclica se administraría en conjunto con la radioterapia, ya sea para reducir el tamaño tumoral previo a un procedimiento quirúrgico o con un objetivo curativo (Nakamura & Maeda, 2023).

1.3. Quimiocerebro

De acuerdo con los datos estadísticos sobre la incidencia de Cáncer de la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer, se prevé para el año 2040 un estimado de 29,5 millones de casos nuevos, de los cuales 16,4 millones de ellos tendrán como desenlace la muerte (Barbosa-Azevedo et al., 2024). De los datos publicados en el NIH, la supervivencia relativa a cinco años después del diagnóstico de Ca en cualquier sitio corporal es del 69,9% para el periodo 2015-2021 (*Cancer of Any Site — Cancer Stat Facts*, n.d.). Este incremento en la supervivencia de las personas continúa en aumento y se encuentra relacionado con los avances en la ciencia y las tecnologías en el tratamiento de Ca; sin embargo, esta mayor longevidad se ve mermada por las consecuencias de la quimioterapia sobre la QoL de los sobrevivientes.

Dentro de este nuevo panorama el enfoque del estudio resulta cambiante a corto y largo plazo, sus efectos han hecho de sí mismos un tema de investigación (Oliva et al., 2024). Estos efectos adversos no solo se limitan a la pérdida de peso, caída del cabello, náuseas, reacciones a la infusión, mucositis, diarrea, estreñimiento, neurotoxicidad y fatiga, sino que también repercuten sobre la función cognitiva del individuo (Fleming et al., n.d.; Nakamura & Maeda, 2023; Ren et al., 2019). Este fenómeno es conocido como deterioro cognitivo inducido por quimioterapia o CRCI, también denominado como “quimiocerebro” o “quimiofog” (Oliva et al., 2024; Ren et al., 2019).

Si bien los efectos de la quimioterapia ya se reconocían desde 1980, el término de “quimiocerebro” no fue hasta principios de la década de 2000 donde se lo comenzó

a emplear (Barbosa-Azevedo et al., 2024). Se refiere a un deterioro que estaría asociado con el Ca per se o a su tratamiento y se caracteriza por: la pérdida de la memoria, reducción en la capacidad de concentración, atención, velocidad del procesamiento mental, de las funciones ejecutivas y recuperación de palabras (Oliva et al., 2024; Ren et al., 2019).

Es en este contexto en donde los pacientes refieren una sintomatología denominada como preocupaciones cognitivas subjetivas, tales como: olvido, dificultad para expresarse correctamente y encontrar las palabras, y una falta de concentración (Oliva et al., 2024). Pero toda esta sintomatología subjetiva se diferencia de los déficits cognitivos objetivos, en el primero los datos recopilados se obtienen del autoinforme reportado por los mismos pacientes, mientras que en el déficit cognitivo a través de pruebas estandarizadas (Oliva et al., 2024).

A pesar de que este deterioro se presente al momento del diagnóstico, durante y/o después de la quimioterapia, o de alguna otra modalidad en el tratamiento -cirugía, radioterapia, hormonal, terapia dirigida e inmunoterapia-, solo un subgrupo lo presentará a largo plazo (Országhová et al., 2021; Ren et al., 2019).

Su incidencia se ve afectada por la no estandarización en los diseños de los estudios, donde las distintas medidas y la falta de una medición cognitiva previa se encuentran entre las principales limitaciones, pero varía entre el 15 al 75% (Fleming et al., n.d.; Országhová et al., 2021). Alcanzaría el 40% antes del tratamiento, 75% durante y el 60% de meses a años postratamiento (Bai & Yu, 2021). A su vez, la prevalencia durante y después del tratamiento también es imprecisa, varios de los pacientes presentarían una mejoría posterior a sus ciclos de quimioterapia, mientras que otros presentarían un deterioro a largo plazo, llegarían a perdurar hasta los 21 años (Dijkshoorn et al., 2021).

En un estudio publicado en el 2021 donde se analiza la prevalencia en el deterioro en pacientes con Ca de mama mediante una revisión sistemática en estudios longitudinales, se postula que los pacientes muestran un mayor deterioro si se lo

analiza de manera longitudinal versus transversal con el 19-78% frente al 17-75% respectivamente (Dijkshoorn et al., 2021).

Tabla 1. Dominios cognitivos afectados

Dominios	Descripción típica de la disfunción
Memoria	Memoria verbal: dificultad para recordar una conversación, nombres o aprender nuevas habilidades. Memoria visual: dificultad para recordar una imagen o una lista de palabras.
Atención/ concentración	Dificultad para mantener la atención prolongada y enfocada, sobre todo en tareas mantenidas. Pérdida de la noción de los pensamientos e incapacidad de comprender conceptos de un material escrito.
Funciones ejecutivas	Problemas en la multitarea, planificación, decisión y organización, y habilidades visuoespaciales.
Velocidad de procesamiento	Lentitud en el procesamiento de los datos, dificultad para encontrar las palabras apropiadas y retraso en tareas que requieran rapidez mental o inclusive, rutinarias.

Nota. Desglose de la clasificación por dominio de la afección. Fuente: modificado a partir de (Alberti et al., 2022), (Oliva et al., 2024) y (Bai & Yu, 2021).

Dado este amplio rango de incidencia y la variabilidad interindividual, resulta esencial comprender los mecanismos subyacentes implicados en la CRCI.

1.4. Mecanismos subyacentes

Se ha observado mediante estudios de neuroimagen que los pacientes con CRCI presentan una mayor conectividad y activación en las regiones cerebrales funcionales. Este fenómeno se interpreta como un mecanismo de compensación cognitiva frente a las alteraciones cerebrales inducidas por el tratamiento. Dichas lesiones cerebrales se traducen en una reducción generalizada tanto del volumen como de la densidad de la materia gris y de la microvasculatura presente en la materia blanca. Si bien anteriormente se atribuía este deterioro cognitivo como consecuencia directa del tratamiento del cáncer, nuevos hallazgos actualmente respaldan la noción de que la CRCI tiene como origen el cáncer en sí mismo y la cirugía (Bai & Yu, 2021).

Esta noción se fundamenta en los resultados de un estudio, en el cual el 33% de los pacientes ya presentaban un nivel de deterioro cognitivo previo a recibir quimioterapia. Fenómeno al que adjudicaron la explicación de su génesis por el alto nivel de inflamación provocado por las citoquinas liberadas a causa del tumor

maligno y la cirugía, lo que ocasionaba la destrucción de los tejidos, en especial de la BHE y daño oxidativo del ADN celular. Esta elevación en los niveles de citoquinas proinflamatorias se presenta como un alza en los valores séricos de IL-6, PCR, IL-1, TNF- α , entre otros.

De acuerdo con un estudio longitudinal, se encontró correlación entre las concentraciones de IL-6 e IL-1 con la gravedad del deterioro cognitivo. Asimismo, se observó que valores elevados de IL-1 se asociaban con afectación en la velocidad de procesamiento (Bai & Yu, 2021). Pero estos efectos a causa del incremento de los valores de las IL, no solo se traducían en efectos lesivos, sino también protectores, es de esta manera como se observó que la elevación de la IL-4 se asociaba a respuestas más rápidas con una notable disminución en las preocupaciones cognitivas (Bai & Yu, 2021). Otro de los hallazgos recientes, aunque con limitado respaldo para realizar suposiciones fuertes es el vínculo existente entre las células gliales y el deterioro causado por la quimioterapia.

Esta teoría se basa en un informe *post-mortem* del análisis realizado por Gibson y sus colegas, en el cual se realizó una comparación del tejido cerebral, específicamente del lóbulo frontal, de pacientes que habían recibido quimioterapia versus un grupo control. Las muestras provenían de niños de entre 6 meses y 3 años, y de un adulto joven de 26 años. Al comparar los resultados, se identificó en los pacientes que habían recibido quimioterapia una disminución del linaje de oligodendrocitos, la cual se relacionó con la disminución de la materia blanca subcortical. En la materia gris no se hallaron diferencias significativas con el grupo control (Barbosa-Azevedo et al., 2024).

En el contexto de esta teoría, una de las células principales que se ha visto involucrada son los astrocitos, células involucradas en la homeostasis del SNC mediante la regulación de la parte iónica en el fluido sináptico intersticial y el pH, a la vez que se encarga de la liberación de los gliotransmisores que actuarán a nivel de la transmisión sináptica, como: GABA, glutamato, ATP, adenosina y la D-serina (Barbosa-Azevedo et al., 2024).

De estas células, el mecanismo se relaciona específicamente con la GFAP. Esta proteína se utiliza como marcador para diferenciar los astrocitos de las demás células de la glía. A su vez, la GFAP predomina en los astrocitos maduros como una de las proteínas de filamento intermedio más importantes del citoesqueleto, componente que actúa en la función y el mantenimiento de la estructura neuronal. A su vez, en el SNC adulto, estas células regulan el flujo sanguíneo mediante la liberación de ácido araquidónico o prostaglandinas debido a que los extremos celulares rodean la red vascular, es una parte esencial de la BHE y fuente energética al absorber glucosa y guardarla a manera de glucógeno (Barbosa-Azevedo et al., 2024).

La variabilidad de su expresión se ha relacionado con efectos lesivos y protectores, A2 y A1 respectivamente, en donde el aumento en su expresión se asocia con la activación de los astrocitos, esta activación se ha visto posterior al empleo de fármacos como DOX, mitoxantrona, el tratamiento combinado con CYP y EPI, y paclitaxel. Sin embargo, este aumento de la expresión de GFAP en el caso del paclitaxel, resultó ser benéfico al inducir un estado neuroprotector, con la consiguiente reducción en la proliferación de los astrocitos y la neurotoxicidad. No obstante, se sugirió que los mecanismos de los astrocitos variarían en dependencia de los distintos regímenes de tratamientos debido a que en otros estudios el uso de metotrexato y DOX no se relacionaron con cambios en los niveles de GFAP (Barbosa-Azevedo et al., 2024).

Pruebas neurocognitivas

Dentro de las pruebas neurocognitivas utilizadas para identificar objetivamente este déficit o deterioro, la TF ha impulsado su estandarización, recomienda el HVLT-R, la Prueba de Trail y el *Controlled Oral Word Association Test*. Sin embargo, a pesar del intento de estandarización en las pruebas, aún existen diferencias entre la autopercepción de las quejas reportadas y la objetividad de estas (Fleming et al., n.d.). En adición, su evidencia aún es limitada y sus protocolos, y metodologías son sustancialmente heterogéneas (Oliva et al., 2024).

No obstante, de acuerdo con otro estudio, los síntomas y las dificultades cognitivas serían evaluados mediante FACT-Cog, herramienta desarrollada y validada específicamente para la medición autorreportada en sus cuatro dominios: Cogog, CogPCA, CogQoL, y CogOth (Országhová et al., 2021).

El *Hopkins Verbal Learning Test–Revised* (HVLT-R). Evalúa la memoria verbal inmediata, el aprendizaje y la memoria a largo plazo. En esta prueba el paciente memoriza una lista de términos a lo largo de varios ensayos por un periodo de tiempo. De esta manera se evalúan alteraciones tempranas del hipocampo en relación con la atención y la memoria (Onyedibe et al., 2025).

En el caso del *Trail Making Test* (TMT) consta de dos partes: en la primera parte denominada como A se evalúa la atención visual y la velocidad de procesamiento, mientras que la segunda parte, B, evalúa la función ejecutiva a la vez que también la flexibilidad cognitiva. Esta prueba es sensible al daño en redes fronto-parietales y se emplea para detectar enlentecimiento psicomotor en relación con la quimioterapia (Tsiakiri et al., 2024).

Si bien este deterioro engloba una parte subjetiva y objetiva, impresiona que dentro de las evaluaciones sus resultados no van en sincronía en su totalidad, dentro de estudios de tipo prospectivos se ha vislumbrado pocas correlaciones entre sí, pero no así entre los síntomas como la fatiga, angustia psicológica y los trastornos del sueño con los problemas subjetivos, mismos que presentan una mayor correlación (Oliva et al., 2024).

Adicionalmente, la evaluación de la calidad de vida o QoL de un individuo se realiza mediante un sistema integrado denominado EORTCQ-C30. Esta herramienta se compone de: cinco métricas funcionales que abarcan los ámbitos físico, emocional, social, cognitivo y de roles; tres métricas de síntomas; una escala sobre la salud global y seis ítems individuales (Országhová et al., 2021).

Factores de riesgo

Dentro de los factores, los individuales juegan un rol en el mecanismo lesivo, entre los principales se encuentran variables de tipo psicológicas, económicas y biológicas como las comorbilidades, ansiedad, depresión, fatiga e insomnio (Bai & Yu, 2021; Országhová et al., 2021). Tanto la raza, la ética, la educación, el estatus socioeconómico como el origen étnico se consideran factores que confluyen para ser protectores o vulnerabilizantes (Országhová et al., 2021).

Desde el punto de vista genético la raza en gran medida se relaciona con el bagaje genético, pero no termina de ser condicionante. En un estudio se relacionó el alelo APOEε4 en cinco medidas cognitivas entre las poblaciones afroamericanas y caucásicas. Dentro de estas pruebas, quienes eran portadores del alelo se desempeñaron peor en tres del total de las pruebas, a pesar de esto, en la raza afroamericana no se observó asociación alguna del alelo (Országhová et al., 2021).

Además, Zahodne Mediante RM hallaron predictores de tipo estructural en la cognición que diferían entre los grupos étnicos de blancos no hispanos, hispanos y afroamericanos, con un 29%, 35% y 36% respectivamente. Entre esto, una mayor cantidad de volumen de materia blanca hiperintensa se relacionó con una reducción en el lenguaje y el funcionamiento ejecutivo, pero esta asociación solo se vio reflejada en la raza afroamericana. Otro de los hallazgos fue la presencia de mayor volumen del hipocampo que brindaba una mejor memoria en la raza blanca en relación con los hispanos (Országhová et al., 2021).

Tanto la educación como el factor económico influyen en la reserva cognitiva y la manera en la que el paciente afronta el diagnóstico, tratamiento y secuelas del cáncer. En un grupo de pacientes con niveles elevados en el coeficiente intelectual que sobrevivieron de Ca testicular y linfoma, se asociaron con una reducción en la probabilidad del desarrollo de esta merma cognitiva (Országhová et al., 2021).

En el caso de las comorbilidades las principales que se han descrito como precipitantes de la génesis del trastorno, la enfermedad cardiovascular y la diabetes

han sido fuertemente asociadas. Esta asociación se ha observado incluso antes del inicio del tratamiento en pacientes con Ca de mama no metastásico. Una teoría plausible y ampliamente aceptada explica el deterioro cognitivo como consecuencia directa de la comorbilidad. Esta actuaría como un factor predisponente o incluso como causa del deterioro, debido a la inflamación crónica o al envejecimiento prematuro que genera (Országhová et al., 2021).

En adición, en los factores psicológicos se ha descrito una correlación lineal entre la depresión, la ansiedad y el deterioro cognitivo, en la cual se ha observado una relación con el déficit de atención y los problemas cognitivos. En los pacientes con diagnóstico de Ca, se ha visto una mayor predisposición a debutar con sintomatología depresiva o ansiosa (Bai & Yu, 2021).

Finalmente, de acuerdo con un estudio, la administración a altas dosis se relacionó con una incidencia del 32% en comparación con el 17% que recibieron una dosis estándar, es por ello por lo que la dosis, al igual que la edad, tipo de tratamiento y otros factores de riesgo genéticos precipitan la aparición del trastorno (Fleming et al., n.d.). Sin embargo, la dosis no solo se relacionaba con su incidencia, sino también con su gravedad, debido a que los pacientes que fueron expuestos a mayores dosis presentaban un deterioro más grave en comparación con los pacientes a quienes se les administraron dosis bajas (Bai & Yu, 2021).

Neoplasias investigadas

En su mayoría, este tipo de estudios se han realizado en mujeres con cáncer de mama que han recibido quimioterapia. Sin embargo, en tiempos recientes, también se han investigado otros tipos de cáncer, como colorrectal, pulmonar, testicular y prostático (Országhová et al., 2021).

Justificación del estudio

El quimiocerebro es una de las complicaciones con mayor relevancia dentro de la oncología moderna a causa de su repercusión en términos de funcionalidad,

autonomía y CoL en los pacientes que han sobrevivido al Ca. A pesar del creciente reconocimiento de este fenómeno, la evidencia científica disponible en la actualidad presenta una amplia gama de variedad metodológica, heterogeneidad en los instrumentos empleados para su medición y una falta en el consenso de su definición operativa. Se dificulta de esta manera la obtención de una magnitud clara de su incidencia, prevalencia y los mecanismos implicados.

En este contexto, el presente trabajo de revisión sistemática pretende integrar y describir críticamente la evidencia reciente sobre los efectos de la quimioterapia en la función cognitiva, aborda sus tres ejes fundamentales: el concepto y las características clínicas del quimiocerebro, los principales efectos de la quimioterapia sobre la función cognitiva y si existen factores de riesgo o condiciones predisponentes que modulan la aparición y severidad del deterioro cognitivo.

La justificación se fundamenta en la necesidad de actualizar y sintetizar el conocimiento reciente, con el objetivo de ofrecer una visión global del CRCI, identificar posibles vacíos en la literatura y orientar futuras investigaciones hacia la estandarización de criterios diagnósticos. Estos criterios se centran no solo en la supervivencia, sino también en la preservación del bienestar cognitivo y la calidad de vida de los pacientes.

Consideraciones éticas

Al tratarse de una revisión sistemática de la literatura, el presente estudio no implica intervención directa sobre seres humanos ni la recolección de datos personales o clínicos de pacientes, por lo que no representa riesgo alguno para los participantes y no requiere consentimiento informado individual.

No obstante, se respetarán los principios éticos fundamentales de la Declaración de Helsinki (Association, 2013), la normativa internacional de buenas prácticas en investigación y las Pautas Éticas Internacionales para la Investigación en Salud con Seres Humanos (*International Ethical Guidelines for Health-Related Research*

Involving Humans, 2016), en lo que respecta a la integridad, transparencia y veracidad en el manejo de la información científica.

Se garantizará la adecuada atribución de las fuentes y respeto a los derechos de autor, mediante la citación fiel de todos los estudios analizados, conforme a las normas Vancouver. El protocolo de revisión se halla en concordancia con las políticas internas sobre proyectos de revisión documental, asegura la transparencia del proceso investigativo.

CAPÍTULO II. DISEÑO METODOLÓGICO

2.1. Introducción

Las revisiones sistemáticas constituyen una herramienta esencial para sintetizar el conocimiento disponible sobre los efectos de la quimioterapia sobre la función cognitiva. Su elaboración rigurosa permite responder preguntas de investigación de manera transparente, objetiva y reproducible, favorece la toma de decisiones basadas en evidencia. La Declaración PRISMA 2020 (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) proporciona un marco estandarizado para garantizar la exhaustividad y claridad en el reporte de este tipo de estudios.

2.2. Enfoque de investigación

Estudio descriptivo, no hace estadística inferencial analítica ni responde hipótesis

2.3. Diseño de la investigación

Revisión sistemática con síntesis descriptiva.

2.4. Estrategia metodológica

Criterios de elegibilidad

Los criterios de inclusión considerados fueron estudios publicados hasta noviembre de 2025, en inglés, español o francés, con texto completo disponible, se priorizaron estudios de los últimos 5 años. Se aceptaron diversos diseños de estudio, se incluyen: revisiones sistemáticas (6), metaanálisis (2), revisiones narrativas (18), ensayos clínicos aleatorizados, estudios observacionales (cohortes, casos y controles, transversales -2-), estudios longitudinales (4), estudios preclínicos experimentales (3), guías informativos (1), *umbrella review* (1), editorial de revisión (1). Las investigaciones debían centrarse en el deterioro cognitivo inducido por

quimioterapia (CICI) en poblaciones de pacientes adultos con cáncer (o en modelos animales, en el caso de estudios preclínicos).

Los artículos evaluarían la prevalencia, los mecanismos subyacentes, el tipo de deterioro o los factores contribuyentes, reportarían resultados clínicos (neuropsicológicos), bioquímicos, histológicos, de neuroimagen o de calidad de vida, e incluir comparadores como grupos control u otras intervenciones. Para describir las pruebas neurocognitivas principales, se incluyeron estudios clásicos o altamente citados anteriores al periodo ya mencionado.

Los criterios de exclusión fueron: artículos sin acceso a texto completo o con diseño metodológico insuficiente; resúmenes de congreso y literatura gris no validada; investigaciones realizadas en modelos in vitro sin aplicabilidad directa en humanos; estudios duplicados o con datos redundantes reportados previamente en publicaciones ya incluidas; y artículos en idiomas distintos al inglés, francés y español.

Fuentes de información y búsqueda

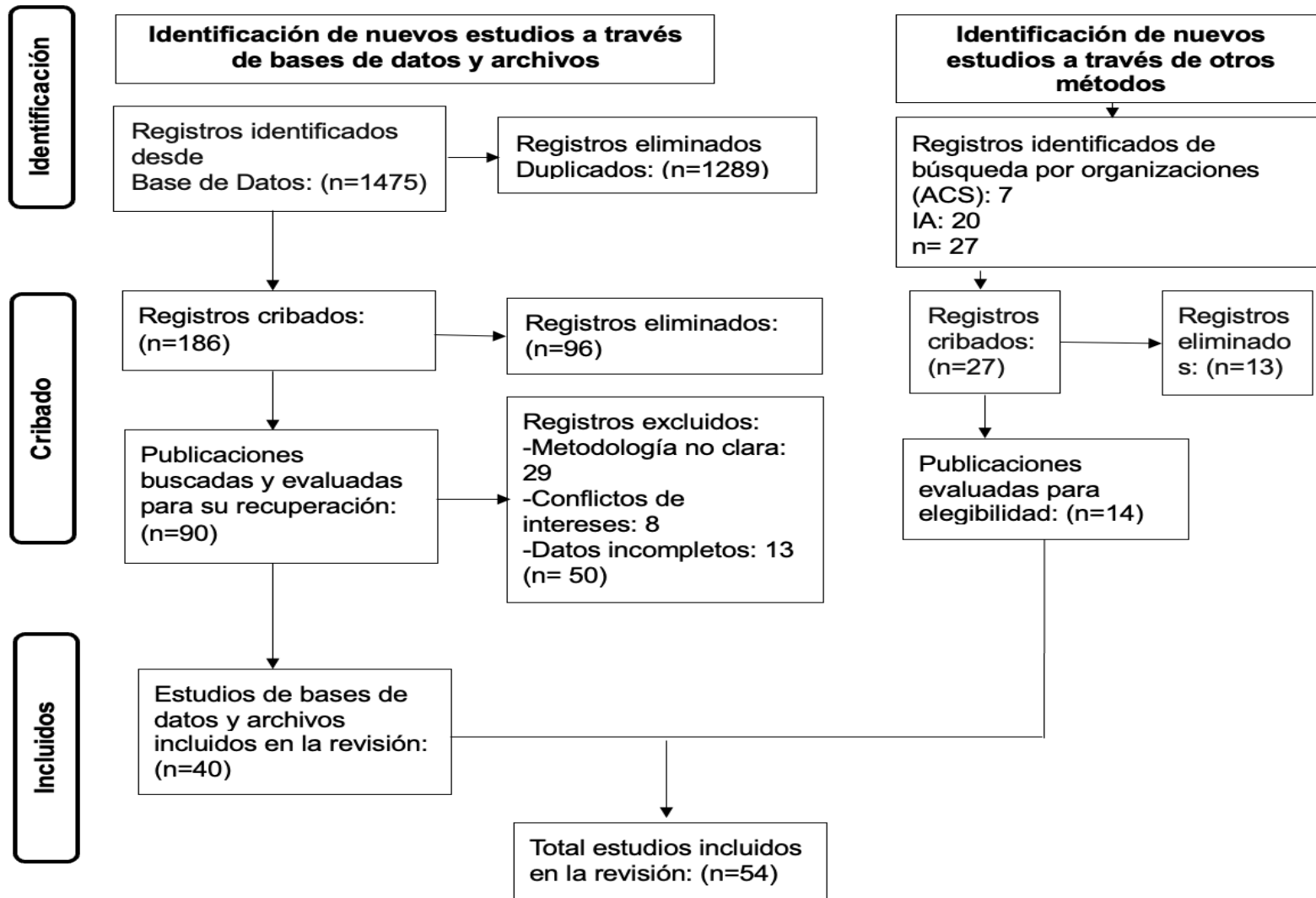
La búsqueda se efectuará en bases de datos científicas, revistas indexadas y recursos de inteligencia artificial, se incluye la Revista Panamericana de la Salud Pública, BVS, Access Medicina, PubMed, Scopus y ScienceDirect. Asimismo, se revisaron registros de ensayos clínicos y literatura gris. Las estrategias de búsqueda incluyeron el uso de descriptores MeSH/DeCS: “*chemobrain*”, “deterioro cognitivo asociado a la quimioterapia”, “cerebro de quimio”, “quimioniebla” y “disfunción cognitiva inducida por la quimioterapia” con la utilización de los operadores booleanos “AND” y “OR”.

Estrategia de selección

La selección de estudios se realizó en dos fases: cribado inicial de títulos y resúmenes, seguido de revisión a texto completo. El proceso fue llevado a cabo por

el autor. El flujo de selección se documentó mediante el diagrama PRISMA 2020, que incluye identificación, cribado, elegibilidad e inclusión.

Ilustración 1. Diagrama de flujo PRISMA



Fuente: elaboración propia

Extracción de datos

La información de los estudios incluidos se extrae de manera independiente por el autor, se utiliza un formulario estandarizado diseñado para mantener la uniformidad en el proceso. Se registra la identificación del estudio con autor(es), año, país y revista, se aseguran los datos bibliográficos completos, y se consigna la pregunta de investigación en términos PICO, se describe de forma clara la población, la intervención, el comparador y los resultados de interés.

En este contexto, la P correspondería a pacientes adultos con Ca (de cualquier tipo); la I, corresponde a intervención o exposición se relaciona con los agentes administrados para el tratamiento del Ca (ya sean estos la quimioterapia en especial o algún otro); la C, se relaciona con los grupos control o referencia y la O al desarrollo de este deterioro a nivel cognitivo. El diseño metodológico del estudio se anota y se especifica si corresponde a un ensayo clínico, cohorte, caso-control, transversal u otro tipo a la vez que también se anota su identificación, objetivos, diseño, método, grupo experimental y control si poseen, resultados, información sobre la intervención, discusión, conclusiones, base de datos y datos de su lugar de publicación.

Todo esto, resumido de manera narrativa la información clave de cada estudio, se describen los hallazgos sin realizar análisis estadístico ni síntesis cuantitativa. Los datos extraídos se organizan en tablas de revisión, y el proceso de identificación, cribado, elegibilidad e inclusión de artículos se representa de manera esquemática en el diagrama PRISMA.

Evaluación del riesgo de sesgo

Dada la heterogeneidad de los diseños de estudio incluidos para mapear la totalidad de la evidencia, la evaluación del riesgo de sesgo se realizó mediante la herramienta específica recomendada para cada diseño: AMSTAR-2 para revisiones sistemáticas, RoB 2.0 para ensayos clínicos aleatorizados en humanos, ROBINS-I

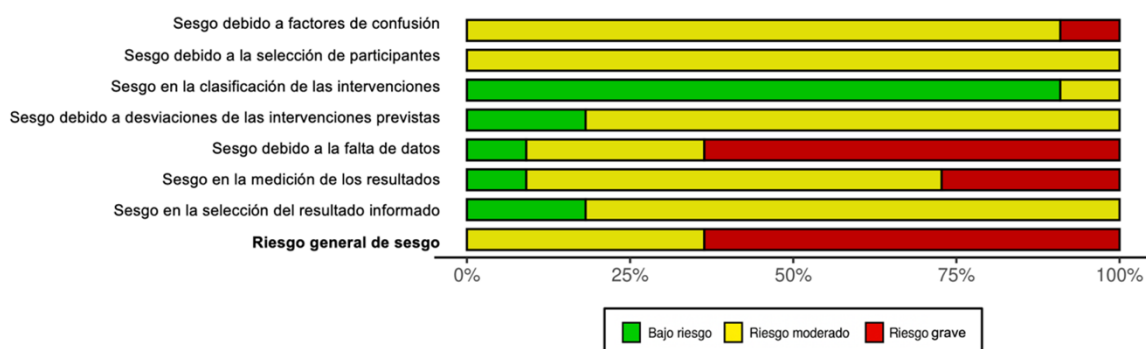
para estudios observacionales en humanos. Para otros diseños como revisiones narrativas, guías y capítulos informativos, esta evaluación no fue aplicada.

Ilustración 2. Evaluación de sesgo AMSTAR 2

Studio	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	D8	D9	D10	D11	D12	D13	D14	D15	D16	Total
Deterioro cognitivo tras tratar	Sí	No	Sí	Yes	Sí	Sí	No	Parc	Parc	No	No	No	Sí	Sí	No	Sí	Criticamente baja
Prevalencia del deterioro cogn	Sí	No	Sí	Parc	Sí	Sí	No	Parc	Parc	No	No	No	Sí	Sí	No	Sí	Criticamente baja
Mecanismos bioquímicos plau	No	No	Sí	Parc	No	No	No	Sí	No	No	No	No	Sí	Sí	No	Sí	Criticamente baja
Deterioro cognitivo tras el trat	No	No	Sí	Parc	No	No	No	Parc	No	No	No	No	Sí	Sí	No	Sí	Criticamente baja
Prevalencia del deterioro cogn	Sí	No	Sí	Parc	Sí	Yes	No	Sí	Parc	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Baja
Mecanismos de neurotoxicida	No	No	Sí	Parc	No	No	No	Sí	No	No	No	No	No	Sí	No	Sí	Criticamente baja
Quimiocerebro: Un proceso ac	No	No	Sí	Parc	No	No	No	Parc	No	No	No	No	No	Sí	No	Sí	Criticamente baja
Cuatro décadas de disfunción	No	No	Sí	Parc	No	No	No	Parc	No	No	No	No	Sí	Sí	No	Sí	Criticamente baja
Prevalencia del deterioro cogn	Sí	No	Sí	Parc	Sí	Sí	No	Parc	Parc	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Yes	Sí	Criticamente baja
Quimiocerebro: Un proceso ac	No	No	Sí	No	No	No	Sí	No	No	No	No	Sí	Sí	Sí	No	Sí	Moderada-baja

Fuente: elaboración propia

Ilustración 3. Evaluación de sesgo ROBINS-I



Fuente: elaboración propia

Resultados esperados

Se espera obtener una síntesis crítica de la literatura existente sobre el deterioro cognitivo inducido por la quimioterapia, identifica fortalezas, limitaciones y vacíos de conocimiento que permitan orientar tanto la práctica clínica como la investigación futura.

Consideraciones éticas

Al tratarse de una revisión sistemática sin intervención directa en seres humanos, no se requirió consentimiento informado. Se respetaron los principios de transparencia y rigor metodológico establecidos en la Declaración PRISMA 2020.

CAPÍTULO III. ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS DE LA INVESTIGACIÓN

3.1. Efectos de la quimioterapia

Entre los principales efectos que se han encontrado son:

Efectos neurobiológicos y estructurales

Se encuentran las alteraciones en la sustancia gris y blanca. Una de las líneas de evidencia más robustas para la detección de este tipo de trastornos suele emplear el uso de RM mediante la cual se ha definido la CRCI como un síndrome cerebral que se caracteriza por cambios en la estructura y función (Kesler et al., 2023)

Tabla 2. Hallazgos de la injuria cerebral

Tipo de Hallazgo (Técnica/Diseño)	Hallazgos Específicos Reportados en la Fuente	Ref.
Revisiones		
Revisión Narrativa	Alteraciones cerebrales estructurales y funcionales, específicamente reducción de materia gris/blanca y cambios en la conectividad	(Bai & Yu, 2021)
Revisión Sistemática	Disminución de materia gris y blanca, alteraciones en la conectividad funcional y cambios metabólicos cerebrales	(Barbosa-Azevedo et al., 2024)
Revisión (Neuroimagen)	Alteraciones en el volumen cerebral, integridad de la materia blanca y conectividad funcional.	(Silverman et al., 2025)
Revisión (Neuroimagen)	Reducción del volumen de materia gris, alteraciones en materia blanca (medidas por difusión/DTI) y cambios funcionales (fMRI, PET).	(Stangler et al., 2025)
Estudios primarios		
Estudio Humano (rs-fMRI)	Disminución de la conectividad Aumento en la conectividad Correlación significativa ($r > 0.5$) entre conectividad alterada y peor cognición (MoCA).	(Zhang et al., 2020)
Estudio Preclínico (PET / Biológico)	Disminución de captación de glucosa (FDG) en hipocampo y corteza prefrontal (medido por PET). Reducción de la excitabilidad sináptica en el hipocampo. Aumento de marcadores de neuroinflamación.	(Umfress et al., 2021)

Nota. "rs-fMRI" resonancia magnética funcional en reposo.

Fuente: elaboración propia.

Esta pérdida en el caso de la materia gris un estudio prospectivo detectó una pérdida progresiva a lo largo del tiempo y tratamiento desde la prequimioterapia hasta un mes después de su último ciclo con una mejora parcial a posterior. En el caso de la materia blanca cerebral en mediante RM en T2 los cambios se

presentaban de manera incipiente una vez completada la quimioterapia, pero aún se divisaban después del primer año tras seguimiento, estas anomalías de tipo difuso en esta región se presumen son indicios de procesos desmielinizantes (Kesler et al., 2023).

Efectos funcionales y conductuales

Un aspecto fundamental reside en la discrepancia entre la percepción subjetiva autoinformada del déficit y la puntuación objetiva obtenida en las evaluaciones. Un estudio empleó fMRI para visualizar la actividad cerebral, observó una hiperactivación cerebral, la cual se deduce como una compensación neuronal en respuesta a una lesión cerebral para minimizar el déficit subyacente. Esta heterogeneidad entre la parte objetiva y subjetiva es manifiesta en la percepción de conciencia del paciente respecto al esfuerzo adicional requerido para mantener una tarea que implique un amplio reclutamiento de zonas cerebrales (Kesler et al., 2023).

Tabla 3. Prevalencia en la heterogeneidad subjetivo-objetivo reportado

Tipo de estudio	Autoinforme/subjetivo	Objetivo	Ref.
Metaanálisis	44%	21-34%	(Whittaker et al., 123 C.E.)
Revisión	Hasta 75%	Entre 15-25% hasta 61%	(Stangler et al., 2025)
Estudio de Cohorte	Hallazgo Subjetivo (FACT-Cog): Los pacientes reportaron un deterioro significativamente mayor que los controles. -Inmediatamente después de la TC: Tamaño del efecto = 0.83 (P<.001). -6 meses después de la TC: Tamaño del efecto = 0.84 (P<.001).	El deterioro medido objetivamente fue real, estadísticamente significativo, pero de una magnitud menor (ES 0.2 - 0.5) en los dominios de memoria, atención y función ejecutiva.	(Janelsins et al., n.d.)

Nota. "ES" tamaño del efecto.

Fuente: elaboración propia.

A nivel funcional, esta injuria cerebral se manifiesta con cambios en la activación cerebral, esta hiperactivación reportada se alinea con los hallazgos reportados por Bai L et al., quienes observaron un aumento en los niveles de activación en la conectividad y función cerebral en pacientes con CRCI e interpretaron a la

cognición como aquellos procesos de tipo compensatorios a causa de una injuria cerebral debida al tratamiento (Bai & Yu, 2021). No obstante, otros estudios han evidenciado una hipoactivación o conectividad reducida en comparación con grupos control, en donde se deduce que ambos fenómenos coexisten juntos (Kesler et al., 2023).

Un estudio transversal tomó fMRI con un total de 78 participantes en grupos: grupo experimental, 21 pacientes con Ca pulmonar post quimioterapia; grupo control, 27 pacientes con Ca pulmonar sin quimioterapia y 30 controles sanos con el fin de identificar FC en la red DMN y sus relaciones con el deterioro cognitivo en pacientes con Ca pulmonar en una población similar en edad, género y educación. Estos resultados se correlacionaron con el deterioro cognitivo que fue medido mediante MoCA de los cuales se obtuvo de manera sincrónica, un estado de hipo e hiperactivación a manera de compensación en distintas regiones cerebrales como en ACC y PoCG respectivamente (Zhang et al., 2020).

Tabla 4. Comparativa de FC en pacientes con y sin TC

Pacientes con TC en comparación con los que no recibieron TC	Disminución de la FC entre el PCC y ACC, IPL y mPFC. Aumento de la FC con PoCG. Además, la disminución de la FC del PCC al ACC bilateral en pacientes posteriores a TC se asoció positivamente con una puntuación reducida de MoCA (derecha: $r = 0,577$, $p = 0,015$)
Pacientes con TC en comparación con los controles sanos	FC reducida entre el PCC y el ACC izquierdo y el lóbulo temporal izquierdo asociado a una puntuación reducida de MoCA (izquierda: $r = 0,529$, $p = 0,029$)

Nota. "FC" conectividad funcional intrínseca, "PCC" corteza cingulada posterior, "ACC" corteza cingulada anterior derecha, "IPL" lóbulo parietal inferior izquierdo, "mPFC" corteza prefrontal medial izquierda, "PoCG" giro postcentral izquierdo. Fuente: modificado a partir de (Zhang et al., 2020).

Relación del tipo de tratamiento con sus efectos

Si bien este déficit cognitivo se asocia principalmente con el uso de quimioterapia, la evidencia revisada confirma que no es un factor exclusivo (Bai & Yu, 2021; *Quick Guide to Chemo Brain*, 2020). La radioterapia y el uso de fármacos dirigidos a la parte endócrina también se encuentran asociados al desarrollo de CRCI. La quimioterapia se identifica como el factor más correlacionado con el deterioro cognitivo, cuya severidad frecuentemente se asocia con la dosis administrada y la

duración del tratamiento. Esto sugiere que dosis más altas conllevaría un deterioro cognitivo más significativo (Bai & Yu, 2021).

De esta manera, aunque la quimioterapia es el agente causal más investigado, queda establecido que la radioterapia y las terapias hormonales también contribuyen significativamente al riesgo y manifestación del deterioro cognitivo en pacientes oncológicos (Bai & Yu, 2021). Datos que son corroborados por Oliva G (Oliva et al., 2024), que menciona que el uso concomitante de radioterapia y TC, se asocian con un mayor riesgo de padecer CRCI.

Tabla 5. Relación del tipo de tratamiento con sus efectos

Tipo de tratamiento	Duración de CRCI	Gravedad	Efecto	Mecanismo
Quimioterapia	Sería transitorio con mejoría en cuatro años o perduraría por 20 años o más.	En dependencia de factores protectores, predisponentes y dosis administrada.	Disminución de la memoria visual a corto plazo.	Aumento de concentración es de los receptores I y II del FNT soluble.
Radioterapia adyuvante	Meses y años posterior al tratamiento. Desapareció después de tres años de la radioterapia.	Menor que la quimioterapia.	Después de 7 meses con terapia para Ca mamario se presentaron puntuaciones inferiores en memoria verbal a corto plazo y medidas de recuerdo retardado mediante la Escala de Memoria de Wechsler.	Niveles elevados de IL-6 en plasma.
Terapia endócrina asociada a TC	-	-	Presentaron por un año deterioro visual, verbal prolongado de la memoria. También, se redujo la memoria espacial, fluidez del habla y velocidad de procesamiento.	Reducción de la neuroplasticidad y función cognitiva debido al bloqueo inducido en la síntesis del estradiol. También se relaciona con efectos en el hipocampo y la testosterona.

Nota. Relación del tipo de tratamiento administrado con los efectos, gravedad, duración de CRCI y mecanismo asociado al mismo.

Fuente: modificado a partir de (Bai & Yu, 2021).

3.2. Prevalencia de deterioro y mejora en la función cognitiva pacientes con CRCI

En un estudio de revisión que evaluó diversos estudios en el 2021 evaluó la prevalencia del deterioro que se presentaba en tres momentos de las investigaciones: T0, antes del tratamiento; T1 y T2, durante el tratamiento. En el mismo, se encontró un mayor nivel del deterioro cognitivo en T0 en comparación con los controles sanos con el 25% de 503 pacientes para el primero y el 10% de 120 pacientes para el grupo control. De la misma forma, en T1 la prevalencia total de deterioro en pacientes fue del 24% (295); sin embargo, al desglosar por grupo de tratamiento, la prevalencia fue del 30% (229) para el grupo con TC, marcadamente superior al 10% (102) del grupo control.

En adición, esta predominancia en los grupos con TC también se manifestó en T2, en donde prevaleció el 21% de 479 pacientes frente al 7% de 149 pacientes de control (Dijkshoorn et al., 2021). El estudio de Bai (Bai & Yu, 2021) apoya esta noción en la que el deterioro está presente antes del inicio del tratamiento, reporta una incidencia de ICRC pretratamiento de 40%, 75% durante y 60% postratamiento.

Tabla 6. Prevalencia del deterioro cognitivo en diferentes etapas del tratamiento

Etapa del tratamiento	Prevalencia del deterioro	Grupos de tratamiento	Prevalencia por grupos de tratamiento
T0 Línea base	25% (503)	TC	24% (446)
		Sin TC	30% (57)
		Controles	10% (120)
T1 Después del tratamiento	24% (295)	TC	30% (229)
		Sin TC	3% (66)
		Controles	10% (102)
T2 Seguimiento de un máximo de 1 año después del tratamiento	21% (479)	TC	23% (336)
		Sin TC	18% (143)
		Controles	7% (149)

Nota. Los pacientes con "TC" son aquellos que poseían indicación de quimioterapia, de los cuales, de ser necesario, se acompañaban de terapia endocrina y/o radioterapia. En el caso de los pacientes "sin TC" son aquellos en quienes fueron indicados para terapia endocrina y/o radioterapia (Dijkshoorn et al., 2021). Fuente: (Dijkshoorn et al., 2021).

De estos pacientes, también se reportó la comparación de T1 con respecto a T0 con el fin de conocer los efectos inmediatos que se presentan, de T0 a T1, se vio un deterioro en el 24% de los pacientes con Ca de mama y en el 12% del grupo

control. Esto equivale a 205 pacientes de un total de 861 en el primer grupo y a 20 pacientes de un total de 171 en el grupo control. De la misma manera, se presentó una supremacía en la declinación en los pacientes que recibieron CT frente a los otros grupos (Dijkshoorn et al., 2021).

Tabla 7. Prevalencia de mejora y declinación del deterioro cognitivo en distintas etapas del tratamiento

Etapas del tratamiento	Prevalencia total del cambio		Grupo de tratamiento	Prevalencia por grupo de tratamiento	
	Mejora	Declinación		Mejora	Declinación
T1 en comparación con T0	15% (527)	24% (861)	TC	18 % (418)	25 % (713)
			Sin TC	11 % (109)	18 % (148)
			Controles	12 % (115)	12 % (171)
T2 en comparación con T0	14% (195)	15% (319)	TC	16 % (155)	14 % (222)
			Sin TC	5 % (40)	15 % (97)
			Controles	-	-
T3 en comparación con T0	31% (128)	24% (212)	TC	32 % (85)	27 % (169)
			Sin TC	30 % (43)	14 % (43)
			Controles	17 % (54)	8 % (103)

Nota. Los pacientes con "TC" son aquellos que poseían indicación de quimioterapia, de los cuales, de ser necesario, se acompañaban de terapia endocrina y/o radioterapia. En el caso de los pacientes "sin TC" son aquellos en quienes fueron indicados para terapia endocrina y/o radioterapia. "T0" corresponde a la línea de base, "T1" después del tratamiento, "T2" corresponde al seguimiento de máximo 1 año después de finalizado el tratamiento y "T3" corresponde al seguimiento de al menos 1 año posterior al término del tratamiento (Dijkshoorn et al., 2021). Fuente: tomado a partir de (Dijkshoorn et al., 2021).

Estas prevalencias de mejoras y declinación que se presentaron son coincidentes con lo hallado en el estudio de seguimiento de Schagen, donde se presentó una mejoría en los siguientes cuatro años de seguimiento sin depender la dosis administrada de quimioterapia, pero también se reportan otros estudios en donde pacientes con regímenes combinados de quimioterapia presentaron deterioro hasta por 20 años (Bai & Yu, 2021).

Dominios cognitivos comprometidos

La sintomatología, gravedad y pronóstico que se presentan se relaciona directamente con los dominios comprometidos, mismos que varían de persona a persona (Kesler et al., 2023). Si bien los dominios principales de afectación, como se describió en la Tabla 1, son la memoria, la atención/concentración, las funciones ejecutivas y la velocidad de procesamiento (Alberti et al., 2022; Bai & Yu, 2021;

Oliva et al., 2024), la evidencia estadística reciente permite desglosar la prevalencia de esta afectación.

Las revisiones sistemáticas y estudios longitudinales reportan datos específicos sobre qué dominios muestran un deterioro objetivamente medible:

Tabla 8. Dominios afectados

	Técnica/Diseño	Hallazgo	Ref.
Prevalencia general	Documento informativo	20% y 30% de los pacientes, se manifiesta comúnmente como pérdida de memoria, dificultad para concentrarse, problemas de aprendizaje y lenguaje	(Michael et al, 2023)
Afectación por dominio	Metaanálisis	Identificó que los efectos neuropsicológicos más comunes y estadísticamente significativos se encontraron en los dominios de procesamiento visual, función visual-motora, función ejecutiva y atención.	(Whittaker et al., 123 C.E.)
Afectación por dominio	Revisión Sistemática	A comparación de los pacientes con controles sanos, las mayores diferencias se hallaron en los dominios de memoria a corto plazo y funcionamiento motor. También reportaron un rendimiento inferior de las pacientes en pruebas de habilidad visoespacial y lenguaje.	(Dijkshoorn et al., 2021)
Datos objetivos longitudinales	Estudio	Reportaron un empeoramiento estadísticamente significativo ($p < .001$) en dominios clave, con los siguientes tamaños de efecto (beta) en las pruebas neuropsicológicas: Memoria verbal (RAVLT - Recuerdo Inmediato): $\beta = -1.62$ Memoria verbal (RAVLT - Recuerdo Diferido): $\beta = -1.72$ Función ejecutiva (Fluidez verbal): $\beta = -2.46$	(Janelsins et al., n.d.)

Nota. Tabla de los dominios afectados encontrados en distintos estudios. "RAVLT" Rey Auditory-Verbal Learning Test.

Fuente: elaboración propia.

Los hallazgos indican que, si bien la percepción subjetiva del paciente abarca un amplio espectro, el deterioro objetivo se manifiesta con mayor relevancia estadística en las funciones ejecutivas, tales como la fluidez verbal y la planificación, así como en la memoria, tanto verbal como visual y a corto plazo. Este deterioro afecta secundariamente la velocidad de procesamiento y la atención.

Relación entre función cognitiva y calidad de vida post tratamiento

La afectación de los dominios cognitivos descritos en la sección anterior (memoria, función ejecutiva, atención) presenta una correlación directa y un impacto negativo significativo en la Calidad de Vida (QoL) de los pacientes y supervivientes de cáncer. Múltiples revisiones sistemáticas y narrativas confirman que el CRCI es una de las complicaciones que más afecta la funcionalidad del paciente. Como se resume en la Tabla 9, existe un amplio consenso en la literatura sobre este impacto negativo.

El impacto en la QoL se manifiesta principalmente como una interferencia directa en la capacidad del individuo para retomar sus actividades cotidianas y laborales (Oliva et al., 2024; Országhová et al., 2021; Ren et al., 2019). Autores como Uclés V, et al. (San et al., n.d.) describen esta dificultad como un problema en la reintegración del paciente a sus rutinas habituales.

Es importante destacar que el CRCI raramente se presenta de forma aislada, sino como parte de un conjunto de secuelas post-tratamiento. Un estudio de Azam M, et al. (Azam et al., 123 C.E.), sobre la calidad de vida en supervivientes de cáncer de mama, si bien no se centró exclusivamente en el CRCI, cuantificó la alta prevalencia de síntomas concomitantes que merman la QoL y que a su vez (como se vio en la sección 1.6) se correlacionan con un peor desempeño cognitivo. Entre los hallazgos de este estudio, se reportó:

- 90.5% de las supervivientes reportaron debilidad general.
- 83% reportaron fatiga.
- 77.1% reportaron problemas de sueño.
- 75.1% reportaron dolor corporal o cefaleas.
- 74.4% reportaron ansiedad.

Tabla 9. Impacto del CRCI en la calidad de vida (QoL) y funcionalidad

Hallazgos	Ref.
CRCRI afecta la calidad de vida de los pacientes y de los supervivientes.	(Bai & Yu, 2021)
CRCI afectaría significativamente QoL de los pacientes, interfiere con su capacidad para realizar actividades laborales y cotidianas	(Oliva et al., 2024)
Presentaron un impacto significativo en QoL.	(Országhová et al., 2021)
Una condición que significativamente afecta la QoL de muchos sobrevivientes de Ca.	(Ren et al., 2019)
Impacto negativo significativo en la QoL.	(Miyashita, 2024)
El CRCI afecta la QoL y la reintegración del paciente a actividades diarias.	(San et al., n.d.)
CRCI es un síndrome cognitivo post-tratamiento oncológico con impacto significativo en QoL.	(Michael et al, 2023)

Nota. "QoL" Calidad de vida, "Ca" cáncer, "CRCI" Deterioro cognitivo inducido por quimioterapia.
Fuente: elaboración propia.

3.3. Métodos e instrumentos utilizados

Tabla 10. Herramientas de medición de las dimensiones cognitivas

Dimensión cognitiva	Herramientas de medición
Funciones cognitivas generales	MMSE, CFQ, medidas de autoinforme del funcionamiento cognitivo, escala de dificultades cognitivas de autoinforme
Funciones ejecutivas	WCST, TOL, TMT, PASAT
Atención	Stroop, CSC
Memoria	Pruebas de memoria de trabajo basadas en computadora, prueba de recuperación gratuita, DS, WMS, PMT, VFT, BVMT, tarea N-back, cuestionario de autocalificación de memoria, RAVLT, CVLT
Funciones lingüísticas	VFT, escala de dificultades cognitivas de autoinforme

Nota. BVMT, Breve Prueba de Memoria Visuoespacial Revisada; CVLT, Prueba de Aprendizaje Verbal de California; CSC, Lista de Verificación de Síntomas Cognitivos; DS, Alcance de dígitos; MMSE, Mini Examen de Estado Mental; PASAT, Tarea de Adición en Serie Auditiva de Ritmo; PMT, Prueba de Memoria Prospectiva; RAVLT, Prueba de Aprendizaje Verbal Auditivo Rey; TOL, Torre de Londres; TMT, Prueba de Realización de Senderos; VFT, Prueba de Fluidez Verbal; WMS, Escala de Memoria Wechsler Revisada; WCST, Tarea de Clasificación de Tarjetas de Wisconsin (Amani et al., 2024).

Fuente: elaboración propia.

Tabla 11. Pruebas Neuropsicológicas Objetivas por Dominio

Dimensión cognitiva	Herramienta de medición	Validación de escala	Limitación del método	Fiabilidad/ validez/ sensibilidad	Ref.
Funciones ejecutivas	<i>Stroop Color and Word Test</i> (SCWT)	Otro	--	Se sugiere cautela puesto que sus resultados a largo plazo difieren de otras subpruebas que evalúan la función ejecutiva.	(Kerkmann et al., 2024)
	<i>Tower of London</i> (TOL)	Otro	--	No hay suficiente información relacionada a su validez, pero se la considera como una de las herramientas principales de medición.	(Amani et al., 2024)
	Prueba de fluidez verbal (VFT)	Sí	--	Alta. Corroborado mediante análisis de correlación de Pearson —reveló que la densidad de materia gris en el MGF derecho se correlacionó positivamente con las puntuaciones de la VFT en el grupo CC ($r = 0,51$, $p = 0,005$)	(Feng et al., n.d.), (Li et al., 2018)
	Tarea de adición serial auditiva estimulada (PASAT)	Sí	Exclusivo para la evaluación de funciones de atención	Medio. Es considerado como medida adicional para medir CRCI, no como principal en estudios.	(Lange et al., 2020)
	Prueba de Trail (TMT-B)	Sí	Su rendimiento es deficiente para diferentes edades y niveles educativos. Mide función ejecutiva (TMT-B), mientras que la TMT-A mide velocidad de procesamiento.	Bajo. Corroborado de acuerdo con datos normativos actuales.	(Bouali & Šikudová, 2025)
	<i>Winsconsin Card Sorting Test</i> (WCST)	Sí	Adición de tiempos para finalizar tareas para	Alto. Evaluado mediante índices como el número de clasificaciones actuales,	(Haywood et al., 2024)

			algunos supervivientes de cáncer.	categorías completadas, errores de no perseveración y errores de perseveración.	
	<i>Controlled Oral Word Association Test (COWAT)</i>	No	Existirían diferencias en el rendimiento en la tarea de fluidez verbal, dependería de la edad, el género y nivel educativo de la persona.	Baja. Corroborada por las medias y desviaciones típicas de los totales de las letras F, A y S (FAS).	(Bauer & Malek-Ahmadi, 2023), (Loonstra et al., 2001)
Memoria y Aprendizaje	Pruebas de memoria de trabajo basadas en computadora (Entrenamiento cognitivo computarizado, VR y robótica)	Otro	Diversos diseños de estudio, datos insuficientes a largo plazo y obstáculos técnicos	Información insuficiente como método de evaluación para CRCI. Este método probó mejora significativa para rehabilitación cognitiva y técnicas de comunicación conductual multifacéticas corroborados mediante la taxonomía BCT de Michie.	(Chen et al., 2025)
	<i>Hopkins Verbal Learning Test-Revised (HVLTR)</i>	Sí	Posee una correlación relativamente débil con pruebas de inteligencia general.	Alta. Corroborado mediante análisis de función discriminante, se correlaciona fuertemente con otras pruebas de memoria verbal y es más adecuada para pacientes de edad avanzada con sospecha de demencia.	(Ryan et al., 2021), (Shapiro et al., 1999)
	<i>Wechsler Memory Scale (WMS)</i>	Otra	--	Información insuficiente como método de evaluación para CRCI. Sin embargo, es la subprueba de medida objetiva más utilizada en conjunto con la WAIS.	(Rodrigues et al., 2023)
	Prueba de Memoria Prospectiva (PMT)	Otra	--	Información insuficiente como método de evaluación para CRCI. Sin embargo, es la una de las principales	(Amani et al., 2024)

				herramientas de medición para la dimensión cognitiva de memoria.	
<i>Brief Visuospatial Memory Test – Revised (BVMT-R)</i>	Otra	--		Información insuficiente como método de evaluación para CRCI. Sin embargo, aparece en la literatura como medida de resultados primarias y secundarias.	(Merceur et al., 2024)
Tarea N-back	Sí	--		Alta. Muestra una correlación significativamente fuerte con el tiempo de la prueba BrainCheck Trails B ($r = -0,61, p < 0,001$).	(Henneghan et al., 2025)
Prueba de recuperación libre (free recall test)	Otro	--		Información insuficiente como método de evaluación para CRCI. Pero presentan mayor validez predictiva y fiabilidad test-retest comparada con la Prueba de Aprendizaje Verbal Auditivo de Rey y la Prueba de Aprendizaje Verbal de California para evaluar la función de la memoria en entornos clínicos.	(Adroque et al., 2024)
California Verbal Learning Test (CVLT)	Sí	Dificultad auditiva, interrupciones frecuentes, desempeño anormal como el recuerdo perfecto al enviar el Formulario de Dígitos y Símbolos.		Alta. Correlacionado con la Escala Abreviada de Inteligencia de Wechsler (WASI).	(Delis et al., 2016)
Prueba de aprendizaje auditivo-verbal de Rey (RAVLT)	Sí	Requiere adaptación cultural		Buena. Correlacionado positivamente con el BVRT. Se sugiere que los resultados	(Utami et al., 2024), (Hamdan et al., n.d.)

				sean interpretados con cautela.	
Atención y Velocidad de procesamiento	DS	Sí	No posee significancia de tiempo, ni por grupo o tiempo del grupo x.	Buena. Corroborado mediante pruebas de hipótesis en modelos lineales mixtos (<i>ImerTest</i>), diferencias por pares e intervalos de confianza del 95%.	(Gates et al., 2024)

Nota. "CC" Pacientes con cáncer de mama tras quimioterapia, "VR" realidad virtual, "WAIS" Escala de Inteligencia Wechsler para Adultos.
Fuente: elaboración propia.

Tabla 12. Medidas Subjetivas (Autoinformes)

Herramienta de medición	Validación de escala	Limitación del método	Fiabilidad/ validez/ sensibilidad	Ref.
Cuestionario de autoevaluación de memoria (MSRQ)	Sí	Subestimación de los resultados cognitivos reportados.	No existe consenso ni recomendaciones sobre la mejor manera de medir los autoinformes o los resultados cognitivos reportados por los pacientes con cáncer y/o supervivientes.	(Henneghan et al., 2021)
CFQ	Sí	Menos accesible que los cuestionarios EORTC y FACT-Cog pues no se encuentra de forma gratuita.	Alta. Presenta consistencia interna y fiabilidad test-retest. Hay que tomar en cuenta que responde a la intervención a llevar a cabo.	(Henneghan et al., 2021)
FACT-Cog	Sí	No evalúa otros dominios cognitivos, ni proporciona información adicional sobre el impacto de los cambios cognitivos en la calidad de vida. Requiere validación cultural.	Alta. Respaldada por un modelo de cuatro factores con buenos índices de corrección y consistencia interna [CFA].	(Oliveira et al., 2022)
Medidas de autoinforme del funcionamiento cognitivo (sr-CRCI)	Otro	Niños y adolescentes: La mayoría de las evaluaciones se obtienen con ayuda de informantes (padres, profesores). Pacientes mayores: Uso de medidas diseñadas y validadas originalmente para la detección de la demencia.	Niños y adolescentes: Baja. Escasas con medidas heterogéneas. Algunos ejemplos son el BRIEF (11-18 años), las Escalas de Función Ejecutiva/Atención de Brown (8-18 años), la tercera edición de la evaluación de Conners (Conners 3; 8-18 años) y la Lista de Comportamiento Infantil (6-18 años). Pacientes mayores: Baja. Medidas insuficientes para detectar las formas más sutiles de vulnerabilidad cognitiva asociadas con el cáncer y su tratamiento (Mini-Cog y la Prueba de Orientación, Memoria y Concentración de Blessed).	(Henneghan et al., 2021)
Escala de autoinforme de dificultades cognitivas (SR-CDS)	Sí	Estado emocional del paciente, el cual afecta el rendimiento cognitivo y la autopercepción.	Se le considera de igual importancia que los problemas cognitivos objetivos, pero se toma en cuenta que los pacientes sobreestimarían y subestimarían su función cognitiva.	(Lentoor & Motsamai, n.d.)
<i>Cognitive Symptom Checklist (CSC)</i>	Sí	Requiere adaptación cultural	Alta. Tomado del CSC-W DV y corroborado por alta consistencia interna (alfa de Cronbach= 0.93-0.95), y la validez de constructo razonable (prueba de hipótesis).	(Boelhouwer et al., 2022), (Dorland et al., 2015)

Nota. "CSC-W DV" Lista de verificación de síntomas cognitivos para el trabajo al holandés, "CFA" Análisis Factorial Confirmatorio.

Fuente: elaboración propia.

Tabla 13. Pruebas de Cribado (Screening)

Herramienta de medición	Validación de escala	Limitación del método	Fiabilidad/ validez/ sensibilidad	Ref.
Mini-examen del estado mental (MMSE)	Sí	Muchos clínicos la reservan para pacientes en riesgo y/o sintomáticos que no se encuentran en estado crítico ni en fase terminal, son quienes tienen más probabilidades de beneficiarse del diagnóstico y el tratamiento.	Baja. Prueba breve de detección cognitiva que a menudo carece de la sensibilidad y especificidad adecuadas para detectar los cambios sutiles del CRCI. Si la prueba de detección sugiere CRCI, lo ideal es realizar una evaluación neuropsicológica completa para confirmar el diagnóstico.	(Brewster et al., 2017)

Nota. También conocido como “Mini-Mental State Examination” si bien se encuentra validado, su uso se encuentra mayormente indicado para cribado debido a su baja sensibilidad y especificidad.

Fuente: elaboración propia.

Tabla 14. Medidas de Calidad de Vida (QoL)

Herramienta de medición	Validación de escala	Limitación del método	Fiabilidad/ validez/ sensibilidad	Ref.
QoL mediante EORTC-QOL	Sí	Contiene solo 2 ítems que evalúan la función cognitiva, lo que no capturaría las complejidades y matrices inherentes al CRCI.	Alta. Demuestra consistencia interna, a pesar de esto, este cuestionario responde por tiempo*, no por grupo o tiempo del grupo x.	(Henneghan et al., 2021)

Nota. *Al responder por tiempo detecta cambios de tipo longitudinales de una persona, pero presenta limitación al comparar entre grupos en distintos escenarios.

Fuente: elaboración propia.

3.4. Factores relacionados con el deterioro cognitivo

Tabla 15. Factores relacionados con el deterioro cognitivo.

Factor	Tipo	Hallazgo/ Fuente
Elevación de IL-4	Protector	Se asoció con niveles de respuestas más rápidas y menos quejas autoinformadas (Bai & Yu, 2021).
Reserva cognitiva elevada	Protector Alto/ Predisponente Bajo	Amani en su estudio (Amani et al., 2024), reporta que el nivel educativo bajo fue uno de los factores significativamente asociados con un mayor deterioro cognitivo. Uclés, (San et al., n.d.), también lo identifica como factor de riesgo.
Actividad física*	Protector	Salerno (Salerno et al., 2021), encontró que las pacientes que cumplían con las guías de actividad física antes de la quimioterapia mostraron mejores puntuaciones cognitivas ($p < 0.05$). Cumplir las guías durante la quimioterapia también se asoció con una mejor cognición autoinformada ($p < 0.01$). Esto debido al incremento de la expresión de protectores nerviosos inducidos por BDNF y VEGF. Factores relacionados con la neurogénesis del hipocampo.
Apoyo psicosocial	Protector	Varios autores lo mencionan como parte de un manejo integral. Miyashita (Miyashita, 2024), y Uclés (San et al., n.d.), lo recomiendan como apoyo psicosocial en sus conclusiones.
Rehabilitación cognitiva post-TC	Protector	Stangler (Stangler et al., 2025), la describe como Intervenciones de entrenamiento cognitivo computarizado que han mostrado mejora de memoria, velocidad de procesamiento. Miyashita (Miyashita, 2024), la incluye como estimulación cognitiva para el manejo del CRCI.
Insomnio / Trastornos del Sueño	Predisponente	77.1% de las pacientes reportaron problemas de sueño (Azam et al., 123 C.E.). También es reportado por Herbst (Michael et al., 2023), identifican a los trastornos del sueño o insomnio como factores que contribuyen al deterioro cognitivo.
Elevación de IL-1 e IL-6 TNF- α	Predisponente	Jaiswara (Kumar Jaiswara & Kumar Shukla, 2023), identifica la activación de rutas inflamatorias (IL-1 β , IL-6, TNF- α). En cambio, Stangler (Stangler et al., 2025), lista como "Marcadores inflamatorios en plasma" asociados al CRCI.
Factores individuales como: ansiedad, fatiga e insomnio	Predisponente	Oliva (Oliva et al., 2024), señala que la fatiga, depresión y estrés desempeñan un papel mediador significativo. Azam (Azam et al., 123 C.E.), provee las estadísticas de prevalencia en supervivientes: 83% reporta fatiga, 77.1% reporta problemas de sueño y 74.4% reporta ansiedad. Herbst (Michael et al., 2023), también los agrupa como factores contribuyentes.
Edad avanzada	Predisponente	Es uno de los factores con más consenso. Amani et al. (Amani et al., 2024), lo reporta como significativamente asociado al deterioro. También es confirmado por Országhová (Országhová et al., 2021), Ren (Ren et al., 2019), Fleming (Fleming et al., n.d.) y Uclés (San et al., n.d.).

Polimorfismos genéticos, APOE y COMT	Predisponente	Bai (Bai & Yu, 2021), identifica variaciones genéticas (APOE ε4, COMT, BDNF). Stangler (Stangler et al., 2025), confirma los "Factores genéticos (APOE ε4, BDNF, polimorfismos de COMT)". Dias-Carvalho (Barbosa-Azevedo et al., 2024), también señala la genética (APOE) como factor de susceptibilidad.
Etnia	Predisponente	(Bai & Yu, 2021)

Nota. *Ejercicio en dependencia a las actividades realizadas durante los últimos 3 meses, va desde las actividades realizadas en la parte doméstica hasta un ejercicio de gran vigor para el cálculo del equivalente metabólico de la tarea (MET), mismo que incluyó toda actividad $\geq 3,0$ MET como una actividad física de intensidad moderada a vigorosa (MVPA). La MVPA a su vez, se clasificó como la actividad física (PA) que cumplía con las pautas (≥ 150 min/semana MVPA) o no si era inferior a esta cifra. Estudio realizado en 580 pacientes con Ca mamario en estadios I-IIIc y controles n=363 (Salerno et al., 2021).

Fuente: elaboración propia.

Limitaciones del análisis

Al sintetizar de forma crítica los hallazgos más importantes, se articulan las limitaciones y se consolida transversalmente la información.

-Heterogeneidad Metodológica. Como se corrobora con el apartado anterior, el punto más crítico se halla en la falta de estandarización en los instrumentos de medición (Dijkshoorn et al., 2021; Oliva et al., 2024; Ren et al., 2019); vislumbrado en las Tablas 11 a 14, cada estudio posee una sensibilidad característica de diversas herramientas empleadas. Un ejemplo de ello es el MMSE, el cual carece de la sensibilidad necesaria para detectar los sutiles déficits del CRCI (Ryan et al., 2021; Silverman et al., 2025). Por el lado de los autoinformes, el FACT-Cog mide la percepción de este déficit, pero falla por rendimiento objetivo (Janelsins et al., n.d.).

Esta discrepancia y heterogeneidad en las herramientas (objetivas, subjetivas y de cribado) no permite una comparación directa entre estudios, pero explica la amplia disparidad en las tasas de prevalencia reportadas (que oscilan del 15% al 75%) (Fleming et al., n.d.; Országhová et al., 2021).

Discrepancia Subjetivo-Objetiva. Evidenciado en la Tabla 3, donde se distingue una discrepancia entre el deterioro cognitivo subjetivo (autoinformado) y deterioro cognitivo objetivo (medido) (Kesler et al., 2023; Oliva et al., 2024). La prevalencia

de descontento acerca de la subjetividad del instrumento (44-75%) es detectado con mucha mayor frecuencia que el deterioro registrado a través de pruebas neuropsicológicas (21-34%). Esta "discrepancia" es una limitación crucial del campo al impedir una correcta interrelación en el impacto funcional de la QoL del paciente (subjetivo) frente al resultado de una prueba objetiva (Oliva et al., 2024).

Dificultad en la Atribución Causal (Factores de Confusión): Una limitación inherente que como última instancia dificultad al análisis a los investigadores es este punto, el cual impide aislar el CRCI de otros factores de confusión (Bai & Yu, 2021; Henneghan et al., 2025; Országhová et al., 2021; Ren et al., 2019). Evidenciado en la sección 3.4 (Factores Relacionados) y en la sección 3.2.2 (QoL), variables como la fatiga (reportada por el 83%), los trastornos del sueño (77.1%) y la ansiedad (74.4%) (Azam et al., 123 C.E.), ostentan mayor incidencia en los supervivientes. Estos síntomas merman la QoL e impactan directamente en el rendimiento cognitivo, impide que la neurotoxicidad de la quimioterapia sea atribuida como detonante del déficit de forma exclusiva.

Finalmente, en este estudio tanto el cribado como la extracción de datos serían realizados por un único investigador, lo que aumentaría el riesgo de sesgo de selección y extracción.

CONCLUSIONES

En respuesta a los objetivos de la tesis, se concluye lo siguiente:

- El CRCI no se limita al daño cerebral inducido por CT, sino de acuerdo con la bibliografía posee la tendencia hacia una caracterización anatomopatológica, fisiológica y clínica con manifestaciones mayoritariamente clínicas. Este fenómeno neurobiológico es real y multifactorial. El "quimiocerebro" no es únicamente una queja subjetiva del paciente. La evidencia de neuroimagen (RM y fMRI) confirma que se producen alteraciones estructurales objetivas, como la reducción del volumen de materia gris y blanca, y alteraciones funcionales, como cambios en la conectividad de la red neuronal por defecto (DMN) (Tabla 2, Tabla 4). Estos hallazgos (hiper e hipoactivación) se interpretan como mecanismos compensatorios del cerebro ante la injuria, lo que valida biológicamente el esfuerzo cognitivo adicional que reportan los pacientes.
- Existe una discrepancia entre la prevalencia subjetiva y la objetiva del CRCI. Este es uno de los hallazgos centrales del campo. La prevalencia del deterioro cognitivo subjetivo como FACT-Cog, es consistentemente alta, (Tabla 3). Sin embargo, la prevalencia del deterioro objetivo (medido por pruebas neuropsicológicas) es marcadamente menor (Tabla 3). Esta brecha es fundamental, pues sugiere que las pruebas objetivas actuales no capturarían la totalidad del impacto funcional que el CRCI tiene en la Calidad de Vida (QoL) del paciente.
- El impacto del CRCI se concentra en dominios específicos y afecta directamente la Calidad de Vida. Aunque las quejas son generalizadas, el deterioro objetivo medible se concentra en las funciones ejecutivas (planificación, fluidez verbal), la memoria (verbal y visual, a corto y largo plazo) y la velocidad de procesamiento (Tabla 1, Tabla 8). Esta afectación no es trivial; la literatura confirma de manera unánime (Tabla 9) que existe una relación directa y negativa entre el CRCI y la QoL, interfiere

significativamente en la capacidad del superviviente para reintegrarse a sus actividades laborales y cotidianas.

- La etiología del CRCI va más allá de la quimioterapia e involucra múltiples factores de riesgo. La revisión confirma que, si bien la quimioterapia es un factor clave (especialmente a dosis altas), no es el único agente causal. La radioterapia y la terapia endocrina también contribuyen al deterioro (Tabla 5). Además, se identificó un conjunto de factores predisponentes (Tabla 15), se destacan: la edad avanzada, los polimorfismos genéticos, la baja reserva cognitiva y la presencia de comorbilidades como la ansiedad, la fatiga y los trastornos del sueño, los cuales están presentes en más del 70% de los supervivientes (Sección 2.2.2). De hecho, una parte del deterioro estaría presente antes de iniciar el tratamiento, por lo que sugiere un rol de la inflamación inducida por el propio cáncer (Tabla 6).
- La falta de estandarización metodológica es la principal barrera para el avance del campo. El análisis de los métodos (Objetivo 3) revela que la principal limitación de toda la literatura sobre el CRCI es la extrema heterogeneidad metodológica (Sección 1.5). No existe un "estándar de oro" para la evaluación. Las pruebas de cribado como el MMSE son insensibles a los déficits sutiles del CRCI (Tabla 13). La gran variedad de pruebas objetivas (Tabla 11) y subjetivas (Tabla 12) utilizadas en los estudios impide la comparación directa entre ellos y la realización de análisis robustos, lo que explica la amplia e imprecisa disparidad en las tasas de prevalencia reportadas.

RECOMENDACIONES

Basado en las conclusiones anteriores, se proponen las siguientes recomendaciones para la práctica clínica y futuras investigaciones:

Para la práctica clínica

- Validar la queja subjetiva del paciente. Dado que la discrepancia entre el autoinforme y las pruebas objetivas es un hallazgo establecido, se tomará en serio la queja cognitiva del paciente como un indicador válido de malestar y afectación de la QoL, independientemente de que las pruebas de cribado sean normales.
- Implementar herramientas de cribado sensibles. Evitar el uso de pruebas insensibles como el MMSE. Se recomienda adoptar herramientas de autoinforme validadas para el cáncer, como el FACT-Cog, como método de cribado inicial para medir el impacto funcional percibido por el paciente.
- Manejo integral de factores de riesgo concomitantes. Se evalúa y maneja activamente las comorbilidades que exacerban el CRCI, como la ansiedad, la fatiga y los trastornos del sueño. El manejo de estos síntomas tendría un efecto directo en la mejora del rendimiento cognitivo.
- Fomentar factores protectores. Promover activamente entre los pacientes la actividad física y la estimulación cognitiva (reserva cognitiva), la evidencia (Tabla 15) sugiere que son estrategias de neuroprotección accesibles que mitigarían la severidad del deterioro.

Para futuras investigaciones

- Desarrollar un consenso metodológico (*core battery*). La recomendación más urgente es la estandarización. Se necesita un consenso internacional para establecer una batería de pruebas neuropsicológicas estándar (*core*

battery) que sea obligatoria en todos los estudios sobre CRCI. Esto es crucial para superar la heterogeneidad metodológica y permitir comparaciones válidas.

- Priorizar estudios longitudinales con medición basal. Es fundamental realizar más estudios longitudinales que incluyan una evaluación cognitiva basal (pretratamiento). Esto permitirá aislar los efectos neurotóxicos del tratamiento de los efectos de la inflamación inducida por el cáncer, la cirugía o el estrés del diagnóstico.

BIBLIOGRAFÍA

- Adroque, R. T., Herz, N., Halpern, D. J., Tracy, J., & Kahana, M. J. (2024). Multitrial free recall for evaluating memory. *Neuropsychology*, *38*(1), 58–68. <https://doi.org/10.1037/NEU0000910>
- Alberti, P., Salvalaggio, A., Argyriou, A. A., Bruna, J., Visentin, A., Cavaletti, G., & Briani, C. (2022). Neurological Complications of Conventional and Novel Anticancer Treatments. *Cancers 2022*, *Vol. 14*, Page 6088, *14*(24), 6088. <https://doi.org/10.3390/CANCERS14246088>
- Amani, O., Mohammad, |, Mazaheri, A., Moghani, M. M., Fariba Zarani, |, Rasool, |, Choolabi, H., & Mazaheri, M. A. (2024). *Chemotherapy-induced cognitive impairment in breast cancer survivors: A systematic review of studies from 2000 to 2021*. <https://doi.org/10.1002/cnr2.1989>
- Association, W. M. (2013). World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. *JAMA*, *310*(20), 2191–2194. <https://doi.org/10.1001/JAMA.2013.281053>
- Azam, M., Aslam, M., Basharat, J., Anwar Mughal, M., Shahid Nadeem, M., & Anwar, F. (123 C.E.). An empirical study on quality of life and related factors of Pakistani breast cancer survivors. *Scientific Reports* |, *11*, 24391. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-03696-9>
- Bai, L., & Yu, E. (2021). A narrative review of risk factors and interventions for cancer-related cognitive impairment. *Annals of Translational Medicine*, *9*(1), 72–72. <https://doi.org/10.21037/ATM-20-6443>
- Barbosa-Azevedo, M., Dias-Carvalho, A., Carvalho, F., & Costa, V. M. (2024). Chemotherapy-induced cognitive impairment and glia: A new take on chemobrain? *Toxicology and Applied Pharmacology*, *492*, 117085. <https://doi.org/10.1016/J.TAAP.2024.117085>

- Bauer, K., & Malek-Ahmadi, M. (2023). Meta-analysis of Controlled Oral Word Association Test (COWAT) FAS performance in amnesic mild cognitive impairment and cognitively unimpaired older adults. *Applied Neuropsychology: Adult*, 30(4), 424–430. <https://doi.org/10.1080/23279095.2021.1952590>
- Boelhouwer, I. G., Vermeer, W., & van Vuuren, T. (2022). Late Effects of Cancer Treatment, Job Resources, and Burnout Complaints Among Employees With a Breast Cancer Diagnosis 2-10 Years Ago: A Longitudinal Study. *Frontiers in Psychology*, 12. <https://doi.org/10.3389/FPSYG.2021.793138>
- Bouali, K. A., & Šikudová, E. (2025). Synthetic-to-real attentive deep learning for Alzheimer's assessment: A domain-agnostic framework for ROCF scoring. *Journal of Biomedical Informatics*, 171, 104929. <https://doi.org/10.1016/J.JBI.2025.104929>
- Brewster, K. K., Shalev, D., & Levenson, J. A. (2017). Chemotherapy-Related Cognitive Impairment #342. *Journal of Palliative Medicine*, 20(12), 1407. <https://doi.org/10.1089/JPM.2017.0524>
- Cancer of Any Site — Cancer Stat Facts*. (n.d.). Retrieved September 26, 2025, from <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/all.html>
- Chen, Y. X., Zhou, Y., Zhang, X. L., He, W. yan, Ye, Q., & Xu, M. (2025). Digital health interventions for cancer-related cognitive impairment in breast cancer patients: A scoping review. *Digital Health*, 11, 20552076251358296. <https://doi.org/10.1177/20552076251358297>
- Delis, D. C., Kramer, J. H., Kaplan, E., & Ober, B. A. (2016). California Verbal Learning Test--Second Edition. *PsycTESTS Dataset*. <https://doi.org/10.1037/T15072-000>

- Dijkshoorn, A. B. C., Haike, J., Van Stralen, E., Sloots, M., Schagen, S. B., Visser-Meily, J. M. A., Vera, J., & Schepers, P. M. (2021). Prevalence of cognitive impairment and change in patients with breast cancer: A systematic review of longitudinal studies. *Psycho-Oncology*, 30. <https://doi.org/10.1002/pon.5623>
- Dorland, H. F., Abma, F. I., Roelen, C. A. M., Smink, A., Feuerstein, M., Amick, B. C., Ranchor, A. V., & Bültmann, U. (2015). The Cognitive Symptom Checklist-Work in cancer patients is related with work functioning, fatigue and depressive symptoms: a validation study. *Journal of Cancer Survivorship*, 10(3), 545. <https://doi.org/10.1007/S11764-015-0500-9>
- Feng, Y., Fei Wang, Y., Juan Zheng, L., Shi, Z., Huang, W., & Jiang Zhang, L. (n.d.). *Network-level functional connectivity alterations in chemotherapy treated breast cancer patients: a longitudinal resting state functional MRI study*. <https://doi.org/10.1186/s40644-020-00355-6>
- Fleming, B., Edison, P., & Kenny, L. (n.d.). *State of the art reVleW Cognitive impairment after cancer treatment: mechanisms, clinical characterization, and management*. <https://doi.org/10.1136/bmj-2022-071726>
- Gates, P., Dhillon, H. M., Krishnasamy, M., Wilson, C., Gough, K., & Gates Priscilla, P. (2024). *Cancer-related cognitive impairment and wellbeing in patients with newly diagnosed aggressive lymphoma compared to population norms and healthy controls: an exploratory study*. 32, 238. <https://doi.org/10.1007/s00520-024-08441-2>
- Haywood, D., Baughman, F. D., Dauer, E., Haywood, J., Rossell, S., & Hart, N. H. (2024). It's about time: mitigating cancer-related cognitive impairments through findings from computational models of the Wisconsin Card Sorting Task. *BMC Cancer*, 24(1), 798. <https://doi.org/10.1186/S12885-024-12545-7>

Henneghan, A. M., Paolillo, E. W., Van Dyk, K. M., Franco-Rocha, O. Y., Patel, M., Bang, S. H., & Moore, R. C. (2025). Feasibility, reliability and validity of smartphone administered cognitive ecological momentary assessments in breast cancer survivors. *Frontiers in Digital Health*, 7, 1543846. <https://doi.org/10.3389/FDGTH.2025.1543846/BIBTEX>

Henneghan, A. M., Van Dyk, K., Kaufmann, T., Harrison, R., Gibbons, C., & Kesler, S. R. (2021). Measuring Self-Reported Cancer-Related Cognitive Impairment: Recommendations From the Cancer Neuroscience Initiative Working Group. *JNCI Journal of the National Cancer Institute*, 113(12), 1625. <https://doi.org/10.1093/JNCI/DJAB027>

International Ethical Guidelines for Health-related Research involving Humans. (2016). <https://doi.org/10.56759/RGXL7405>

Janelins, M. C., Mohamed, M., Peppone, L. J., Magnuson, A., Belcher, E. K., Melnik, M., Dakhil, S., Geer, J., Kamen, C., Minasian, L., Reagan, P. M., Mohile, S. G., Morrow, G. R., Ahles, T. A., & Heckler, C. E. (n.d.). *Longitudinal Changes in Cognitive Function in a Nationwide Cohort Study of Patients With Lymphoma Treated With Chemotherapy*. <https://doi.org/10.1093/jnci/djab133>

Kerkmann, A., Schinke, C., Dordevic, A., Kern, J., Bangemann, N., Finck, J., Blohmer, J. U., Ruprecht, K., Göpfert, J. C., Otto, C., Materne, B., Endres, M., Boehmerle, W., & Huehnchen, P. (2024). Chemotherapy-induced cognitive impairment and its long-term development in patients with breast cancer: results from the observational CICARO study. *The Oncologist*, 30(2), oyae268. <https://doi.org/10.1093/ONCOLO/OYAE268>

Kesler, S. R., Henneghan, A. M., Prinsloo, S., Palesh, O., & Wintermark, M. (2023). Neuroimaging based biotypes for precision diagnosis and prognosis in cancer-related cognitive impairment. *Frontiers in Medicine*, 10, 1199605. <https://doi.org/10.3389/FMED.2023.1199605>

- Kumar Jaiswara, P., & Kumar Shukla, S. (2023). *Chemotherapy-Mediated Neuronal Aberration*. <https://doi.org/10.3390/ph16081165>
- Lange, M., Joly, F., Vardy, J., Ahles, T., Dubois, M., Tron, L., Winocur, G., De Ruiter, M. B., & Castel, H. (2020). Cancer-related cognitive impairment: an update on state of the art, detection, and management strategies in cancer survivors. *Annals of Oncology*, 30(12), 1925. <https://doi.org/10.1093/ANNONC/MDZ410>
- Lentoor, A. G., & Motsamai, T. B. (n.d.). *Exploration of Neuroscience Correlation between self-perceived cognitive problems and objective cognitive impairment in non-CNS cancer patients in a resource-constrained health setting in South Africa*. <https://doi.org/10.37349/en.2025.100684>
- Li, X., Chen, H., Lv, Y., Chao, H. H., Gong, L., Li, C. S. R., & Cheng, H. (2018). Diminished gray matter density mediates chemotherapy dosage-related cognitive impairment in breast cancer patients. *Scientific Reports*, 8(1), 13801. <https://doi.org/10.1038/S41598-018-32257-W>
- Loonstra, A. S., Tarlow, A. R., & Sellers, A. H. (2001). COWAT Metanorms Across Age, Education, and Gender. *Applied Neuropsychology*, 8(3), 161–166. https://doi.org/10.1207/S15324826AN0803_5
- Merceur, M., Reilly, K. T., Bonan, I., Holé, J., Hummel, E., Cogné, M., & Jacquin-Courtois, S. (2024). A systematic review of rehabilitation programs for cognitive impairment related to breast cancer: Different programs at different times? *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*, 67(5), 101832. <https://doi.org/10.1016/J.REHAB.2024.101832>
- Miyashita, M. (2024). Chemotherapy-related cognitive impairment: What we need to know and what we can do. *Asia-Pacific Journal of Oncology Nursing*, 11(1), 100334. <https://doi.org/10.1016/j.apjon.2023.100334>

- Nakamura, H., & Maeda, H. (2023). Cancer Chemotherapy. *Fundamentals of Pharmaceutical Nanoscience*, 401–427. https://doi.org/10.1007/978-1-4614-9164-4_15
- Oliva, G., Giustiniani, A., Danesin, L., Burgio, F., Arcara, G., & Conte, P. (2024). Cognitive impairment following breast cancer treatments: an umbrella review. *The Oncologist*, 29(7), e848–e863. <https://doi.org/10.1093/ONCOLO/OYAE090>
- Oliveira, A. F., Santos, I. M., Fernandes, S., Bem-Haja, P., & Torres, A. (2022). Validation study of the Functional Assessment of Cancer Therapy-Cognitive Function-Version 3 for the Portuguese population. *BMC Psychology*, 10(1), 305. <https://doi.org/10.1186/S40359-022-01018-W>
- Onyedibe, M. C. C., Schmidt, M. E., Bizer, P., Zimmer, P., & Steindorf, K. (2025). Subjective and Objective Cancer-Related Cognitive Impairments Among Systemic and Radiation Therapy-Naïve Female Cancer Patients. *Cancer Medicine*, 14(8), e70908. <https://doi.org/10.1002/CAM4.70908>
- Országhová, Z., Mego, M., & Chovanec, M. (2021). Long-Term Cognitive Dysfunction in Cancer Survivors. *Frontiers in Molecular Biosciences*, 8, 770413. <https://doi.org/10.3389/FMOLB.2021.770413>
- (PDF) *Validity convergent and reliability test-retest of the rey auditory verbal learning test.* (n.d.). Retrieved November 1, 2025, from https://www.researchgate.net/publication/287784953_Validity_convergent_and_reliability_test-retest_of_the_rey_auditory_verbal_learning_test
- Quick Guide to Chemo Brain.* (2020). <https://TriageCancer.org/Video-SideEffectsatWork>

Ren, X., Boriero, D., Chaiswing, L., Bondada, S., St. Clair, D. K., & Butterfield, D. A. (2019). Plausible Biochemical Mechanisms of Chemotherapy-induced Cognitive Impairment (“Chemobrain”), a Condition That Significantly Impairs the Quality of Life of Many Cancer Survivors. *Biochimica et Biophysica Acta. Molecular Basis of Disease*, 1865(6), 1088. <https://doi.org/10.1016/J.BBADIS.2019.02.007>

Researched and Authored by Prof Michael C Herbst [D Litt et Phil (Health Studies); D N Ed; M Art et Scien; B A Cur; Dip Occupational Health ; Dip Genetic Counselling; Dip Audiometry and Noise Measurement; Diagnostic Radiographer; Medical Ethicist] Approved by Ms Elize Joubert, Chief Executive Officer [BA Social Work (cum laude); MA Social Work] Cancer Association of South Africa (CANSA) CANSA Fact Sheet on Chemo Brain. (2023).

Rodrigues, P. F. S., Bártolo, A., & Albuquerque, P. B. (2023). Memory Impairments and Wellbeing in Breast Cancer Patients: A Systematic Review. *Journal of Clinical Medicine* 2023, Vol. 12, Page 6968, 12(22), 6968. <https://doi.org/10.3390/JCM12226968>

Ryan, J., Woods, R. L., Murray, A. M., Shah, R. C., Britt, C. J., Reid, C. M., Wolfe, R., Nelson, M. R., Lockery, J. E., Orchard, S. G., Trevaks, R. E., Chong, T. J., McNeil, J. J., & Storey, E. (2021). Normative performance of older individuals on the Hopkins Verbal Learning Test-Revised (HVLT-R) according to ethno-racial group, gender, age and education level. *The Clinical Neuropsychologist*, 35(6), 1174–1190. <https://doi.org/10.1080/13854046.2020.1730444>

Salerno, E. A., Culakova, E., Kleckner, A. S., Heckler, C. E., Lin, P. J., Matthews, C. E., Conlin, A., Weiselberg, L., Mitchell, J., Mustian, K. M., & Janelins, M. C. (2021). Physical Activity Patterns and Relationships With Cognitive Function in Patients With Breast Cancer Before, During, and After Chemotherapy in a Prospective, Nationwide Study. *Journal of Clinical Oncology : Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 39(29), 3283–3292. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.03514>

San, H., De Dios, J., José, S., Fundado, C. R., Uclés Villalobos, V., & Centeno, G. R. (n.d.). *TEMA 6-2018: Quimiocerebro ¿Una entidad desconocida?* Retrieved September 23, 2025, from www.revistaclinicahsjd.ucr.ac.cr

Shapiro, A. M., Benedict, R. H. B., Schretlen, D., & Brandt, J. (1999). Construct and Concurrent Validity of the Hopkins Verbal Learning Test – Revised. *The Clinical Neuropsychologist*, *13*(3), 348–358.
<https://doi.org/10.1076/CLIN.13.3.348.1749>

Silverman, D. H. S., Sleurs, C., Gavrilă Laic, R. A., Amidi, A., Chen, B. T., Deprez, S., & McDonald, B. C. (2025). Neuroimaging studies of cognitive dysfunction following cancer and treatment. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*.
https://doi.org/10.1080/13803395.2025.2526647/ASSET/FB0E7ADF-E15D-4C3B-812C-40A90D37F9D5/ASSETS/GRAPHIC/NCEN_A_2526647_F0006_OC.JPG

Stangler, L. T. B., Robatto, A. A. de A., Freire, P. J. G., & Junior, G. de C. (2025). The challenge of chemotherapy-related cognitive impairment: assessing and managing cognitive decline after cancer treatment. *Ecancermedicalscience*, *19*. <https://doi.org/10.3332/ECANCER.2025.1958>

Tsiakiri, A., Christidi, F., Tsiptsios, D., Vlotinou, P., Kitmeridou, S., Bebeletsi, P., Kokkotis, C., Serdari, A., Tsamakis, K., Aggelousis, N., & Vadikolias, K. (2024). Processing Speed and Attentional Shift/Mental Flexibility in Patients with Stroke: A Comprehensive Review on the Trail Making Test in Stroke Studies. *Neurology International*, *16*(1), 210.
<https://doi.org/10.3390/NEUROLINT16010014>

Umfress, A., Speed, H. E., Tan, C., Ramezani, S., Birnbaum, S., Brekken, R. A., Sun, X., Plattner, F., Powell, C. M., & Bibb, J. A. (2021). Neuropathological Effects of Chemotherapeutic Drugs. *ACS Chemical Neuroscience*, *12*(16), 3038–3048.

https://doi.org/10.1021/ACSCHEMNEURO.1C00338/ASSET/IMAGES/MEDIUM/CN1C00338_0006.GIF

Utami, M. S. S., Sulastri, A., Santoso, J. B., Suryani, A. O., Goeritno, H., Widhianingtanti, L. T., & van Luitelaar, G. (2024). ADAPTATION OF REY AUDITORY VERBAL LEARNING TEST FOR INDONESIA: ITS VALIDITY AND RELIABILITY. *Acta Neuropsychologica*, *22*(1), 15–34.

<https://doi.org/10.5604/01.3001.0053.9735>

Whittaker, A. L., George, R. P., & O'malley, L. (2023). Prevalence of cognitive impairment following chemotherapy treatment for breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports*, *13*, 2135.

<https://doi.org/10.1038/s41598-022-05682-1>

Zhang, Y., Chen, Y. C., Hu, L., You, J., Gu, W., Li, Q., Chen, H., Mao, C., & Yin, X. (2020). Chemotherapy-induced functional changes of the default mode network in patients with lung cancer. *Brain Imaging and Behavior*, *14*(3), 847–856.




<https://doi.org/10.1007/S11682-018-0030-Y/METRICS>

ANEXOS

Anexo 1. Evaluación de sesgo ROBINS-I segunda parte

Study	Risk of bias domains							Overall
	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	
Long-Term Cognitive Dysfunction in Cancer Survivors	-	-	+	-	X	X	-	X
Longitudinal exploration of cancer-related cognitive impairment in patients with newly diagnosed aggressive lymphoma: Protocol for a feasibility study	-	-	+	+	-	+	+	-
Chemotherapy-induced cognitive impairment in breast cancer survivors: A systematic review of studies from 2000 to 2021	-	-	+	-	X	X	-	X
Longitudinal Changes in Cognitive Function in a Nationwide Cohort of Patients With Lymphoma	-	-	+	-	-	-	-	-
Chemotherapy-related cognitive impairment and kidney dysfunction	-	-	+	-	X	-	-	X
Cognitive Impairment Associated with Cancer	-	-	+	-	X	X	-	X
Neurological Complications of Conventional and Novel Anticancer Treatments	-	-	+	-	X	-	-	X
Chemotherapy-induced functional changes of the default mode network in patients with lung cancer	-	-	+	-	-	-	-	-
Physical Activity Patterns and Relationships With Cognitive Function in Patients With Breast Cancer Before, During, and After Chemotherapy	-	-	-	-	X	-	-	X
Clinical study of chemotherapy-related cognitive impairment in patients with non-Hodgkin lymphoma	X	-	+	+	+	-	+	-
Neuroimaging studies of cognitive dysfunction following cancer and treatment	-	-	+	-	X	-	-	X

Domains:
D1: Bias due to confounding.
D2: Bias due to selection of participants.
D3: Bias in classification of interventions.
D4: Bias due to deviations from intended interventions.
D5: Bias due to missing data.
D6: Bias in measurement of outcomes.
D7: Bias in selection of the reported result.

Judgement
 Serious
 Moderate
 Low