

# UNIVERSIDAD DE GUADALAJARA

---

CENTRO UNIVERSITARIO DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y AGROPECUARIAS  
DEPARTAMENTO DE CIENCIAS AMBIENTALES  
INSTITUTO DE NEUROCIENCIAS



## EVALUACIÓN NEUROPSICOLÓGICA DE NIÑOS SOBREVIVIENTES DE LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA TRATADOS CON QUIMIOTERAPIA INTRATECAL

TESIS PROFESIONAL  
QUE PARA OBTENER EL GRADO DE  
MAESTRA EN CIENCIA DEL COMPORTAMIENTO  
OPCIÓN NEUROCIENCIAS

PRESENTA

REBECA ACKERMAN VALADEZ

Directora de tesis: Dra. Esmeralda Matute Villaseñor  
Comité tutorial: Dra. Julieta Ramos Loyo  
Mtro. Sergio Meneses Ortega  
Asesor en estadística: Lic. Daniel Zarabozo E. de R.

GUADALAJARA, JAL.

ABRIL DEL 2000

*A Valeria, quien enriquece mi vida más allá de lo que jamás seré capaz de expresar con palabras.*

*A mi madre, por enseñarme a vivir siempre con optimismo y por brindarme su amor y apoyo incondicional para que éste trabajo llegara a su fin.*

*A la memoria de mi querido padre, quien me enseñó a confiar que mis sueños pueden volverse realidad.*

*A mis hermanos, Beatriz, Luis Esteban y Roberto, quienes me enseñan el verdadero valor de las cosas de la vida.*

**Agradecimientos:**

*A la Dra. Esmeralda Matute  
por todo el apoyo y la confianza que me ha brindado.*

*A la Dra. Julieta Ramos  
por darme su amistad, sus valiosos consejos  
y por sus experiencias compartidas.*

*Al Mtro. Sergio Meneses  
por brindarme su amistad, facilitarme el aprendizaje  
y por su valioso tiempo dedicado a la revisión de este trabajo.*

*Al Lic. Daniel Zarabozo  
por el apoyo que me otorgó en la realización de éste trabajo.*

*A Judith Suro  
por darme su valiosa amistad y  
compartir conmigo los momentos difíciles.*

*A Adriana, Teresita, Olga, Lupita y Adriana  
por brindarme todo su apoyo y su valiosa amistad.*

*A todos mis amigos y amigas,  
en especial a Maritza, Mertz, Rosela, Blanca y Tere,  
quienes siempre están en el momento preciso para  
compartir las experiencias más importantes de mi vida.*

*A las Dras. Amparo Esparza y Beatriz López  
del Centro Médico de Occidente por  
las atenciones prestadas para la  
elaboración de este proyecto.*

# Indice

<b>Resumen</b>	
<b>Introducción</b>	1
<i>Capítulo 1</i>	
<b>¿Qué es la leucemia aguda linfoblástica?</b>	5
A) Definición	5
B) Incidencia	6
C) Etiología	7
<i>a) Factores genéticos</i>	7
<i>b) Factores ambientales</i>	8
<i>c) Factores virales</i>	9
D) Clasificación	9
<i>a) Morfología y citoquímica</i>	9
<i>b) Fenotipo Inmunológico</i>	11
E) Síntomas clínicos	11
<i>a) Manifestaciones clínicas iniciales</i>	11
<i>b) Datos hematológicos iniciales</i>	12
F) Diagnóstico	12
G) Pronóstico	14
H) Tratamiento	16
a) Modalidades de tratamiento	16
1. <i>Quimioterapia</i>	16
2. <i>Radioterapia</i>	18
b) Fases del tratamiento	20

1. <i>Inducción de la remisión</i>	20
2. <i>Tratamiento sobre el SNC</i>	21
3. <i>Tratamiento de consolidación e intensificación</i>	22
4. <i>Quimioterapia de continuación o mantenimiento</i>	23
5. <i>Tratamiento para reincidencia</i>	23
I) <i>Secuelas tardías del tratamiento</i>	24
<i>Capítulo 2</i>	
<b>Efectos tardíos del tratamiento sobre el sistema nervioso central</b>	27
A) <i>Alteraciones morfológicas en el sistema nervioso central</i>	27
B) <i>Actividad electroencefalográfica como índice de neurotoxicidad</i>	32
<i>Capítulo 3</i>	
<b>Efectos tardíos del tratamiento sobre el funcionamiento neuropsicológico</b>	36
A) <i>Efectos de la radioterapia craneal sobre funcionamiento Neuropsicológico</i>	37
B) <i>Efectos de la quimioterapia intratecal sobre el funcionamiento neuropsicológico</i>	46
C) <i>Factores que modulan el funcionamiento neuropsicológico</i>	51
a) <i>Edad</i>	51
b) <i>Género</i>	54
D) <i>Mecanismos fisiológicos y correlaciones con las alteraciones neuropsicológicas</i>	54
<i>Capítulo 4</i>	
<b>Trabajo experimental</b>	61
A) <i>Planteamiento del problema</i>	61
a) <i>Objetivos</i>	64
b) <i>Hipótesis</i>	64
B) <i>Método</i>	65
a) <i>Lugar de la investigación</i>	65
b) <i>Sujetos</i>	65

c) <i>Material</i>	67
d) <i>Procedimiento</i>	73
e) <i>Variables</i>	73
f) <i>Análisis de los datos</i>	75
<b>Capítulo 5</b>	
<b>Resultados</b>	77
A) Efecto de la quimioterapia profiláctica en el sistema nervioso central	77
1. Desarrollo intelectual (WISC-RM)	77
2. Atención	81
3. Memoria y aprendizaje	88
B) Efecto de la edad de inicio de la quimioterapia profiláctica en el sistema nervioso central	92
1. Desarrollo intelectual (WISC-RM)	92
2. Atención	97
3. Memoria y aprendizaje	107
<b>Capítulo 6</b>	
<b>Discusión</b>	113
<b>Bibliografía</b>	146
<b>Glosario</b>	154
<b>Anexo</b>	156



## Resumen

Se ha encontrado que los niños sobrevivientes de leucemia aguda linfoblástica (LAL) que recibieron una combinación de radioterapia craneal (RT) con quimioterapia intratecal (QT IT) como medida profiláctica del sistema nervioso central, presentan alteraciones en el funcionamiento neuropsicológico.

Debido a que los protocolos recientes han excluido la RT en los pacientes de riesgo habitual, en la actualidad son pocas las investigaciones que han estudiado los efectos de la QT IT sobre las funciones cognitivas. Los hallazgos en estas investigaciones son muy diversos y en algunos casos se reporta que un proceso está afectado cuando en realidad se utilizó una sola tarea diseñada para evaluar un solo elemento del proceso.

Dado que los procesos cognoscitivos están constituidos por elementos que dependen de la actividad de diversos sistemas neuronales, el objetivo de este trabajo fue evaluar de manera más fina, la capacidad intelectual y algunos elementos de la atención, de la memoria y del aprendizaje de un grupo de niños sobrevivientes a largo plazo de LAL y de un grupo control de niños sanos con el propósito de conocer si la QT IT afecta los procesos ya mencionados y de ser así, determinar si las alteraciones son dependientes de la edad en la que se administró el tratamiento.

La capacidad intelectual la evaluamos utilizando el WISC-RM. De los elementos que constituyen la atención, valoramos el nivel de alertamiento y el sostenimiento de la atención mediante la prueba de ejecución continua (X) y la atención visuoespacial a través de una tarea de Posner. Por otra parte, los procesos de memoria y de aprendizaje fueron evaluados con una batería muy completa diseñada especialmente para la población infantil.

En el estudio evaluamos, de forma contrabalanceada y en dos sesiones de dos horas aproximadamente, a 20 pacientes, 9 niñas y 11 niños, con remisión completa de LAL que recibieron además de quimioterapia sistémica, QT IT como profilaxis al sistema nervioso central, y 20 niños sanos pareados por edad, sexo y nivel sociocultural.

Los resultados encontrados indican que los sobrevivientes de LAL tienen afectados algunos elementos de los procesos cognoscitivos, mientras que otros permanecen intactos. Observamos que independientemente de la edad en la que administra la QT IT, se presentan alteraciones cognoscitivas, aunque cabe destacar que las funciones afectadas y el grado de severidad encontrado fueron diferentes entre los niños que recibieron el tratamiento antes de los cuatro años de edad y los que lo recibieron posteriormente.

De acuerdo a lo anterior, podríamos sugerir que la alteración específica de algunos de estos elementos puede reflejar la susceptibilidad de un sistema neuronal en una etapa particular del desarrollo, de tal forma creemos que es importante brindar seguimiento al desarrollo neuropsicológico de los niños que reciben QT IT como tratamiento profiláctico del SNC con el propósito de otorgarles el apoyo necesario para compensar las alteraciones que pidieran presentar.

## Introducción

La *leucemia aguda linfoblástica* (LAL) es el tipo de cáncer que se presenta con mayor frecuencia en la población infantil (Sierrasesúmaga y col., 1992; Pui y Crist, 1994).

En décadas pasadas, la probabilidad de sobrevivencia de un niño con LAL era casi nula; sin embargo, en la actualidad, se reporta que aproximadamente el 65% de los pacientes tratados tiene la oportunidad de seguir viviendo libre de esta enfermedad debido a la precisión de los métodos de diagnóstico empleados y al desarrollo de modalidades terapéuticas de mayor eficiencia (Rowland, 1989).

Los avances en el tratamiento de la LAL realizados hasta el momento se deben en gran medida, a la radiación y a diversos agentes quimioterapéuticos administrados directamente en el sistema nervioso central (SNC) como medida profiláctica. Así, desde 1970, el protocolo de tratamiento convencional para la LAL incluyó, además de la quimioterapia sistémica (QS), la profilaxis del SNC mediante la combinación de radioterapia craneal (RT) a dosis de entre 1 800 y 2 400 cGy con 5 ó 6 dosis de quimioterapia intratecal (QT IT). De esta manera, uno de los grandes beneficios del tratamiento profiláctico es la eliminación de las células cancerosas que pudieran haberse infiltrado al cerebro y a las meninges, reduciendo así la probabilidad de una recaída en el SNC (Ortega, 1992).

El éxito obtenido al emplear estos métodos terapéuticos agresivos ha permitido que los pacientes que padecen de esta enfermedad posean mayores expectativas de remisión completa o de curación total, logrando que día con día el tiempo de sobrevivencia y el número de niños sobrevivientes de LAL se vean incrementados. Sin embargo, es importante reconocer que además de proporcionar beneficios, estas

modalidades de tratamiento pueden generar una variedad de efectos colaterales tanto de curso inmediato como a largo plazo. De tal forma, en la literatura se reporta constantemente que la calidad de vida de los sobrevivientes de LAL se ve afectada por la aparición de metástasis, problemas cardíacos y endocrinos, alteraciones neurológicas y neuropsicológicas, y de otras secuelas asociadas a la agresión que representa la aplicación prolongada de quimioterapia y radiación.

De tal forma que al presentarse la posibilidad de remisión completa de esta enfermedad, surge la preocupación por mejorar la calidad de vida de los niños sobrevivientes de LAL. Dentro de éste interés, estudiar el desarrollo neuropsicológico de los niños que han recibido tratamiento profiláctico en el SNC es de suma importancia, ya que de éste dependen en gran medida el desempeño escolar y social. Diversos grupos de investigadores se han centrado en evaluar el funcionamiento de los procesos neuropsicológicos e intelectuales de los niños con LAL que recibieron una combinación de QT IT y RT como medida profiláctica. Es así, que desde hace ya varios años, se ha reportado la presencia de alteraciones en el funcionamiento neurocognitivo de sobrevivientes a largo plazo de ésta enfermedad (Eiser y Lansdown, 1977; Eiser, 1978, 1980; Jannoun, 1983; Brouwers et al., 1985; Peckham et al., 1988; Schuler et al., 1990; Halberg et al., 1991; Weber et al., 1992).

La severidad y diversidad de los déficit neurocognitivos a largo plazo asociados a la combinación de RT y QT IT ha provocado que los protocolos modernos excluyan la RT en pacientes con leucemia de riesgo habitual y utilicen solamente la QT IT como medida preventiva del SNC con el objetivo de que la severidad de éstos déficits sea menor. Dado el reciente uso de éste protocolo preventivo, son relativamente pocas las investigaciones que han estudiado las alteraciones neuropsicológicas a largo plazo en niños con LAL que recibieron únicamente QT IT (ver sin embargo, Obetz et al., 1979, Pavlovsky et al., 1983; Rowland, et al., 1984; Copeland, et al., 1988, 1996; Dowell et al., 1991; Ochs et al., 1991; Giralt et al., 1992; Brown et al., 1992a, 1992b, 1996; Ueberall et al., 1997).

Más aún, los resultados observados en los trabajos realizados sobre niños con LAL que recibieron exclusivamente QT IT son muy diversos, ya que por una parte,

mientras algunos autores reportan alteraciones en algunos procesos neuropsicológicos (Copeland, et al., 1996; Ochs et al., 1991; Giralt et al., 1992; Brown et al., 1992b, 1996), otros niegan que la QT IT produzca secuelas en el funcionamiento cognoscitivo (Obetz et al., 1979; Tamaroff et al., 1982; Rowland, et al., 1984). Por otra parte, la mayoría de los hallazgos de las investigaciones que reportan secuelas neuropsicológicas, difieren en los tipos de procesos que se encuentran alterados en los sobrevivientes a largo plazo de LAL, aún en los casos en que se han utilizado instrumentos de evaluación similares o idénticos. Posiblemente estas diferencias se deban a la dificultad para controlar algunas variables como la edad de inicio de la LAL, el tiempo transcurrido desde el diagnóstico inicial hasta el momento de la evaluación neuropsicológica, el constante desarrollo de los procesos cognoscitivos así como la dosis y los tipos de fármacos administrados, entre otras.

En la actualidad, la QT IT forma parte del protocolo de tratamiento que se administra a los niños con diagnóstico de LAL que acuden al Centro Médico de Occidente de la Ciudad de Guadalajara. El Hospital de Pediatría de este centro médico brinda seguimiento a pacientes que finalizaron su tratamiento y que se han mantenido en remisión completa por un periodo de hasta 8 años.

La neuropsicología infantil constituye una forma de abordar la compleja relación entre el cerebro que ha sido tratado con QT IT y el funcionamiento neurocognitivo de un ser humano en desarrollo, ya que proporciona instrumentos para evaluar las capacidades cognoscitivas y conductuales dentro de un marco conceptual que considera factores como la edad en la que sucede una agresión en el SNC y los cambios progresivos que ocurren de manera natural como consecuencia del desarrollo.

El objetivo de esta investigación es analizar los efectos de la QT IT sobre el funcionamiento neuropsicológico de un grupo de niños sobrevivientes a largo plazo de LAL que se encuentra en remisión completa y que concluyó el tratamiento por lo menos un año antes de la administración de las pruebas cognoscitivas. Para tal propósito, evaluaremos la capacidad intelectual y los procesos de atención, memoria y aprendizaje con una amplia selección de instrumentos que nos permitan un mejor acercamiento a los elementos que participan en estos procesos complejos.

En la primera parte de esta tesis se presentan los aspectos médicos básicos para comprender las características de la leucemia aguda linfoblástica. De manera general, se hace referencia a la definición, incidencia, etiología, clasificación, síntomas clínicos, diagnóstico y pronóstico de la enfermedad, haciendo énfasis en las modalidades y fases del tratamiento.

En el segundo capítulo se analizan los hallazgos reportados en la literatura especializada sobre los efectos tardíos del tratamiento profiláctico en el sistema nervioso central, presentando los tipos de lesión más frecuentes y la actividad electroencefalográfica como un índice de neurotoxicidad.

En tanto que en el tercer capítulo se hace una revisión de las investigaciones que han estudiado los efectos de las diversas modalidades de tratamiento profiláctico sobre el funcionamiento neuropsicológico y el desempeño escolar. Además se hace referencia a los factores que modulan el funcionamiento neuropsicológico y a los mecanismos fisiológicos que se correlacionan con las alteraciones cognoscitivas en los niños que recibieron QT IT.

En los siguientes capítulos, se presenta el desarrollo del trabajo experimental realizado, los resultados obtenidos y se plantea una discusión de acuerdo a los hallazgos encontrados.

## Capítulo 1

### ¿ Qué es la leucemia aguda linfoblástica?

#### A) Definición

La leucemia aguda linfoblástica (LAL) es una enfermedad neoplásica que se caracteriza por un aumento excesivo e ilimitado del número de glóbulos blancos (leucocitos) anormales en la sangre circulante. La producción anormal de los glóbulos blancos se origina como consecuencia de la mutación cancerosa de una célula linfoide en la médula ósea hematopoyética, en un ganglio linfático o en otro tejido linfoide. Estas células malignas proliferan incontroladamente y se difunden hasta llegar a otras partes del organismo. En esta enfermedad, las células leucémicas (blastos) dejan de desempeñar la función que les corresponde y, como consecuencia, no pueden brindar la protección de inmunidad en la que generalmente participan los glóbulos blancos (Guyton, 1977).

En la LAL, el proceso canceroso produce células raras e indiferenciadas por lo que se considera como una enfermedad heterogénea en la que las células malignas expresan diversos fenotipos linfocitarios y responden de manera variable a la quimioterapia (Ortega, 1992).

El primer efecto de la leucemia es el crecimiento metastático de células blancas en diversas zonas anormales; por ejemplo, los glóbulos blancos de la médula ósea pueden reproducirse de manera que invadan el hueso vecino, provocando dolor y la tendencia a fracturas. La leucemia también se puede difundir a bazo, ganglios linfáticos, hígado y a otras regiones vasculares. En cada una de estas zonas las

células malignas invaden a los tejidos vecinos, y utilizan sus elementos metabólicos causando destrucción tisular (Guyton, 1977).

En general, la leucemia origina frecuentemente el desarrollo de infecciones, anemia grave y hemorragia causada por trombocitopenia (ausencia de plaquetas), debido esencialmente a que la médula ósea normal es desplazada por células malignas. Sin embargo, el efecto de la leucemia que parece tener mayor importancia es el hecho de que las células cancerosas en crecimiento aprovechan de manera excesiva los substratos metabólicos que las células normales necesitan. Es decir, las células nuevas que son producidas a gran velocidad por los tejidos leucémicos requieren de cantidades extraordinarias de los elementos nutritivos que son proporcionados por los líquidos corporales, en especial de los aminoácidos y de las vitaminas. Como consecuencia, la energía del paciente se deteriora en gran medida, ya que mientras los tejidos leucémicos crecen, los demás se debilitan debido a una deficiencia metabólica prolongada que incluso puede causar la muerte (Guyton, 1977).

## **B) Incidencia**

Tanto la incidencia absoluta del cáncer infantil, como la relativa a cada tipo, varían de acuerdo con la edad. Un cuarenta por ciento de los tumores infantiles se desarrollan durante los primeros 4 años de vida. El neuroblastoma, tumor de Wilms, LAL, retinoblastoma y hepatoblastoma tienen su pico de incidencia máxima antes de los 5 años de edad, lo que sugiere que estos padecimientos tienen un origen patogénico prenatal (Sierrasesúmaga y cols., 1992).

La LAL es el cáncer más frecuente en la población infantil, y constituye el 80 por ciento de las leucemias agudas en los pacientes menores de 15 años, presentando un pico de mayor incidencia entre los 3 y los 5 años de edad. Su frecuencia es ligeramente mayor en los varones (Ortega, 1992).

En países desarrollados, las leucemias agudas (linfoblástica, mieloblástica y monoblástica), después de los accidentes, son la causa más frecuente de muerte entre los menores de 15 años. De esta manera, se estima que ocurre un caso por cada 25,000 niños por año. Por lo cual, se calcula que en una ciudad que cuenta con una

población como la de Guadalajara, ocurrirán de 160 a 200 casos nuevos cada año (Mariscal, 1993).

### **C) Etiología**

El agente de la transformación leucémica de los linfocitos inmaduros y de las células progenitoras es desconocido. No obstante, se sabe que las causas que pueden contribuir a esta transformación incluyen factores genéticos, ambientales y virales.

#### **a) Factores genéticos**

En general, cualquier tipo de cáncer puede ser considerado como una enfermedad genética si se toma en cuenta que se desarrolla a partir de una alteración del ácido desoxirribonucleico (ADN) que transforma a una célula normal en una célula tumoral. Sin embargo, debido a que los mecanismos que facilitan la alteración genética son de gran complejidad, no siempre es posible conocerlos. Los avances realizados en las diferentes técnicas de estudio cromosómico han permitido identificar una serie de alteraciones constitucionales del cariotipo que claramente se asocian a un mayor riesgo de cáncer en las personas portadoras de tales alteraciones. En ocasiones, el mecanismo de oncogénesis queda explicado a la luz de los actuales conocimientos de biología molecular, al haberse demostrado que la activación de un oncogén o la pérdida de un antioncogén originan el proceso, como ocurre en los casos del retinoblastoma o del tumor de Wilms (Sierrasesúmaga et al., 1992).

Los estudios realizados han identificado una serie de alteraciones cromosómicas que se asocian a un mayor riesgo de desarrollar cáncer. Específicamente, se ha observado que los pacientes con síndrome de Down presentan un riesgo de padecer leucemia aguda quince veces superior al de la población. También la ataxia telangiectásica, el síndrome de Bloom y la anemia de Fanconi se han asociado con una elevada incidencia de leucemia y linfoma debido a su fragilidad cromosómica (Sierrasesúmaga et al., 1992).

Los pacientes que padecen de algunas alteraciones en el sistema inmunológico también tienen un riesgo elevado de desarrollar LAL. Entre estas alteraciones se

encuentran la inmunodeficiencia grave combinada que se caracteriza por la falta de respuesta inmune de los linfocitos T y B, y el síndrome de Wiskott-Aldrich que es una alteración hereditaria con una inmunodeficiencia del tipo T con incapacidad de formar anticuerpos frente a ciertos antígenos (Sierrasesúmaga et. al., 1992).

### **b) Factores ambientales**

Se ha encontrado que diversos factores del medio ambiente pueden predisponer al desarrollo de cáncer. Aquí se puede incluir la contaminación, las radiaciones ionizantes y las producidas por materiales radioactivos y por los rayos X, la degradación en los alimentos debido a la presencia de hormonas en la carne industrial, los pesticidas, las sustancias químicas y la exposición a productos químicos industriales (Bayes, 1985; citado en Grau, 1993).

Actualmente, se han evaluado diversos compuestos químicos que se relacionan con un riesgo elevado de contraer cáncer. La exposición a estos agentes puede ser vía transplacentaria, por contaminación de alimentos, agua o aire, o de forma iatrogénica al ser sometidos a tratamientos tóxicos. El riesgo elevado de desarrollar leucemia se ha asociado al cloranfenicol; además se ha observado que existe una relación directa significativa entre el número de cigarrillos fumados por día durante el embarazo y el riesgo en la descendencia para presentar linfomas no-Hodgkin, LAL y tumor de Wilms (Sierrasesúmaga et al., 1992).

La exposición a radiaciones ionizantes conduce a una incidencia muy elevada de leucemia, cáncer de tiroides, mama en la mujer, pulmón, cerebro, hueso y piel. El efecto de la radiación depende de factores físicos tales como la dosis de absorción y la calidad de la radiación, así como de factores biológicos como sexo, edad y tipo de tejido expuesto. Se ha demostrado que en niños menores de 10 años de edad expuestos a dosis de 100 cGy (centigray) o más durante las explosiones de las bombas atómicas en Japón, la incidencia de leucemias agudas y crónicas durante los 15 años siguientes es 20 veces mayor, con un pico de incidencia a los 5 años (Sierrasesúmaga et. al., 1992).

### **c) Factores virales**

La hipótesis de una implicación viral en la etiología del cáncer ha sido propuesta desde principios del siglo XX y se ha basado esencialmente en estudios sobre animales y en menor grado, en algunas pruebas de que la infección viral acompaña a ciertos tumores propios del ser humano. No obstante, cabe destacar que estos virus no se comportan como los de las enfermedades infecciosas ya que no producen contagio de persona a persona. Por ejemplo, los retrovirus constituyen una familia de virus RNA caracterizados por poseer una actividad DNA polimerasa RNA dependiente, y sus miembros, en general no patógenos, tienen diferentes capacidades biológicas y patogénicas. Inicialmente fueron descubiertos como inductores de cáncer en animales (leucemia y sarcomas en aves), hoy en día se reconoce su acción en una variedad de enfermedades de carácter tumoral, inflamatorio o inmunológico . (Sierrasesúmaga et. al., 1992).

El primer virus que se relacionó con el cáncer humano fue el HTLV-I, inductor de leucemia de células T en el adulto. Este infecta y se replica preferentemente en las células T cooperador del ser humano. En cultivo, transforma e inmortaliza las células infectadas. Se produce una activación policlonal de muchas de las células infectadas y, eventualmente, por un mecanismo desconocido, una célula con capacidad de replicación da lugar a una línea leucémica (Sierrasesúmaga et. al., 1992).

### **D) Clasificación**

La LAL puede ser clasificada de acuerdo a distintos criterios con la finalidad de incluir a los pacientes a determinados protocolos clínicos. De esta manera se han establecido las siguientes clasificaciones considerando la morfología, la citoquímica y los inmunofenotipos de las células leucémicas.

#### **a) Morfología y citoquímica**

En 1976, la agrupación internacional Franco-Americana-Británica, elaboró un sistema de clasificación basado en las características morfológicas y citoquímicas de las células linfoblásticas de la médula ósea, en donde las células malignas pueden ser

designadas de acuerdo a su morfología, como L1, L2 y L3; siendo de mayor frecuencia la L1 en la LAL infantil.

La morfología L1 se caracteriza por contener pequeñas células linfoblásticas y la L2 por presentar células un poco más grandes y de formas irregulares, sin embargo, la diferencia entre estas dos morfologías es todavía subjetiva a pesar de la existencia de un sistema de puntuación.

En contraste con las morfologías anteriores, la L3 se caracteriza principalmente por tener células grandes y homogéneas (Ortega, 1992; Pui y Crist, 1994). La distribución de estos subtipos en los niños es la siguiente: entre el 80 y el 85 por ciento en la LAL corresponde al L1, entre el 12 y el 15 por ciento al L2 y menos del 3 por ciento al L3 (Ortega, 1992).

La realización del estudio de reacciones citoquímicas y enzimáticas es esencial para confirmar el diagnóstico de leucemia, pero en el último de los casos, la biopsia de la médula ósea es la que permite asegurarlo definitivamente. En la citología hemática se detecta una disminución de los eritrocitos y de las plaquetas con elevación de los glóbulos blancos. En ocasiones se observan los blastos en el examen microscópico de sangre periférica. El diagnóstico confirmatorio se establece con la biopsia de médula ósea que consiste en tomar una muestra del tejido productor de células sanguíneas para examinarlas al microscopio; donde se encuentra la presencia de una gran número de blastos o células leucémicas.

Además, la biopsia de médula ósea permite identificar el tipo de leucemia de que se trata así como los niveles de reserva de las otras series sanguíneas. La leucemia puede también confundirse con otras enfermedades, de las cuales unas son malignas y otras no; por ejemplo, los linfomas son tumores malignos de los ganglios linfáticos capaces de producir síntomas muy semejantes a la leucemia pero que requieren de tratamiento diferente.

De esta forma, existen otros padecimientos que se asemejan a la leucemia. Por lo que, es el análisis de los datos clínicos, del laboratorio y de la médula ósea lo que permite establecer el diagnóstico definitivo (Ortega, 1992; Mariscal, 1993; Pui y Crist, 1994).

### **b) Fenotipo Inmunológico**

La clasificación en inmunofenotipos está basada en que los linfoblastos leucémicos expresan antígenos correspondientes a las células linfocitarias B o T en distintas fases de desarrollo. Aproximadamente el 80 por ciento de las LAL se caracterizan por tener estirpe celular B. Estas se pueden distinguir en subtipos dependiendo del grado de maduración o de desarrollo que presentan: *B inmaduro*, *pre-B* y *B maduro* (Ortega, 1992; Pui y Crist, 1994).

Del 15 al 20 por ciento de las LAL son de estirpe celular T y expresan antígenos propios de estas células. Dentro del tipo T se puede distinguir a los subtipos *inmaduro*, *intermedio* y *maduro*, dependiendo de la expresión de los distintos antígenos de diferenciación de los timocitos. Sin embargo, la diferenciación de las células T no tiene implicaciones en el pronóstico, comparables a las de los tipos celulares B. En ocasiones, la diferenciación entre los estirpes celulares B o T no aparece con claridad, posiblemente porque la transformación neoplásica de un progenitor linfoide puede tener el potencial para diferenciarse en ambas líneas celulares; este tipo de leucemia entra en la subcategoría de leucemias agudas indiferenciadas. Asimismo, hay LAL en las que no se pueden identificar marcadores de células T o B, por lo cual se les ha denominado como "nulas" (Ortega, 1992; Pui y Crist, 1994).

Se ha observado que mientras las clasificaciones morfológicas L1 y L2 no tienen relación con el fenotipo inmunológico o con las características genéticas de las células leucémicas linfoblásticas, la L3 si correlaciona con el fenotipo de las células B maduras (Ortega, 1992; Pui y Crist, 1994).

## **E) Síntomas clínicos**

### **a) Manifestaciones clínicas iniciales**

Las manifestaciones clínicas que se presentan al inicio de la LAL infantil son muy diversas. En el momento del diagnóstico el paciente puede estar prácticamente asintomático, motivo por el cual el hallazgo se realiza de forma casual, o, por el contrario, la enfermedad puede iniciarse de manera aguda presentándose ya sea,

fiebre elevada y hemorragia o bien, masas tumorales. Pero ambas circunstancias son excepcionales, ya que lo común es que la enfermedad se manifieste de forma subaguda en el curso de varios días o semanas, siendo los signos y síntomas más frecuentes: cansancio, malestar, anorexia, fiebre o infecciones de curso prolongado, dolor en extremidades o articulaciones, púrpura y dolor abdominal. Cuando se realiza la exploración física los hallazgos más frecuentes son palidez, hepatomegalia, esplenomegalia, adenopatías y púrpura. Es común que antes de llegar al diagnóstico correcto, algunos pacientes sean diagnosticados de diversas enfermedades infecciosas, reumáticas o de anemia (Pinkel, 1976; Ortega, 1992).

#### **b) Datos hematológicos iniciales**

Las manifestaciones hematológicas al inicio de la LAL son las siguientes (Ortega, 1992):

1. El 90 por ciento de los pacientes presenta anemia, siendo ésta frecuentemente de gran intensidad.
2. La trombocitopenia, o ausencia de plaquetas, se observa en forma severa o moderada en el 80 por ciento de los casos.
3. Las cifras de leucocitos pueden ser variables. En dos tercios de los casos son bajas, normales o moderadamente altas (hasta  $20 \times 10^9/L$ ), y más elevadas en los casos restantes. Se ha observado que en los casos con leucocitosis muy elevada la mayor parte de los leucocitos son células leucémicas, mientras que la proporción de éstas células es muy variable cuando la cifra de leucocitos no es tan alta.
4. Entre los hallazgos biológicos que se presentan con frecuencia destacan la elevación de la deshidrogenasa láctica y de la hiperuricemia.

#### **F) Diagnóstico**

En el 90 por ciento de los casos, se obtiene el diagnóstico de LAL a través de una historia clínica cuidadosa, de la exploración física, del examen de la sangre periférica y, fundamentalmente, con la biopsia de la médula ósea. Por lo general, el aspirado medular muestra una celularidad elevada, con substitución casi total de la celularidad

normal por células blásticas anormales. Cuando los exámenes morfológicos y la citoquímica no son concluyentes se recurre al estudio del fenotipo inmunológico el cual permite confirmar el diagnóstico de LAL (Ortega, 1992).

Una vez realizado el diagnóstico básico de LAL, es necesario realizar una serie de estudios (Tabla 1) que permitirán evaluar los factores de riesgo iniciales, así como las posibles alteraciones biológicas que requieran medidas especiales. También es importante descartar la presencia de un proceso infeccioso activo (Ortega, 1992).

**Tabla 1.** Exploraciones previas al tratamiento en la LAL.

1. Historia clínica	
2. Exploración física	
3. Exámenes hematológicos	Recuentos celulares y fórmula leucocitaria. Aspirado de médula ósea.
4. Exámenes bioquímicos	Estudio de función renal (BUN, creatinina), ácido úrico, LDH, estudio de función hepática (bilirrubina, ALT, AST, FA), ionograma, proteinograma e inmunoglobulinas.
5. Estudio de marcadores enzimáticos e inmunológicos	TdT, HLA-DR (Ia), CD2, CD7, CD19, CD10, CD20, Cylg y mSlg, básicamente. Estudiar también CD13 y CD33 para descartar leucemias híbridas.
6. Estudio citogenético	
7. Examen del LCR	
8. Exploración por imágenes	Radiografía de tórax, ecografía abdominal y, ocasionalmente, radiografías óseas. Es aconsejable un ecocardiograma y TAC craneal con el fin de evaluar posibles complicaciones posteriores.
9. Examen de fondo de ojo	
10. Exámenes microbiológicos y serológicos	Cultivos bacterianos, serología frente a virus de hepatitis B y C, Epstein-Barr, CMV, herpes simple y varicelazoster.

Tomado de Ortega, 1992.

## G) Pronóstico

Hasta el momento se ha logrado la identificación de factores pronósticos que permiten diferenciar a distintos grupos de riesgo que requieren de tratamiento diferenciado. Lo que permite que actualmente más de dos tercios de los niños que sufren de esta enfermedad puedan ser curados (Pui y Crist, 1994).

Así, con los tratamientos actuales que incluyen QS con múltiples fármacos y profilaxis del SNC (radiación craneal y/o quimioterapia inyectada en el SNC), el 95 por ciento de los pacientes menores de 15 años obtiene la remisión con la desaparición de las manifestaciones clínicas y biológicas; de ellos, entre el 60 y el 70 por ciento se mantiene en remisión completa durante más de 5 años (Ortega, 1992).

Los factores que permiten predecir el pronóstico de los niños con LAL se presentan a continuación (Ortega, 1992):

1. Entre los factores de pronóstico encontrados, es importante destacar en primer lugar la diferencia en relación con la edad. De este modo, la edad de 2 a 10 años es la que tiene un mejor pronóstico, seguida por la de 1 a 2 años y en último lugar la de menos de un año y la de 10 a 30 años. Los niños menores de un año tienen una probabilidad de supervivencia prolongada inferior al 20 por ciento. La proporción de recaídas en el curso de los dos primeros años de la LAL es del 20 por ciento.
2. Además de la edad, el factor más importante para el pronóstico es la *cifra inicial de leucocitos*. Aunque es una variable continua, se toma como criterio de alto riesgo las cifras por encima de  $50 \times 10^9/L$  en niños.
3. La *presentación de tumores múltiples* formados de tejido linfoide en diversas partes del cuerpo, con visceromegalias superiores a 5 cm, adenomegalias superiores a 3 cm, masas mediastínicas, tumoraciones o infiltraciones de órganos (testes, piel, riñón), también implica un mayor riesgo de recaídas en los adultos.
4. La *infiltración inicial al SNC* constituye un factor pronóstico desfavorable.
5. El *fenotipo inmunológico* es importante para el pronóstico. El análisis de numerosos casos ha permitido realizar la siguiente escala, de mejor a peor pronóstico, en relación con el inmunofenotipo: B-común (CD10), B-inmaduro CALLA-, pre-B, T, "nulo" y B.

Tabla 2. Factores pronósticos en la LAL.

Factores	Favorables	Desfavorables
Edad (años)	2 – 10	Menos de 1, más de 10
Leucocitos	< 20 x 10 <sup>9</sup> /L	> 50 x 10 <sup>9</sup> /L
Presentación linfomatosa		++
Infiltración SNC		++
Inmunofenotipo	B común (CD10+)	T, B, "nulo"
Citogenética	Hiperdiploidía > 50	Hipodiploidías: t(9;22), t(8;14), t(4;11), t(1;19)
Sexo	Femenino	Masculino
Subtipo morfológico		L3 (y L2 según CCSG)
Respuesta al tratamiento el día 14	< 5 % blastos en médula ósea	> 25 % blastos en médula ósea

Tomado de Ortega, 1992.

6. Los *hallazgos citogenéticos* proporcionan una información adicional. Las hiperdiploidías de más de 50 cromosomas tienen un significado favorable si no van acompañadas de translocaciones, en tanto que las hipoploidías señalan un mayor riesgo de recaídas. Algunas translocaciones se han asociado con pronósticos más desfavorables, incluyendo t(9;22), t(8;14), t(8;22), t(4;11) y t(1;19).
7. El *subtipo morfológico* tiene un valor más discutible, aunque el L3 se identifica casi siempre con la LAL de tipo B maduro. No obstante, el tipo L2 se asocia con un pronóstico más desfavorable que el del L1.
8. El *género* es otro factor de pronóstico. Esta diferencia se explica, por lo menos parcialmente, debido a que los varones sufren un mayor riesgo en el número de recaídas por infiltración de los testículos.
9. Finalmente, un factor pronóstico importante es la rapidez de la *respuesta al tratamiento de inducción*. Los pacientes que a los 14 días de iniciado el tratamiento no presentan blastos en la sangre periférica y presentan menos de un 5 por ciento en la médula ósea evolucionan mucho mejor que aquellos en los que hay

persistencia de blastos, aunque éstos alcancen la remisión a las 4 ó 5 semanas de tratamiento. Por el contrario, los pacientes que presentan más de un 25 por ciento de blastos en el aspirado medular después de 14 días de tratamiento, deben ser considerados como de muy alto riesgo.

La evaluación de los factores mencionados, que se resumen en la Tabla 2, se utiliza para identificar categorías de pronóstico y para identificar a los grupos de pacientes que pueden tener mayor o menor riesgo de recaídas.

## **H) Tratamiento**

### **a) Modalidades de tratamiento**

En la actualidad no existe un tratamiento específico para la LAL. Sin embargo, la mayoría de los protocolos modernos indican la quimioterapia intensiva con múltiples fármacos para asegurar la mayor ocurrencia de muerte de células leucémicas. Asimismo, la radioterapia está señalada para pacientes que presentan infiltrado de células malignas en el SNC o en testículos, o en pacientes que tienen riesgo considerable de que haya recaída en el SNC.

#### **1. Quimioterapia**

La quimioterapia es una modalidad terapéutica que consiste en la administración de fármacos que, en su mayoría actúan afectando la síntesis o función del ADN de las células en fase de proliferación o en fases inmediatamente previas a ésta, pero no lesionan a las células que se encuentran en fase de reposo. Recientemente, ha sido empleada en el tratamiento de neoplasias malignas curando con éxito algunas tumoraciones, y ayudando como paliativo en algunas otras (Giráldez y col., 1992).

En la actualidad, se emplea la quimioterapia porque es el único recurso útil en los cánceres que no se limitan a un sólo órgano, ya que los fármacos se distribuyen y ejercen su efecto terapéutico en todo el organismo. Sin embargo, un inconveniente de éste tratamiento es que los fármacos no discriminan entre las células cancerosas que

se están reproduciendo y las células de los tejidos normales que continuamente se están renovando, afectando así a los tejidos de la sangre, piel y mucosas (Grau, 1993).

En general, la quimioterapia tiene gran importancia para la oncología pediátrica debido a que la mayor parte de los procesos malignos que afectan al niño y al adolescente presentan, en el momento del diagnóstico, células cancerosas diseminadas que pueden ser erradicadas solamente mediante la aplicación de tratamientos sistémicos (Giráldez y col., 1992).

En el tratamiento de la LAL se emplea la quimioterapia sistémica (aplicados por vía oral, intravenosa o intramuscular) combinada, la cual consiste en administrar, conjuntamente, varios agentes quimioterapéuticos, que idealmente no deberían tener toxicidad adicional. El éxito que ha tenido la quimioterapia combinada se debe a que la aplicación conjunta de fármacos permite la máxima muerte celular dentro de un rango de toxicidad tolerable, cubre en una mayor proporción las resistencias celulares existentes en una población celular, y previene o hace más lento el desarrollo de nuevas resistencias (Giráldez y col., 1992).

Debido a que se ha encontrado que la quimioterapia sistémica no atraviesa la barrera hematoencefálica de manera efectiva, en el tratamiento de la LAL se emplea la aplicación de fármacos inyectados por vía intratecal, con o sin radiación craneal, como una medida para prevenir la infiltración de linfoblastos al SNC. La quimioterapia administrada por vía intratecal consiste en inyectar metotrexato combinado con arabinósido de citosina, con o sin hidrocortisona directamente en el líquido cefalorraquídeo mediante punción lumbar. Las dosis varían en función de la edad, debido a que la capacidad de los espacios subaracnoideos no guarda proporción con la superficie corporal (Ortega, 1992).

En cuanto al metotrexato intratecal, se ha visto que presenta cierto grado de toxicidad en el SNC en por lo menos el 10% de los pacientes. Esta toxicidad puede llegar hasta 40% si se administra como tratamiento de sostén prolongado. Las manifestaciones tóxicas ordinarias consisten en signos y síntomas de meningismo con fiebre, vómito, hiporexia, pleocitosis, cefalea y dolor local; asimismo, se ha observado

hemiparesias transitorias o permanentes, convulsiones, demencia e incluso muerte (Vietti y Valeriote, 1976).

La quimioterapia intratecal tiene una eficacia similar a la del tratamiento con radiación en pacientes con LAL de bajo y mediano riesgo, y su uso como medida de profilaxis es de gran valor terapéutico, ya que la infiltración de células leucémicas al SNC no es fácilmente detectable mediante los procedimientos diagnósticos actuales (Brown y Madan-Swain, 1993).

## **2. Radioterapia**

El objetivo primordial de la radiación en el tratamiento de neoplasias es alcanzar un índice terapéutico favorable induciendo la esterilización de todas las células cancerosas capaces de dividirse indefinidamente, sin producir daño excesivo en los tejidos normales adyacentes, por medio de radiaciones de alta energía (Abuchaibe y Calvo, 1992).

Las radiaciones ionizantes incluyen rayos X, rayos gamma y ondas electromagnéticas. La dosis de radiación absorbida es la cantidad de energía conferida por unidad de masa y la unidad de medida que le ha otorgado el Sistema Internacional de Unidades es el gray (Gy), que equivale a 1 julio/Kg (energía/masa). También se emplean los términos rads y centigray (cGy), de manera que 1 Gy equivale a 100 rads y un cGy equivale a 1/100 Gy o 1 rad. La interacción de radiación y materia viva induce la ionización directa o indirecta de las moléculas intracelulares (Abuchaibe y Calvo, 1992).

En los años 70, la radiación craneal a dosis de 2 400 cGy en combinación con la quimioterapia inyectada intratecalmente se convirtieron en la base para lograr el éxito en el tratamiento de la LAL. Este componente del protocolo fue básico porque cuando la leucemia afecta el SNC se reduce la posibilidad de curación. Sin embargo, debido a los efectos adversos asociados con la radiación, aun con dosis de 1 800 cGy, para la mayoría de los niños con LAL, la RT ha sido reemplazada por metotrexato o por quimioterapia combinada (metotrexato, hidrocortisona y arabinósido de citosina) intratecal con dosis adecuadas a la edad. De tal forma que el empleo de la RT se

reserva como tratamiento para pacientes que tienen infiltrado de células leucémicas en meninges o en testículos y como profilaxis para los pacientes que presentan un alto riesgo de infiltración en el SNC (Pui y Crist, 1994).

El propósito de la radiación craneal es administrar una dosis tumoricida (1 800 a 2 400 cGy) a todo el espacio subaracnoideo intracraneal. Los límites del volumen anatómico irradiado incluye la extensión del espacio subaracnoideo alrededor del nervio óptico; la región subfrontal por debajo de la lámina cribiforme y de la fosa temporal; y como margen inferior se considera a la segunda vértebra cervical para tener la seguridad de que se cubre la base del cráneo, y así, poder liberar homogéneamente el tratamiento en todo el espacio subaracnoideo (Abuchaibe y Calvo, 1992).

El objeto de la radiación cráneo-espinal es irradiar homogéneamente el espacio subaracnoideo del cerebro y el canal espinal. Esta terapia se emplea en pacientes que en el diagnóstico inicial presentan infiltración en las meninges y en pacientes que sufren recaídas en el SNC. La dosis de radiación espinal es de 800 cGy, y la craneal es de 2 400 cGy (Abuchaibe y Calvo, 1992).

Cuando en los pacientes se presenta infiltrado testicular al inicio del diagnóstico, se administra irradiación testicular bilateral a dosis de 2 500 cGy (Ortega, 1992).

Los efectos letales de la radiación, así como los mutagénicos, se deben a la lesión del ADN celular. De esta manera, la radiación raramente produce la muerte celular inmediata. La muerte celular se debe a la imposibilidad de la célula lesionada para reproducirse indefinidamente. Es decir, las células mueren sólo después de varias divisiones celulares (Abuchaibe y Calvo, 1992).

El tipo de muerte celular mencionado tiene consecuencias importantes en radioterapia, ya que las células de tejidos normales que se dividen regularmente (células de la médula ósea, de los intestinos y de la epidermis), son muy sensibles a la radiación por lo que muestran una pérdida celular rápida después de la irradiación. En cambio, las células menos proliferativas (músculo estriado y nervios), son radioresistentes, ya que se ha encontrado que sufren un pequeño o nulo descenso en número después de la irradiación. Estos fenómenos explican porque la tolerancia de

ciertos tejidos a la radiación es pequeña (médula ósea, cartílago de crecimiento, aparato gastrointestinal), mientras que la de otros tejidos es relativamente mayor (hueso maduro, cerebro).

Los hallazgos mencionados confirman las evidencias clínicas según las cuales los tejidos que proliferan rápidamente (médula ósea, mucosa oral, piel) reaccionan ante la irradiación a los pocos días o semanas presentando alteraciones agudas (durante la radiación) como dermatitis, detención del crecimiento o ulceraciones gastrointestinales, mientras que los tejidos con células de menor proliferación (riñón, médula espinal, pulmón) reaccionan meses o años después de la irradiación manifestándose efectos tardíos (6 meses después de finalizado el tratamiento) como nefropatía, neumonitis, necrosis cerebral o mielopatía (Abuchaibe y Calvo, 1992).

## **b) Fases del tratamiento**

El tratamiento se conforma generalmente de cuatro fases principales: inducción de la remisión, tratamiento sobre el SNC, tratamiento de intensificación y consolidación y quimioterapia de continuación o mantenimiento. Existe otra fase que es utilizada para las recaídas de pacientes que ya habían logrado la remisión.

### **1. Inducción de la remisión**

Después del diagnóstico y de la valoración inicial, el paso más importante es inducir la remisión completa en un período relativamente corto de 4 a 5 semanas. La remisión consiste en erradicar, de forma efectiva y suficiente, a las células malignas antes de que puedan desarrollar tolerancia a los fármacos, de manera que se establezca la hematopoyesis normal sin que existan pruebas observables de la enfermedad al momento de realizar la exploración física o el estudio de sangre periférica y de médula ósea. De esta manera, se reducen los peligros inmediatos de infección, hemorragia e interrupción de la fisiología normal a causa de la leucemia (Pinkel, 1976; Ortega, 1992; Pui y Crist, 1994).

Generalmente, los protocolos en esta fase del tratamiento son iguales para los distintos grupos de riesgo e incluyen la administración de cuatro citostáticos, que son

prednisona o prednisolona, vincristina, L asparginasa y daunorrubicina a lo largo de 4 semanas. A estos puede añadirse ciclofosfamida al final de esta fase. Además, algunos protocolos incluyen en esta fase una o dos dosis de quimioterapia intratecal como tratamiento para el SNC. Así, después de cuatro semanas de administrar prednisona diariamente, vincristina y daunorrubicina semanalmente y L asparginasa con regularidad, aproximadamente entre el 95 y 98 por ciento de los pacientes alcanzan la remisión completa (Ortega, 1992), observándose resultados más favorables cuando la disminución de células leucémicas es mayor después de haber iniciado el tratamiento. También existen otros protocolos que inician el tratamiento administrando solamente tres fármacos: prednisona, vincristina y L asparginasa (Pui y Crist, 1994).

## **2. Tratamiento sobre el SNC**

El tratamiento profiláctico en el SNC es uno de los principales factores que han contribuido a incrementar el tiempo de vida en los niños tratados de leucemia (Poplack, 1989, citado en Butler y Copeland, 1993). Uno de los grandes beneficios de este tratamiento es que elimina las células cancerosas que se pueden infiltrar en el cerebro y en las meninges, reduciendo así la probabilidad de una recaída en el SNC.

A mediados de los años sesenta se demostró por primera vez la importancia del tratamiento directo en el SNC. Desde 1970, la combinación de radiación craneal a dosis de entre 1 800 y 2 400 cGy y 5 ó 6 dosis de metotrexato intratecal administrados inmediatamente después de la remisión completa, se convirtió en el tratamiento convencional para la LAL. A través de este tratamiento se logró que las recaídas en el SNC disminuyeran del 40 o 50 por ciento hasta menos del 10 por ciento. Sin embargo, la evidencia de secuelas neurotóxicas y del deterioro del funcionamiento intelectual, aparentemente consecuencia de los efectos adversos de estos dos tratamientos, y la potencialidad oncogénica de la radiación llevaron a la búsqueda de métodos alternativos que excluyeran el empleo de la radiación craneal (Ortega, 1994).

La administración intratecal de al menos diez dosis de metotrexato combinado con arabinósido de citosina, con o sin hidrocortisona, en pacientes de bajo y mediano riesgo, tiene una eficacia parecida a la del tratamiento con radiación. También en la

actualidad, se utilizan altas dosis de metotrexato por vía intravenosa en pacientes de mediano riesgo. De esta manera, la radiación craneal se reserva para los pacientes que tienen blastos leucémicos identificables en el líquido cefaloraquídeo o para los que presentan un alto riesgo de tener una recaída en el SNC (Bleyer, 1988; Ortega, 1992; Pui y Crist, 1994).

Un ejemplo de tratamiento en el SNC consiste en la combinación de 3 dosis altas de metotrexato por vía intravenosa ( $3 \text{ g/m}^2$  en infusión de 24 horas) con tratamiento intratecal de metotrexato (6 mg), arabinósido de citosina (12 mg) e hidrocortisona (18 mg). En esta fase, el metotrexato a altas dosis contribuye también al tratamiento de los focos leucémicos extramedulares. Además, también se añade mercaptopurina oral. Para los pacientes de alto riesgo (leucocitosis elevadas, síndrome de linfoma, fenotipo T) se emplea el tratamiento combinado; administrándoseles por lo menos 6 dosis de quimioterapia intratecal y posteriormente, hasta después de haber concluido el tratamiento de consolidación, se les aplica entre 1 800 y 2 400 cGy de radioterapia (Ortega, 1992).

### **3. Tratamiento de consolidación e intensificación**

Después de las dos fases anteriores de tratamiento, los niños pertenecientes al grupo de bajo riesgo pueden pasar a recibir quimioterapia de mantenimiento. No obstante, en protocolos que emplean quimioterapia más intensiva, a estos niños se les administra un tratamiento parecido al de inducción, pero en versión más reducida (Ortega, 1992).

En el grupo de alto riesgo se considera necesario un tratamiento de refuerzo o consolidación después de la inducción de remisión. Este tratamiento puede tener características similares a las del tratamiento de inducción pero con dosis mayores, ó por el contrario, pueden introducirse nuevos fármacos como el tenipósido y el arabinósido de citosina para evitar la posibilidad de que las células malignas desarrollen tolerancia (Ortega, 1992; Pui y Crist, 1994). Sin embargo, en otros esquemas se prefiere administrar intensificaciones más cortas intercaladas en los tratamientos de inducción, mientras que en otros, después del tratamiento de inducción

se continúa con una fase de quimioterapia intensiva, con rotación rápida de diversas combinaciones de fármacos a lo largo de más de 2 años (Ortega, 1992).

#### **4. Quimioterapia de continuación o mantenimiento**

Este tratamiento se proporciona de igual forma para todos los grupos de riesgo y generalmente consiste en la administración de mercaptopurina en dosis diarias y metotrexato en dosis semanales durante un período comprendido entre 18 y 24 meses. Las dosis iniciales regularmente consisten de  $60 \text{ mg/m}^2$  de mercaptopurina y de  $15 \text{ mg/m}^2$  de metotrexato, adaptándolas posteriormente en función de los niveles de leucocitos, granulocitos y plaquetas con el propósito de lograr la dosificación máxima a la vez que se hacen mínimos los peligros de toxicidad grave (Ortega, 1992).

La LAL requiere de un tratamiento continuo y prolongado. Anteriormente, los protocolos de tratamiento eran breves (12 a 15 meses) y de baja intensidad, lo cual se relacionó con una frecuencia muy alta de recaídas después de haber concluido el tratamiento. De esta manera, la regla general de los protocolos modernos es discontinuar todo tratamiento en los pacientes que permanecen en continua remisión entre 2 y medio y 3 años (Pui y Crist, 1994).

#### **5. Tratamiento para recaída**

La mayoría de las recaídas ocurren durante el tratamiento o dos años después de haberlo concluido, aunque se sabe que también pueden ocurrir hasta 10 años después del diagnóstico. Las recaídas pueden afectar a cualquier sitio del organismo, siendo la médula ósea el más común (Pui y Crist, 1994). Regularmente, la aparición de una recaída medular cuando el paciente se encuentra en tratamiento o durante los 6 meses siguientes implica un pronóstico desfavorable. Aunque con un tratamiento similar al de inducción, puede obtenerse una segunda remisión en la mayoría de los casos, casi todos los pacientes vuelven a presentar una nueva recaída en un plazo más o menos corto y fallecen. Si se obtiene una segunda remisión, se recurre a un trasplante de médula ósea alogénico siempre y cuando se encuentre a un donante compatible,

prolongándose así la supervivencia hasta de 5 años entre el 30 y 40 por ciento de los casos (Ortega, 1992; Pui y Crist, 1994).

Las recaídas extramedulares tempranas (en SNC o en testes, fundamentalmente) conllevan a un mal pronóstico. En estos casos, después de un tratamiento dirigido a la localización y tras una quimioterapia sistémica de inducción y consolidación, se recomienda el trasplante de médula ósea si se tiene a un donante adecuado (Ortega, 1992; Pui y Crist, 1994).

Si la recaída de leucemia aparece 6 meses después de haber suspendido el tratamiento, las probabilidades de supervivencia del paciente son mucho mayores (Ortega, 1992; Pui y Crist, 1994). En recaídas medulares se ha obtenido una tasa de sobrevivencia aproximada al 40 por ciento a través del trasplante de médula ósea alogénico o con la administración de quimioterapia intensiva. Si la recaída es en el SNC se requiere de un tratamiento específico que consiste en quimioterapia intratecal; quimioterapia sistémica de inducción y consolidación; quimioterapia triple (metotrexato, arabinósido de citosina e hidrocortisona) por vía intraventricular y quimioterapia sistémica intermitente con fármacos activos sobre el SNC (dexametasona, tenipósido, L asparginasa y arabinósido de citosina); y radioterapia craneoespinal entre los 4 y 6 meses del tratamiento. Así se puede obtener hasta un 50 por ciento de remisiones duraderas. Cuando la recaída es en testículos, se administra radiación local (2 500 cGy) y quimioterapia sistémica de inducción y de consolidación; profilaxis sobre el SNC con quimioterapia intratecal; así como quimioterapia de intensificación a lo largo de un año; pudiendo recuperarse sólo el 5 por ciento de los pacientes sin que se presenten nuevas recaídas (Ortega, 1992; Pui y Crist, 1994).

#### **H) Secuelas tardías del tratamiento**

Se ha encontrado que la quimioterapia y la radiación administradas simultáneamente como agentes anticancerosos pueden afectar de manera adversa a los tejidos normales y a los órganos en desarrollo debido a que estas sustancias se caracterizan por una incapacidad relativa para diferenciar de manera eficaz entre los tejidos sanos y los que deben ser tratados (Jaffe, 1976).

La mayoría de los sobrevivientes de LAL parecen disfrutar de buena salud y aparentemente no presentan secuelas; sin embargo, en algunos casos se han observado ciertos efectos tóxicos y secuelas de los tratamientos. Muchas de estas alteraciones se hacen evidentes solamente en etapas posteriores del tratamiento (Ortega, 1992).

Los sobrevivientes a largo plazo de la LAL infantil son pacientes que se encuentran libres de la enfermedad durante por lo menos 5 años a partir de la fecha del diagnóstico inicial y sin tratamiento por lo menos dos años. A través de la investigación clínica se han identificado diversas áreas de preocupación. Dentro de estas destacan las neoplasias secundarias, los cambios estructurales del sistema nervioso central y los efectos endocrinos (Ochs y Mulhern, 1988).

De esta manera, en la LAL se ha descrito que dentro de las neoplasias secundarias, destacan los tumores desarrollados en el SNC. En cuanto a los cambios estructurales en el SNC, se ha encontrado en general, lesión cerebral difusa permanente, dilatación ventricular, calcificaciones e hipodensidad en la sustancia blanca. Además, se ha visto que las alteraciones endocrinas afectan a la hipófisis con repercusiones sobre el crecimiento y que las recaídas testiculares producen esterilidad y alteraciones en los cambios puberales (Jaffe, 1976; Bleyer, 1988; Ochs y Mulhern, 1988; Ortega, 1992; Pui y Crist, 1994).

Asimismo, Miller y Haupt (1984; citado en Grau, 1993) han encontrado que los efectos a largo plazo de la quimioterapia y de la radioterapia son, disfunciones neurológicas con dificultades en el aprendizaje, desfiguración física permanente, disfunciones de los órganos gonadales, endocrino, hepático, cardíaco y genitourinario; retraso en el desarrollo sexual; deficiencias inmunológicas y desarrollo de nuevos tumores.

Dentro del aspecto psicológico, se han encontrado alteraciones de índole neuropsicológica y psicosocial. En el área psicosocial, se han llevado a cabo estudios sobre la calidad de vida que incluye aspectos como el ajuste personal, la competencia social, las relaciones familiares y los logros socioeconómicos. Los estudios neuropsicológicos se han centrado en los elementos que reflejan la integridad del SNC,

como la inteligencia, memoria, atención y habilidades de tipo motor-perceptual (Ochs y Mulhern, 1988).

Es evidente que los efectos tardíos antes mencionados, provocados por los tratamientos hasta ahora utilizados para erradicar la LAL, afectan de manera significativa la calidad de vida de los sobrevivientes a largo plazo. A pesar de esto, en el momento del diagnóstico inicial, al parecer las dos únicas alternativas son el logro de la remisión completa a través de estos tratamientos agresivos aunque se exponga la calidad de vida del paciente, o la muerte inevitable si no se administran estos. Obviamente, la prioridad inmediata ante esta enfermedad es el logro de la recuperación total del paciente, dejando en segundo término las alteraciones tardías que puedan presentarse en un momento determinado. De esta manera, los efectos secundarios descritos no pueden ser ignorados, por lo que constantemente se sugiere la necesidad de plantear la aplicación de tratamientos que tengan una mayor eficacia terapéutica, pero con la menor toxicidad posible (Jaffe, 1976; Ortega, 1992).

Es así, que los sobrevivientes a largo plazo de LAL, representan una población importante para el estudio de la relación entre el cerebro que ha experimentado una lesión difusa permanente y las concomitantes conductuales y cognoscitivas que esto representa. Por tal motivo, en los capítulos siguientes se revisará la literatura correspondiente a los efectos tardíos del tratamiento sobre el SNC y el funcionamiento neuropsicológico.

*Capítulo 2*  
**Efectos tardíos del tratamiento sobre  
el sistema nervioso central**

CENTRO UNIVERSITARIO DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y AGROPECUARIAS  
BIBLIOTECA CENTRAL

**A) Alteraciones morfológicas en el sistema nervioso central**

Al parecer, el tratamiento que comprende quimioterapia por vía sistémica es efectivo para prevenir la recaída de leucemia en la médula ósea; sin embargo, difícilmente previene la leucemia en el SNC. Esto parece deberse a que esta modalidad de tratamiento es incapaz de penetrar al SNC. Por esta razón, se han establecido tratamientos profilácticos específicos para reducir la infiltración de células leucémicas en el SNC; y de esta manera incrementar la sobrevivencia de los niños que padecen LAL (Peylan-Ramu y col., 1978).

Aunque los efectos neurológicos a largo plazo de la profilaxis en el SNC no han sido bien definidos, a través de diversas investigaciones se han encontrado evidencias que muestran que una gran proporción de niños sobrevivientes de LAL presenta cambios cerebrales como consecuencia de haber recibido radiación craneal y quimioterapia (Price y Jamieson, 1975; Crosley y col., 1978; Obetz et al., 1979; Pavlovsky et al., 1983; Brouwers y col., 1985; Ochs et al., 1991; Ueberall et al., 1997).

Price y Jamieson (1975) examinaron los cerebros de 231 niños que murieron de LAL, para determinar el tipo y la distribución de lesiones que presentaban. Al momento del diagnóstico, los pacientes tenían entre 3 meses y 19 años con dos meses de edad. Se encontró que 13 pacientes mostraron leucoencefalopatía caracterizada por cambios degenerativos de la materia blanca, mientras que los cerebros restantes no presentaron ningún signo de degeneración de la materia blanca. Los cambios de la

materia blanca consistieron en múltiples focos necróticos con mineralizaciones y astrocitosis reactiva. Aunque la distribución de la astrocitosis reactiva fue difusa y bilateral, se observó principalmente en el área del telencéfalo; las lesiones necróticas fueron más marcadas en las regiones frontoparietales de la materia blanca y en menor grado en la región occipital y temporal. Se observó que la materia gris y los núcleos profundos no presentaron necrosis.

Todos los pacientes de este estudio tenían dos características en común: 1) habían recibido 2 000 rads o más de RT y 2) se les había administrado metotrexato intratecal (MTX IT) y/o intravenosamente después de la radiación. Estos investigadores compararon las características de los cerebros con y sin leucoencefalopatía y encontraron que la administración de metotrexato por vía intravenosa después de una dosis acumulativa de 2 000 ó más rads de RT puede producir la degeneración de la materia blanca del SNC en los pacientes con LAL. En consecuencia, sugirieron que la radiación lesiona la barrera hematoencefálica y que el metotrexato difunde al SNC causando cambios degenerativos progresivos en la oligodendroglia y en la vaina de mielina.

Por su parte, Peylan Ramu y sus colaboradores (1978) emplearon el registro cerebral por tomografía computarizada (TAC) para examinar a 32 pacientes asintomáticos con LAL, que habían recibido radiación craneal (2 400 rads) y MTX IT o arabinósido de citosina. Los pacientes habían iniciado el tratamiento profiláctico entre 19 y 67 meses antes de la exploración. Diecisiete de estos pacientes tuvieron uno o más hallazgos anormales en las tomografías. Entre las anomalías se encontró que ocho pacientes presentaron dilatación del espacio ventricular y que nueve mostraron dilatación del espacio subaracnoideo, caracterizado por el ensanchamiento de los surcos cerebrales. Estos pacientes pertenecían a los dos grupos de QT IT. En 4 pacientes del grupo que recibió MTX IT se observaron áreas de hipodensidad de la materia blanca (coeficiente de atenuación disminuido) simétricamente distribuida en regiones circundantes a los ventrículos laterales, particularmente en las astas frontales, y en el centro semioval de cada hemisferio. Otra anomalía detectada en un paciente que recibió MTX IT fue la calcificación intracerebral. Por otra parte, en 19 pacientes de

los 32, se encontraron hallazgos neurológicos periféricos relacionados a la aplicación de vincristina. Estas alteraciones no correlacionaron con la presencia o ausencia de anomalías en la TAC o con el uso particular de alguna modalidad de QT IT.

Con la finalidad de conocer la amplia variedad de lesiones cerebrales encontradas en pacientes con leucemia, es importante mencionar el estudio de Crosley y colaboradores (1978), en donde se investigó la frecuencia y las características de los cambios morfológicos del SNC de 91 niños diagnosticados con leucemia aguda (linfoblástica o mielocítica). La edad promedio de los pacientes al inicio de la enfermedad fue de 75 meses, mientras que el promedio de la duración de la enfermedad fue de 25 meses. El protocolo de tratamiento administrado a cada paciente fue diferente, ya que recibieron una variedad de agentes quimioterapéuticos con o sin radioterapia. Se les realizó una necropsia completa para encontrar posibles lesiones, y además se evaluó el efecto del metotrexato a dosis estandarizadas y a dosis altas parenterales, en la producción de anomalías patológicas específicas.

Los hallazgos de este trabajo fueron muy interesantes, ya que en 85 de los 91 pacientes se encontró algún tipo de lesión en el SNC. La lesión encontrada con mayor frecuencia fue la atrofia cortical (65%) caracterizada por la pérdida neuronal irregular en las seis capas de la corteza. Se observó que la atrofia no estuvo correlacionada con la infiltración de células leucémicas ni con procesos vasculares o infecciosos. Sin embargo, se encontró una relación entre el grado de atrofia y el uso de MTX IT. El mecanismo mediante el cual el MTX IT produce atrofia no se definió claramente debido a que no se encontró relación con las dosis administradas. Este daño neuronal parece que evoca una respuesta mínima en la glia y aparentemente es más devastador en el sistema nervioso joven o en niños que duran mayor tiempo con la enfermedad.

Además de la atrofia, se observaron otras lesiones cerebrales (Tabla 3) que probablemente pueden estar relacionadas con el tratamiento. La lesión de la materia gris y blanca encontrada en ocho niños con LAL y dos con LAM se caracterizó por una pérdida neuronal focalizada o difusa con gliosis, degeneración de la materia blanca y proliferación de la astrogliosis. En seis de estos pacientes, el cerebelo fue la región más dañada. De estos 10 niños, cinco recibieron una combinación de radioterapia y

quimioterapia. Con respecto a la edad de inicio o a la duración de la enfermedad, no se encontraron diferencias en este grupo en comparación a los niños sin este tipo de lesión.

**Tabla 3.** Lesiones en el SNC de 91 niños con leucemia aguda.

<b>Lesiones*</b>	<b>LAL No. = 68</b>	<b>LAM** No. = 23</b>
Ninguna	3	3
Atrofia Cerebral	46	13
Leve	24	8
Moderada	17	5
Severa	5	0
Degeneración de materia gris y blanca	8	2
Daño Vascular	5	0
Leucoencefalopatía	1	1
Mielinolisis Central Pontina	2	2
Hemorragia	15	5
Infiltraciones Leptomeningeas de Leucemia	25	5
Infección	12	2
Otra		
Degeneración de la raíz Craneal y/o Espinal	4	
Atrofia Muscular Neurogénica	1	
Hemiatrofia Cerebral	1	
Degeneración Hipotalámica	1	

\* Algunos niños presentaron más de una lesión.

\*\* Leucemia aguda mielocítica.

Modificado de Crosley y col., 1978.

Prassopoulos et al. (1996) evaluaron cuantitativamente la atrofia cerebral inducida por la profilaxis del SNC en niños con LAL durante y después del tratamiento debido a que es el hallazgo neuroradiológico más común en estos niños. Midieron el espacio subaracnoideo a través de la TAC en 125 niños durante el tratamiento y en 71

pacientes entre 2 y 8 meses después de haberlo concluido. El protocolo incluyó QS e intratecal y 1 800 rads de RT. El registro cerebral con TAC durante el tratamiento se realizó en uno de dos periodos específicos divididos por la administración de RT; en el primer periodo los niños recibían QT IT y en el segundo solamente QS. Se observó atrofia cerebral en el 74% y en el 65% de las TAC realizadas durante y después del tratamiento, respectivamente. La atrofia cerebral encontrada en los pacientes con LAL fue de tipo difuso con una incidencia similar del ensanchamiento de los compartimentos del liquido cefaloraquídeo intra y extraventriculares. Al parecer, el tratamiento no tiene efectos acumulativos, ya que la atrofia se observó con mayor frecuencia (78%) en la fase temprana durante la administración de la QT IT, mientras que los niños evaluados en la fase tardía, después de la RT, mostraron una menor incidencia de esta anomalía. Además, se vio que todos los niños (27) menores de 2 años mostraron atrofia cerebral.

La diferencia en la incidencia de atrofia cortical entre los niños que fueron evaluados durante el tratamiento y los examinados al terminarlo puede estar relacionada con la hipótesis de que la atrofia cerebral es, en parte, reversible. Esto podría atribuirse a la administración de esteroides durante el tratamiento, debido a que pueden inducir la dilatación temporal del espacio subaracnoideo. Sin embargo, el ensanchamiento del espacio del liquido cefaloraquídeo debe ser en su mayor parte causado por la profilaxis del SNC que provoca atrofia cortical aun mucho después de terminado el tratamiento.

En conclusión, en una gran proporción de sobrevivientes de LAL se ha observado daño cerebral como consecuencia del tratamiento profiláctico con QT IT y RT. Las lesiones han sido muy variadas tanto en morfología, distribución y frecuencia, como en el mecanismo subyacente asociado a su producción. En la mayoría de las investigaciones realizadas, no se ha logrado establecer definitivamente los efectos de cada modalidad de tratamiento y de la dosis utilizada en el SNC, ya que la mayoría de los protocolos incluyen QS además de la radiación y/o tratamiento intratecal.

Las lesiones identificadas a través de técnicas histológicas y con la TAC son en su mayoría difusas, aunque también se han observado alteraciones focales. Los

hallazgos observados incluyen calcificación cerebral, degeneración de la materia blanca y ensanchamiento de espacio subaracnoideo. Al parecer la atrofia cerebral es la patología encontrada con mayor frecuencia y ésta se ha caracterizado por la dilatación del espacio ventricular, el ensanchamiento de los surcos corticales y en algunos casos por la alteración de la corteza. Algunos autores han sugerido que la atrofia cerebral es una consecuencia reversible de los asteroides, mientras que otros dicen que es una secuela permanente de la profilaxis del SNC con QTI y RT.

Dados los hallazgos presentados, es de gran importancia conocer si los cambios estructurales y funcionales del SNC de los sobrevivientes de LAL tienen algún tipo de correlación con el funcionamiento de los procesos neuropsicológicos. Es así, que en un apartado del siguiente capítulo se hace referencia a los estudios que han intentado establecer una posible relación entre las lesiones en el SNC y las alteraciones en las funciones neuropsicológicas.

## **B) Actividad electroencefalográfica como índice de neurotoxicidad**

Algunas investigaciones han incluido el análisis de la actividad electroencefalográfica (EEG) para evaluar, en conjunto con otras técnicas (TAC, exploración neurológica), los signos de neurotoxicidad anatómica y funcional que se presenta a largo plazo en los pacientes de LAL que recibieron alguna modalidad de tratamiento profiláctico (Obetz et al., 1979; Pavlovsky et al., 1983; Ochs et al., 1991; Ueberall et al., 1997).

Al respecto, Obetz et. al. (1979) evaluaron a 33 niños en completa remisión para determinar la relación entre la modalidad de tratamiento y el estado anatómico y funcional del SNC. La evaluación consistió en la TAC con y sin medio de contraste, EEG en estado de vigilia, historia neurológica, exploración física y la Batería Neuropsicológica Halsted-Reitan. En cuanto al EEG; se encontró que 4 de los 33 pacientes tuvieron un EEG anormal consistente en actividad lenta y difusa de leve a moderada. Los patrones fueron no focalizados e inespecíficos. Dos de los EEG anormales pertenecían a niños que recibieron RT más MTX IT y de los otros dos niños, uno recibió MTX IT y el otro, además de MTX IT, metotrexato intravenoso. En la TAC, 3

pacientes que recibieron RT mostraron un ensanchamiento mínimo de los surcos cerebrales, lo cual se ha interpretado como atrofia cerebral. En el desarrollo neuropsicológico, 5 pacientes presentaron anormalidades; tres pertenecían al grupo que recibió RT combinada con MTX IT y 2 al grupo tratado solamente con MTX IT.

En este estudio no se observó intercorrelación entre los hallazgos anormales. Incluso, solo uno de los cinco niños que mostró un trastorno neuropsicológico presentó anormalidades en el examen neurológico y un desempeño escolar por debajo de lo normal, mientras que los otros cuatro salieron normales en la TAC, en el EEG, en el examen neurológico y en desempeño escolar.

Al parecer, la evaluación de los índices de neurotoxicidad anatómica y funcional requiere de múltiples instrumentos en cada caso de LAL, ya que por ejemplo, los pacientes que presentaron un EEG anormal no muestran alteraciones neurocognitivas y viceversa. De esta forma, aunque en el estudio citado no se observó una correlación significativa entre los resultados de cada técnica empleada ni diferencias en cuanto a la modalidad de tratamiento profiláctico empleado, es importante realizar una valoración interdisciplinaria ya que 13 pacientes de los 33 (mas del 60%) manifestaron alguna forma de neurotoxicidad.

En otro trabajo, Pavlovsky et al. (1983) evaluaron las secuelas neuropsicológicas, intelectuales y psicológicas, a largo plazo, en pacientes con LAL en completa remisión. También se realizó un examen neurológico, el EEG, EMG con la velocidad de conducción del nervio y TAC. Los pacientes se dividieron en dos grupos, uno que recibió RT más metotrexato y dexametasona intratecal (grupo A) durante la fase de inducción y de mantenimiento, y otro que sólo recibió metotrexato y dexametasona intratecal (grupo B) en las mismas fases. Con la TAC, se detectaron anormalidades en 11 de 19 pacientes asintomáticos del grupo A y solo en uno de los 23 niños del grupo B. Las alteraciones encontradas con la TAC coinciden con las antes mencionadas: disminución de la materia blanca periventricular, particularmente alrededor de las astas frontales, ensanchamiento del espacio subaracnoideo y dilatación ventricular. En cuanto al EEG, se encontró que de 19 pacientes del grupo A, 5 mostraron una desorganización entre leve y moderada de los ritmos, mientras que 8 de los 23

pacientes que conformaron el grupo B, tuvieron el mismo resultado. La mayoría de estos pacientes eran muy pequeños (11 años) por lo que las alteraciones encontradas en los ritmos son susceptibles de normalización.

En cuanto al funcionamiento neuropsicológico, 8 pacientes del grupo A y ninguno del B, mostraron deterioro. Los pacientes menores de 6 años al momento del diagnóstico y que recibieron radiación mostraron mayores anormalidades que los que no la recibieron. Sin embargo, en este estudio no se realizó un análisis de correlación entre el funcionamiento neuropsicológico y los hallazgos de la TAC y del EEG.

Este trabajo es importante ya que incluye a un grupo que recibió QT IT sin radiación, sin embargo, los pacientes que pertenecen al grupo que recibió solamente metotrexato y dexametasona intratecal como profilaxis del SNC, estaban aun en las últimas fases de tratamiento que incluyen todavía la administración del tratamiento, por tal motivo es posible que las alteraciones vistas en el EEG (8 pacientes) se deban a un efecto transitorio de los fármacos. De esta forma, sería necesario evaluar posteriormente a estos pacientes para detectar las secuelas a largo plazo de la QT IT sobre la actividad electroencefalográfica.

Ochs y colaboradores (1991) compararon el funcionamiento neuropsicológico y los indicadores clínicos de neurotoxicidad en 49 pacientes de LAL en remisión continua que recibieron protocolos diferentes de profilaxis en el SNC. A un grupo de 23 niños se le administró 1 800 cGy de RT y MTX IT, mientras que a otro de 26 niños se le dio además de MTX IT, metotrexato por vía sistémica. Se observó que más del 50% de los pacientes de ambos grupos presentaron déficits neuropsicológicos y que 15 pacientes del grupo de MTX IT y sistémico y uno del de MTX IT combinado con RT mostraron un EEG anormal consistente en lentificación focal y en un 25% la presencia de descargas epilépticas. Sin embargo, los resultados indicaron que no existe correlación entre las señales de neurotoxicidad medidas con el EEG y los hallazgos neuropsicológicos y académicos.

En esta investigación, la mayoría de los niños que recibieron MTX sistémico e intratecal presentaron anormalidades en el EEG (58%) e hipodensidad transitoria de la materia blanca. Sin embargo, no podemos afirmar que estos cambios en la actividad

cortical sean permanentes debido a que el EEG se realizó en varias etapas del tratamiento y al concluirlo, lo cual podría producir una interferencia del metotrexato en la síntesis, liberación o degradación de los neurotransmisores.

Otra investigación que registró el EEG (Ueberall et al., 1997) en 110 sobrevivientes a largo plazo de LAL, encontró secuelas a largo plazo en 47 casos. Se observaron, con mayor frecuencia, alteraciones en la actividad de fondo, actividad hipsincrónica, diferencias interhemisféricas y actividad lenta focal. Ninguna de las anormalidades encontradas en el EEG mostró correlación con el tipo de tratamiento ni con el grado de enfermedad. Tampoco se observó que los cambios morfológicos y las alteraciones neurológicas y psicológicas estuvieran relacionados con alguna actividad eléctrica cerebral específica y viceversa. Sin embargo, se vio que el 80% de las anormalidades en el EEG se presentaron en los niños menores de 5 años.

En conclusión, dado que el registro del EEG ha mostrado que algunos sobrevivientes de LAL pueden presentar una actividad eléctrica cerebral anormal consistente en una lentificación difusa de los ritmos cerebrales, en actividad hipsincrónica y en descargas epilépticas entre otras, podríamos pensar que ésta técnica proporciona una medida que hasta cierto punto indica toxicidad en el SNC, pero en ningún momento podemos utilizarla para predecir la presencia o ausencia de trastornos neurocognitivos, alteraciones neurológicas o anormalidades morfológicas del SNC.

### *Capítulo 3*

## **Efectos tardíos del tratamiento sobre el funcionamiento neuropsicológico**

Como se mencionó anteriormente, el tratamiento profiláctico en el SNC, consiste en la administración intratecal de quimioterapia; en la aplicación de RT, o en una combinación de ambas modalidades terapéuticas. Estas modalidades de tratamiento han logrado prolongar la existencia de una gran proporción de los niños diagnosticados con LAL; aunque también se sabe que pueden generar secuelas en diversas funciones del organismo.

Una de las áreas afectadas en estos niños, que merece ser estudiada a profundidad, es el de las funciones neuropsicológicas, debido a que juega un papel sumamente importante en la calidad de vida de todo ser humano. En la actualidad, diversas investigaciones han relacionado el tratamiento profiláctico en el SNC (RT y/o QT IT) con la alteración de los procesos cognoscitivos. Sin embargo, los hallazgos continúan siendo controversiales, ya que mientras algunos estudios han fracasado en identificar algún grado de deterioro grave, otros afirman haber encontrado un serio deterioro en ciertas áreas. De igual manera, el mecanismo y la modalidad de tratamiento que genera dichas alteraciones no han sido del todo aclarados.

Probablemente estas diferencias en los hallazgos reportados pueden deberse a algunas dificultades en la metodología, en el diseño experimental y en el análisis de los datos. Como por ejemplo, puede mencionarse que algunos grupos experimentales están conformados por niños que iniciaron el tratamiento en edades diferentes, o que la duración del mismo fue mayor en unos niños que en otros, o que al momento de

realizar la evaluación neurocognitiva, los niños de un mismo grupo tenían tiempos diferentes de estar en remisión. Sin embargo, es conocido que en una población como la de los pacientes con LAL es difícil homologar las características de los sujetos.

Dentro de la evaluación neuropsicológica, es importante considerar la influencia de diversas variables que posiblemente intervienen en los resultados, tales como el hecho de que la LAL es una enfermedad crónica que afecta el estado emocional tanto del paciente como de la familia y que su tratamiento implica la inasistencia escolar. Otros factores que pueden influir en el desempeño neuropsicológico son el nivel educativo de los padres, la condición socioeconómica de la familia y el medio cultural en donde se desenvuelve el niño.

#### **A) Efectos de la Radioterapia Craneal sobre el Funcionamiento Neuropsicológico**

Desde hace ya varios años, diversos estudios han confirmado la presencia de déficits neurocognitivos asociados a la radioterapia en el SNC (Eiser y Lansdown, 1977; Eiser, 1978, 1980; Jannoun, 1983; Brouwers, 1985; Peckham, 1988; Schuler, 1990; Halberg y col., 1991; Weber, 1992).

Las investigaciones que han estudiado el efecto de la RT sobre el funcionamiento neuropsicológico, se han realizado tanto en pacientes que aún se encuentran recibiendo el tratamiento como en sobrevivientes a largo plazo. Es importante mencionar que la mayor parte de estos estudios han incluido a pacientes que, además de RT, han recibido QT IT, por lo que al parecer las secuelas neuropsicológicas no pueden ser atribuidas en su totalidad a la radiación.

Los estudios realizados por Eiser (Eiser y Lansdown, 1977; Eiser, 1978,1980) han apoyado en gran medida la hipótesis de que la RT produce secuelas neuropsicológicas a largo plazo. Estos estudios han evaluado la inteligencia y el desempeño académico en sobrevivientes de LAL a largo plazo. En el primero de estos estudios (Eiser y Lansdown, 1977) se comparó el desempeño de 15 niños que recibieron RT combinada con QT IT con el de 15 niños normales pareados en edad, sexo y nivel socioeconómico. Se encontró que la profilaxis del SNC no afecta a los niños tratados después de los 5 años de edad, mientras que en los menores de esta edad, se

observaron bajas puntuaciones en las tareas de la Escala de Inteligencia McCarthy que evalúan habilidades *cuantitativas, memoria y motricidad* (gruesa y fina). Los aspectos que al parecer, no sufrieron ninguna alteración fueron la habilidad verbal y la lectura.

Eiser (1978) utilizó el WISC-R para comparar el funcionamiento intelectual de 19 niños que recibieron RT y QT IT con el de 7 niños que solamente recibieron QT IT, y se observó que los niños que recibieron la profilaxis combinada (RT y QT IT) entre los 2 primeros meses después del diagnóstico inicial (edad promedio de 62 meses y rango de 31 a 109 meses) tuvieron puntuaciones menores a las de los niños que recibieron solamente QT IT; y a las de los que recibieron el tratamiento combinado (RT y QT IT) después de 6 meses de haber recibido el diagnóstico (edad promedio de 76 meses y rango de 38 a 132 meses). Las puntuaciones menores se observaron en el *CI total, CI de ejecución*, en las subescalas verbales de *aritmética y semejanzas* y en las subescalas de ejecución de *figuras incompletas, diseño con bloques, rompecabezas y claves*. Asimismo, en el grupo tratado 6 meses después del diagnóstico inicial se encontró una correlación que indica que los niños que eran más jóvenes al recibir la RT presentaron un menor desempeño que los que eran mayores en el *CI total, CI de ejecución, aritmética, retención de dígitos y diseño con bloques*. Eiser considera que estas diferencias se deben a la RT, especialmente a la edad en que se inició su aplicación.

Este mismo autor (Eiser, 1980), en otro estudio, evaluó a 40 niños que fueron tratados de LAL a través de RT y QT IT como medida profiláctica. La evaluación se realizó con el WISC-R (versión corta), los factores de Kaufman obtenidos mediante esta prueba y la escala de lectura de Burt. Las puntuaciones de estos niños fueron comparadas con las de 56 niños sanos y con las de 16 con tumor sólido similares en edad, género y nivel socioeconómico. Entre los niños con tumor sólido y los sanos, no hubo diferencias en CI, lectura, memoria ni aprendizaje, mientras que los niños con LAL tuvieron puntuaciones menores, aunque no significativas en todas estas tareas. Los niños con LAL que fueron diagnosticados antes de los 5 años estuvieron significativamente más afectados en comparación a sus controles. En este estudio, participó un mayor número de sujetos en comparación a las investigaciones

anteriormente citadas, así como dos grupos controles; uno de niños que recibieron QS y otro de niños sanos. Los hallazgos encontrados sugieren que la combinación de RT y QT IT afecta el desarrollo de la capacidad intelectual, especialmente cuando es administrada antes de los 5 años de edad.

Por otra parte, Jannoun (1983) también comparó el desarrollo cognitivo de niños en remisión de LAL que recibieron RT y MTX IT con un grupo de niños sanos. Los resultados encontrados señalan que los niños que recibieron tratamiento en el SNC tienen un funcionamiento intelectual dentro del rango de lo normal varios años después de terminar el tratamiento; sin embargo, en comparación con los controles, tienen un CI significativamente menor. Se observó que los pacientes que recibieron la RT después de los 7 años de edad, no presentan diferencias en la inteligencia en comparación con los controles. Sin embargo, los niños que eran menores de 3 años al momento de iniciar el tratamiento presentaron un CI significativamente más bajo que los niños tratados en edades posteriores y que los niños sanos.

Es importante señalar que en diversos estudios se ha observado que los pacientes que reciben tratamiento en el SNC presentan puntuaciones menores en comparación a los sujetos del grupo control; sin embargo, al compararlos con la población que participó en la estandarización de las pruebas se ha encontrado que permanecen dentro del rango de lo normal.

Los cuatro trabajos citados con anterioridad centran su atención en la capacidad intelectual de los sobrevivientes de LAL. Los resultados muestran que tanto las habilidades verbales como las no verbales se encuentran afectadas en los niños que recibieron profilaxis del SNC con un tratamiento que incluye RT. Estas investigaciones presentan una variable de gran interés para el estudio de un SNC lesionado desde el punto de vista de la Neuropsicología Infantil. Es decir, el efecto de la edad al momento de iniciar el tratamiento profiláctico en el SNC, es por esto que, estos estudios serán retomados en la sección de los factores que modulan el funcionamiento neuropsicológico.

Una investigación de gran importancia que más adelante será mencionada con mayor detalle, ha sido la de Brouwers y sus colaboradores (1985). Estos investigadores

evaluaron a través de pruebas neuropsicológicas y de la TAC a 23 sobrevivientes a largo plazo de LAL que recibieron RT y QT IT. Las pruebas utilizadas fueron las siguientes: 1) prueba de memoria verbal de Wechsler; 2) la prueba de Figura compleja de Rey-Osterreith para memoria no verbal; 3) la prueba de aprendizaje audio-verbal de Rey para valorar aprendizaje verbal; 4) laberintos para aprendizaje no verbal; 5) la prueba de Clasificación de tarjetas de Wisconsin para evaluar formación de conceptos y generalización; 6) tarea de fluidez verbal de Chicago; y 7) una prueba de cambio de atención consistente en una tarea de recordar alternado de palabras.

Los resultados revelaron que de los 23 pacientes, 13 presentaron anomalías en la TAC; en 8 sujetos (promedio de edad de 18 años y rango de 11.5 - 26) se encontró atrofia cortical y en los otros 5 (edad promedio de 13.5 años y rango de 10.5 - 17.5), calcificación intracerebral. Estos sobrevivientes de LAL con anomalías en la TAC presentaron diferencias en tareas de *fluidez verbal* y en tareas de *cambio de atención* en comparación con los pacientes que tienen una TAC normal. Específicamente, se observó que los pacientes con calcificación intracerebral tuvieron un menor desempeño en el *recuerdo de párrafos* y en la prueba de *Wisconsin*.

En un estudio realizado en Hungría, Schuler et al. (1990) examinaron, a través de pruebas neuropsicológicas y de TAC, a 56 sobrevivientes de LAL que recibieron RT y MTX IT. Estos pacientes, al momento de la evaluación, habían sobrevivido 10 o más años en completa remisión. Se administró el WISC para obtener el CI, una tarea taquistoscópica para medir memoria a corto plazo y atención en donde los sujetos tenían que recordar una serie de dos a ocho letras presentadas durante 0.5 segundos y finalmente, una tarea de atención dividida y de coordinación motora visuo-bimanual que consistía en presionar dos botones de un aparato de acuerdo a una señal presentada. El instrumento registraba las respuestas y daba la siguiente señal. La duración de la tarea fue de 5 minutos.

Se encontró que los pacientes con LAL no mostraron diferencias significativas en comparación a la población normal en el desempeño académico ni en el CI (WISC-Húngaro). Sin embargo, se observó que los niños con LAL presentaron déficits en atención y memoria valoradas por el número de letras recordadas en la tarea

taquistoscópica, asimismo, tuvieron un menor número de respuestas correctas, pero también de errores, en la tarea de atención dividida y de coordinación visomotora. El que los pacientes de LAL hayan presentado un menor número de errores en comparación a los controles significa que trabajaron lentamente pero con mayor exactitud. Con respecto a la TAC, se observó que de 33 pacientes estudiados, 12 presentaron atrofia cerebral y 5 calcificación intracraneal. No obstante, estas lesiones no mostraron correlación con la capacidad intelectual ni con el funcionamiento neuropsicológico.

Los estudios citados (Brouwers et al., 1985 y Schuler et al., 1990) reportan que el CI y el desempeño académico está conservado en los pacientes que recibieron un protocolo de tratamiento que incluye RT como medida profiláctica del SNC, no obstante, han encontrado la presencia de alteraciones en los procesos de alertamiento, de atención selectiva, de memoria a corto plazo y las funciones ejecutivas. Sin embargo, en cuanto a la búsqueda de correlación entre los déficits neuropsicológicos y los hallazgos anormales de la TAC, los hallazgos han sido inconsistentes; ya que algunos autores reportan no encontrar una correlación entre las lesiones en el SNC y las alteraciones neuropsicológicas o académicas. Únicamente Brouwers y sus colaboradores (1985), han logrado establecer una correlación entre las anomalías cerebrales y los trastornos neuroconductuales observados, por lo que en la sección de los mecanismos que subyacen a las alteraciones neuropsicológicas retomaremos este estudio con mayor profundidad.

Las secuelas neuropsicológicas observadas en las investigaciones anteriores se han asociado a la RT, específicamente con la dosis de 2 400 cGy. Por tal motivo, diversas instituciones han experimentado con protocolos de tratamiento que utilizan una dosis menor de radiación o que incluso la han substituido por otra modalidad de tratamiento.

Con respecto a la dosis de tratamiento profiláctico, se ha encontrado que la administración de 2 400 cGy de radiación en el SNC genera secuelas neuropsicológicas a largo plazo; por lo que actualmente se ha propuesto disminuir la dosis a 1 800 cGy, hecho que también ha generado que se realicen estudios para

investigar los posibles efectos que esta dosis pueda causar (Halberg et al., 1991; Weber, et al., 1992; Haupt et al., 1994). Es así que, Halberg y sus colaboradores (1991) evaluaron, mediante el WISC-R y una prueba de desempeño académico, a diferentes grupos de niños que recibieron distintas dosis de RT como tratamiento profiláctico para la LAL; a 19 niños se les aplicó 1 800 cGy y a otros 16 niños; 2 400 cGy. También se evaluó a 12 niños como control, que no habían recibido radiación. A los niños diagnosticados con leucemia también se les había administrado MTX IT y habían permanecido en completa remisión por lo menos 70 meses. Los grupos irradiados eran similares en la edad al momento de recibir el tratamiento, en el tiempo desde que finalizaron la radiación y en el nivel educativo de los padres. Se encontró que los pacientes que recibieron 1 800 cGy de radiación obtuvieron puntuaciones significativamente mayores en el *CI total*, en el *CI verbal* y en el *CI de ejecución* del WISC-R y en las habilidades de deletreado, lectura y matemáticas en comparación a los que recibieron 2 400 cGy, aunque, al igual que en un gran número de investigaciones, un hecho que cuestiona el hallazgo de déficits en los pacientes que recibieron tratamiento en el SNC es que curiosamente, todos los grupos puntuaron alrededor del rango promedio (>90). Los resultados también mostraron diferencias, aunque no significativas, con respecto a la edad, ya que 8 de los nueve niños que tuvieron un CI menor de 90 fueron irradiados antes de los 5 años. De esta manera, estos investigadores concluyeron que al disminuir la dosis de radiación craneal, se reduce la neurotoxicidad a niveles aceptables.

Con el propósito de clarificar la participación de la RT y de la quimioterapia en la producción de secuelas neurocognitivas a largo plazo, Weber y colaboradores (1992) evaluaron el funcionamiento neuropsicológico y las habilidades académicas de 51 sobrevivientes de LAL. Los pacientes recibieron diferentes tratamientos. El grupo de niños con un riesgo estándar recibió 1 800 cGy de RT más MTX IT, y el de alto riesgo, 2 400 cGy más MTX IT. De cada uno de estos dos grupos se hicieron 2 subgrupos, en donde a unos se les dio, durante la fase de inducción de la remisión, metotrexato intravenoso (IV) en dosis bajas (40 mg/m<sup>2</sup>) y a los otros, metotrexato IV en dosis altas (4 g/m<sup>2</sup>) con leucovorin. Se encontró que las dosis altas de MTX IV administradas

durante la fase de inducción de la remisión provocó un CI menor solamente en las niñas, tanto en las del grupo de riesgo estándar como en las de alto riesgo. Desde el punto de vista clínico, los autores, encontraron que las niñas de este estudio muestran una disminución global de las funciones cognoscitivas, mientras que los niños exhiben un perfil más típico de problema específico de aprendizaje o de lenguaje. En el grupo que recibió una dosis mayor de RT se vieron puntuaciones menores en las habilidades académicas, aritméticas identificación de palabras y memoria de dígitos relacionadas, lo cual se interpreta como déficits en los procesos que involucran codificación verbal y/o memoria verbal.

En resumen, Weber et al. (1992) encontraron que una dosis de RT de 2 400 cGy afecta en mayor grado el funcionamiento cognoscitivo comparado con una dosis de 1 800 cGy. Asimismo vio que las dosis altas de MTX IV parecen estar asociadas a una disminución global de la capacidad intelectual en las niñas, lo cual puede sugerir que el sistema endocrino, que regula el funcionamiento de las hormonas sexuales, muestra mayor vulnerabilidad a este tipo de fármaco. Sin embargo, en este estudio no se pudo disociar el efecto de la RT y del MTX IT.

Las dificultades en el desempeño académico de los niños que son sometidos a radioterapia han sido estudiadas por Haupt et. al. (1994), quienes observaron que los sobrevivientes de LAL que recibieron 2 400 cGy de RT mostraron un mayor ingreso a programas de apoyo para el aprendizaje y de educación especial, mientras que los que recibieron 1 800 cGy mostraron el riesgo de ingresar a estos programas sólo después de 3 años de haber sido diagnosticados. Se encontró que a pesar de que los sobrevivientes de LAL permanecieron por más tiempo en los programas antes mencionados, tuvieron la misma posibilidad que los sujetos del grupo control de terminar la educación preparatoria y de ingresar al nivel de licenciatura. Sin embargo, fue evidente que los que recibieron 2 400 cGy de radiación y los que fueron diagnosticados antes de los 6 años de edad tuvieron menos posibilidad de entrar a licenciatura.

Otra investigación que se ha enfocado al aspecto académico es la de Peckham y col. (1988) quienes evaluaron el desempeño escolar de 23 sobrevivientes de LAL que

recibieron RT y MTX IT. Estos pacientes tenían entre 8 y 10 años de haber recibido el tratamiento profiláctico. En un estudio previo se había encontrado un CI y un funcionamiento cognitivo deficiente en estos pacientes. Los investigadores obtuvieron el registro escolar de cada paciente para extraer la información necesaria, además realizaron visitas a las escuelas para entrevistar a los profesores acerca del desempeño actual del niño, en particular sobre lectura y matemáticas, así como las áreas fuertes y débiles en el aprendizaje. También se entrevistó a los padres para conocer la historia en el aprendizaje del niño. Los datos se organizaron de manera que se encontraron las siguientes dificultades en el aprendizaje. En *matemáticas*, 17 niños tuvieron problemas en *matemáticas básicas* (suma, resta, multiplicación y división), lo cual parecía estar relacionado con problemas de memoria a corto plazo, memoria de trabajo, habilidad secuencial y en el procedimiento de las operaciones. Para 14 fue un problema *decir la hora* en un reloj de manecillas. En *lectura*, 9 niños presentaron dificultad para *comprender la lectura*, particularmente en párrafos largos. Para 16 niños fue difícil *recordar y seguir instrucciones largas*. Así mismo, 15 manifestaban una pobre ejecución cuando estaban bajo presión, evidenciando olvido del material aprendido y calificaciones bajas en los exámenes en comparación con el desempeño en clase y en las tareas de casa. Otros de los problemas encontrados fueron en *memoria visual* (copiar del pizarrón) en 15 niños; *memoria auditiva* (repetirles instrucciones varias veces) en 12 niños, y problemas de *atención y concentración* en 19 niños.

En conclusión, los estudios hasta ahora citados coinciden en que los niños que recibieron RT, específicamente 2 400 cGy, presentan dificultades en las funciones neuropsicológicas y en el desempeño académico. No obstante, debido a que generalmente la RT va acompañada de QT IT y de QS, ha sido difícil establecer las secuelas que causa cada modalidad de tratamiento. Por otra parte, se ha planteado que al disminuir la dosis de RT, se reduce la neurotoxicidad a niveles aceptables.

Con la finalidad de contrastar los efectos neurocognitivos de las diferentes modalidades de tratamiento profiláctico del SNC en los sobrevivientes de LAL revisaremos una serie de estudios que incluyen grupos que ha recibido distintos tratamientos. Así, tendremos grupos que recibieron RT combinado con QT IT, otros que

fueron tratados solamente con QT IT e incluso otros expuestos solamente a MTX IV durante periodos prolongados.

Rowland et al. (1981) compararon los efectos en el funcionamiento intelectual y neuropsicológico de tres tipos de profilaxis en el SNC. En la investigación, participaron 104 pacientes en remisión completa y que tenían por lo menos un año sin recibir el tratamiento en SNC. De los pacientes, 33 recibieron MTX IT, 36 MTX IT más 2 400 rad de RT, y 35 MTX IT más MTX IV. Se encontró que los niños que recibieron RT tuvieron una puntuación significativamente menor en el *Ci* en comparación a los otros dos grupos; asimismo en una prueba de habilidades escolares (WRAT) se observaron bajas puntuaciones en *lectura, ortografía y aritmética*. Se encontró que las tareas que evalúan *comprensión verbal, organización perceptual, grado de distractibilidad y reconocimiento con los dedos* estaban mayormente afectadas, mientras que en las tareas de reconocimiento de símbolos, orientación derecha-izquierda discriminación auditiva, retención visual y repetición de enunciados solamente se encontró una tendencia a tener puntuaciones bajas. El pobre desempeño en estos niños fue independiente del género del paciente y de la edad de inicio de la RT.

Rowland y sus colaboradores (1984), al igual que otros autores (Eiser et al, 1978; Moss et al, 1981; Pavlovsky et al, 1983; Tamaroff et al., 1983; Pfefferbaum-Levine et al., 1984) han observado que solo los pacientes irradiados presentan menores puntuaciones en la tareas administradas, por lo que concluyen que la QT IT sin radiación parece no afectar el desarrollo de los procesos cognoscitivos. Sin embargo, existe otra serie de investigaciones, que por el contrario, señalan que los efectos del tratamiento con QT IT produce efectos similares a los de la RT en los sobrevivientes de LAL a largo plazo (Invik et al., 1981; Obetz et al., 1979; Whitt et al., 1984; Giralt et al., 1992).

Por ejemplo, Giralt et al. (1992) también compararon las secuelas neuropsicológicas de la profilaxis en el SNC. Evaluaron a dos grupos de sobrevivientes de LAL y a dos grupos control. Un grupo de 25 pacientes recibió RT más MTX IT (grupo RT) y otro de 29 pacientes recibió arabinósido de citosina más MTX IT (grupo QT IT). Los grupos control estuvieron formados por niños sanos y pacientes con tumor

sólido. Los resultados no mostraron diferencias entre los grupos de tratamiento. Sin embargo al comparar a los sobrevivientes de LAL y a los controles se encontraron diferencias significativas en tareas de *diseño con bloques, codificación, memoria no verbal, aprendizaje no verbal, clasificación de tarjetas, atención no verbal, CI verbal, CI de ejecución y CI total*. Con respecto a la edad en que los niños recibieron el tratamiento, se encontró que los menores de 5 años tuvieron puntuaciones significativamente menores en *memoria no verbal*, en comparación a los niños mayores de esta edad. Debido a los resultados, los autores concluyen que ambos protocolos de tratamiento producen disfunciones cognitivas.

Una posible explicación a los hallazgos encontrados, es que el tratamiento de QT IT incluyó, además del tradicional metotrexato, la administración de arabinósido de citosina. Usualmente el arabinósido de citosina intratecal se aplica con el metotrexato, por lo que existe muy poca información sobre el grado de neurotoxicidad que causa cuando es inyectado intratecalmente. De tal forma se postula que el arabinósido de citosina intratecal incrementa la neurotoxicidad del MTX y posiblemente este incremento explique el que no se observaran diferencias entre las dos modalidades de tratamiento.

De esta forma, podemos darnos cuenta de que los resultados aún continúan siendo un tanto confusos, ya que mientras Rowland et al. (1981) encuentran que solamente los niños que recibieron un protocolo de tratamiento que incluía RT mostraron puntuaciones significativamente menores que los otros grupos independientemente de la edad en que inició el tratamiento y del género del paciente, Giralt et al. (1992) reportan que tanto la RT como la QT IT producen secuelas cognitivas.

## **B) Efectos de la Quimioterapia Intratecal sobre el Funcionamiento Neuropsicológico**

En la actualidad, debido a los déficits cognitivos asociados con la terapia de radiación en el SNC, esta modalidad terapéutica se ha reservado sólo para los pacientes que presentan factores de alto riesgo, para quienes tienen un diagnóstico de enfermedad en el SNC o para quienes han sufrido una recaída en el SNC. De esta

manera, los protocolos actuales utilizan como alternativa la administración de QT IT sin radiación como una medida profiláctica del SNC en pacientes con LAL que tienen un pronóstico favorable, es por esto que hasta el momento son relativamente pocos los estudios realizados sobre los efectos de este tratamiento en el funcionamiento de los procesos neuropsicológicos (Tamaroff et al., 1982; Copeland et al., 1988; Dowell et al., 1989; Brown y col., 1992a; Brown y col., 1992b).

Copeland et al. (1988) compararon a un grupo de niños con leucemia mayores de 6 años que fueron evaluados a través de pruebas neuropsicológicas durante los dos primeros meses de haber recibido el diagnóstico (línea base) y un año después. En el estudio participaron 19 pacientes con leucemia que recibieron QT IT y QS y 19 pacientes que solamente recibieron QS. Los resultados reportan que las puntuaciones de ambos grupos estuvieron dentro de lo normal en lo que respecta al funcionamiento cognitivo. No obstante, se observó que las *habilidades de percepción táctil* y de *motricidad fina* se alteraron significativamente en el grupo de leucemia debido principalmente al efecto transitorio de la vincristina.

En otra investigación, Dowell et al. (1989) examinaron el efecto de la quimioterapia profiláctica en niños menores de 6 años con leucemia o linfoma de Burkitt's, encontrándose que los déficits en las *habilidades motoras finas* y en el *reflejo tendinoso* que se observaron durante la evaluación de línea base, mejoraron significativamente al año después de seguimiento. Los autores asocian que la recuperación se debe a que la vincristina ya había sido retirada y la atribuyen a que fue un rebote de la neuropatía periférica que produce la quimioterapia.

El que no se hallan observado alteraciones cognoscitivas en los estudios mencionados puede deberse a que se ha reportado que los déficits se hacen manifiestos después de cuatro años de haber iniciado el tratamiento y aquí sólo se reportó un año de seguimiento. Por tal motivo, es importante revisar las investigaciones que han evalúan el estado neuropsicológico de los sobrevivientes de LAL a largo plazo.

Tamaroff et al. (1982) evaluaron a 41 niños sobrevivientes de LAL durante el primer año de haber terminado el tratamiento que incluía MTX IT y lo compararon con

el de un grupo de niños con tumores sólidos que no recibieron tratamiento en el SNC. A los niños menores de 7 años 11 meses se les aplicó la Escala de Inteligencia Stanford-Binet y la subprueba Draw-A-Desing de la Escala McCarthy y a los niños mayores se les administró el WISC y la Prueba Gestáltica Visomotora de Bender. No se encontraron diferencias significativas entre los grupos. En otra etapa de este experimento se evaluó nuevamente a 12 sujetos del grupo de estudio que tenían en promedio 8 años de haber concluido el tratamiento y lo compararon con las puntuaciones de un subgrupo que participó en la primera parte de la investigación. Aquí se reportó incluso un incremento significativo en el CI de los pacientes leucémicos que recibieron solamente MTI como profilaxis del SNC, sin embargo esto podría explicarse porque en el pretest se administró la Escala de Inteligencia Stanford-Binet y casi 5 años después, en el postest, se aplicó el WISC.

De tal forma, en este estudio los autores concluyen que no hay deterioro en el funcionamiento cognitivo global ni en la capacidad de atención/concentración y memoria a corto plazo. No obstante cabe destacar que en realidad evaluaron la capacidad cognoscitiva y la habilidad de integración visomotora por lo que no podemos afirmar que no hay deterioro en los procesos de atención y memoria debido a que no se utilizaron pruebas específicas para evaluar los componentes de estos procesos.

En otro estudio, Brown y col. (1992a) examinaron los efectos que tiene la quimioterapia sistémica y la quimioterapia intratecal en el funcionamiento cognitivo de niños con LAL. En el estudio participaron 3 grupos con LAL; uno de 19 niños que tenía un diagnóstico reciente, otro de 16 que había completado un año de tratamiento, y finalmente otro de 11 que por lo menos tenía un año de haber completado el tratamiento de 3 años; asimismo se contó con un grupo control de 12 niños sanos. Se administró la "Kaufman Assessment Battery for Children" (K-ABC), la cual evalúa el estilo de procesamiento que requiere un niño para resolver problemas. El procesamiento puede ser secuencial (secuencial, analítico y temporal) o simultáneo (holístico, gestáltico y espacial). La K-ABC también incluye la evaluación del conocimiento general, vocabulario expresivo, aritmética, formación verbal de conceptos, y decodificación y comprensión de lectura. Se compararon las

evaluaciones de todos los grupos de niños con el objetivo de analizar los efectos de la quimioterapia sistémica y profiláctica del SNC en varios momentos del tratamiento. Los resultados encontrados indicaron que los niños que recibieron quimioterapia sistémica e intratecal durante un período prolongado tuvieron mayor deterioro cognitivo en comparación a los niños de diagnóstico reciente y a los controles, resultando alterado el *procesamiento simultáneo*, especialmente en las tareas que requieren de *estimulación visual* como: *triángulos*, *analogía de matrices*, *memoria espacial* y *serie de fotos*. La única tarea de procesamiento simultáneo que no muestra deterioro significativo es en la que se requiere de respuesta oral (cierre gestáltico). De esta manera, se encontró que las *funciones visoespaciales* y *visomotoras* fueron las más afectadas. Los autores concluyen que tanto la quimioterapia como la radioterapia craneoespinal pueden dar como resultado secuelas cognitivas en los sobrevivientes de leucemia infantil.

Brown y col. (1992b), en una investigación con metodología similar a la anterior, evaluaron las habilidades cognitivas y académicas con una batería de pruebas diseñada especialmente para éste propósito. De esta manera, la memoria fue valorada con la prueba de Recuperación de Historias de Taylor/Babcock-Levy que mide memoria auditiva a corto y a largo plazo, las habilidades motoras finas se evaluaron con la prueba de Desarrollo de la Integración Viso-Motora, la cual requiere que los niños reproduzcan figuras geométricas. La atención y la impulsividad fueron valoradas con la prueba de Apareamiento de Figuras Familiares. También se administró la prueba de Detroit de Aptitud para el Aprendizaje, debido a la relación que tiene con los déficits cognitivos y con las dificultades de lenguaje y de aprendizaje, y se utilizó una prueba de Habilidades Básicas que valora lectura de comprensión, aritmética y deletreado. Se encontró que el grupo que finalizó el tratamiento tuvo mayor deterioro en la *percepción y organización de estímulos*, en la *memoria a corto plazo*, en la *atención focalizada*, en *habilidades motoras complejas* (actividades de coordinación ojo-mano) y en el *razonamiento simbólico no verbal*. En lo que respecta al desempeño académico, de los niños que terminaron el tratamiento, el 60% fue designado como discapacitado para el aprendizaje, de los que tenían un año recibiendo tratamiento

solamente fue el 15.4% y de los recién diagnosticados fue el 0%. En los niños que finalizaron el tratamiento y que mostraron déficits cognitivos, se observaron específicamente dificultades en el *aprendizaje del computo aritmético*. Los hallazgos de este trabajo apoyan la idea de que los déficits cognitivos asociados con la terapia profiláctica del SNC no se limitan a la RT. Aunque también se menciona que los déficits son menos severos cuando se administra solamente la QT IT. En este estudio no se controló el funcionamiento premórbido debido al diseño transversal utilizado, además, tampoco se pudo diferenciar los efectos de la quimioterapia sistémica en comparación con la intratecal, ni la contribución de los diversos agentes quimioterapéuticos.

Copeland et al. (1996) realizaron un estudio longitudinal consistente de una evaluación neuropsicológica muy completa en donde incluyeron las áreas de inteligencia, desempeño académico, lenguaje, memoria, atención, funciones ejecutivas, planeación, motricidad fina, habilidades perceptomotoras y táctiles-espaciales. Noventa y nueve niños fueron evaluados anualmente cuatro veces. Cincuenta y un pacientes recibieron QT IT y 48 no recibieron tratamiento en el SNC. Además, de los 99 participantes, 51 fueron evaluados entre 5 y 11 años después del diagnóstico. Los resultados mostraron que los niños que recibieron QT IT presentaron alteraciones solamente las habilidades perceptomotoras evaluadas a través de la Prueba de Integración Visomotora de Beery y de la subprueba de Diseño con bloques del WISC-R. Estos hallazgos ocurrieron tanto en pacientes que fueron evaluados al tercer año de seguimiento como en los que fueron evaluados 5 años o más después del diagnóstico inicial.

En otro estudio (Brown et al., 1996) longitudinal se evaluó el desempeño académico y el funcionamiento intelectual de dos grupos de niños tratados de cáncer. Un grupo estuvo integrado por niños que recibieron QT IT y el otro recibió solamente QS, radiación en lugares distintos del SNC o cirugía. Los resultados indicaron que únicamente 3 años después del diagnóstico, los pacientes que recibieron QT IT obtuvieron puntuaciones significativamente menores que los otros pacientes en las pruebas académicas de lectura, deletreado y aritmética.

Un hallazgo interesante de los estudios citados es que la disminución en el funcionamiento neuropsicológico y la aparición de dificultades en el aprendizaje se manifiesta hasta varios años (4 ó 5 años) después del diagnóstico inicial, ya que al evaluar a los niños durante las primeras etapas de tratamiento, no se encuentra deterioro significativo en las funciones cognitivas (Brown y col., 1992a, 1992b; Copeland et al., 1996). Por otra parte, los resultados reportados sugieren que las funciones más afectadas por la QT IT son las no verbales; es decir, las habilidades visoespaciales, visomotoras, la organización perceptual y el razonamiento simbólico no verbal entre otras. En lo que respecta a las habilidades verbales parecen estar conservadas en los sobrevivientes de LAL.

En conclusión, los trabajos mencionados coinciden con la literatura sobre radiación en cuanto a que se reportado un deterioro progresivo en las habilidades académicas y neuropsicológicas. Así, podríamos pensar que los efectos tardíos del tratamiento profiláctico del SNC se hacen manifiestos por el deterioro o la dificultad para desarrollar las capacidades cognoscitivas que permiten el aprendizaje en etapas posteriores al tratamiento. Este retraso en el desarrollo cognoscitivo tal vez podría verse reflejado en una dificultad para adquirir las habilidades académicas subsecuentes.

### **C) Factores que modulan el funcionamiento neuropsicológico**

#### **a) Edad**

Los resultados de diversas investigaciones han sugerido que las alteraciones neuropsicológicas desarrolladas como consecuencia del tratamiento profiláctico en el SNC están en estrecha relación con la edad del paciente al momento de recibir la terapia (Eiser y Lansdown, 1977; Eiser, 1978, 1980; Jannoun, 1983; Halberg, 1991).

Al respecto, es importante mencionar en detalle el estudio de Eiser y Lansdown (1977) en el cual evaluaron el desarrollo intelectual de 15 niños con LAL que desde hacía 2 o 3 años habían estado en remisión completa y que recibieron como tratamiento la aplicación de RT y de dos a tres años de QT IT y lo compararon con el

de 15 niños normales que fueron pareados en edad, sexo y nivel socioeconómico. Los pacientes fueron divididos en dos grupos: uno de 8.3 a 9.5 años de edad y el otro de 5.5 a 7.6 años. Para evaluar a los niños de mayor edad utilizaron la Escala de Inteligencia de Wechsler para Niños (WISC) y para los de menor edad se empleó la Escala de McCarthy. También se evaluó la capacidad de lectura y a los niños de mayor edad se les aplicó una tarea de aprendizaje de pares asociados. Los resultados mostraron que los niños que tenían más de 5 años al momento de iniciar la terapia no presentaron efectos como consecuencia del tratamiento en el SNC. Por el contrario, los niños que iniciaron el tratamiento antes de los 5 años, obtuvieron bajas puntuaciones en varias de las tareas evaluadas. Una limitación de este estudio fue que los datos no lograron determinar si la causa de estos resultados puede ser atribuida directamente a la radioterapia, a la quimioterapia o al mismo curso de la enfermedad; además de que la comparación entre edades se realizó en una muestra muy pequeña (6) de niños mayores.

En la mayoría de las investigaciones mencionadas sobre el efecto neuropsicológico de la RT se ha reportado que las secuelas cognitivas aparecen independientemente del momento en que se inicie el tratamiento profiláctico del SNC. El que en el estudio de Eiser y Lansdown (1977), los niños mayores de 5 años al momento de recibir la RT, no presenten ninguna alteración neuropsicológica como consecuencia del tratamiento es cuestionable en cuanto a que los procesos neuropsicológicos a esta edad están aun en vías de adquisición, de tal manera que podría esperarse que el desempeño en las tareas fuera posiblemente un poco mejor que en los niños menores pero no similar al de los niños controles.

Por otra parte, en la investigación de Jannoun (1983) se comparó el desarrollo cognitivo de niños en remisión de LAL que recibieron RT y metotrexato IT con un grupo de niños sanos. Participaron 129 niños, con un rango de edad entre los 5 y los 17 años que al momento de la evaluación estaban en remisión y no habían recibido tratamiento por lo menos en 6 meses. Estos niños fueron divididos en 3 grupos. El grupo 1 incluyó a 43 sobrevivientes de LAL que recibieron la RT antes de los 3 años de edad. El grupo 2 incluyó a 43 niños que recibieron el mismo tratamiento entre los 3 y 6

años de edad. En el grupo 3 participaron 43 niños que recibieron el tratamiento de los 7 años en adelante. Cada grupo se comparó con un grupo control de niños sanos ( $n = 67$ ). La evaluación se integró con la Escala de Habilidades Británica, con el WISC-R (versión abreviada) y con un el cuestionario conductual de Rutter. Los resultados encontrados señalan que los niños sobrevivientes de LAL tratados con RT tienen un funcionamiento intelectual dentro del rango de lo normal, sin embargo, en comparación con los controles, presentan puntuaciones significativamente menores en la Escala de Habilidades Británicas que evalúa el CI, observándose que las áreas más afectadas son el *razonamiento* (semejanzas y analogía de matrices), el *procesamiento de información* (velocidad), la *memoria a corto plazo* (dígitos), la *lectura* y la *aritmética*. Se encontró que los pacientes que recibieron la RT después de los 7 años de edad, no presentaron diferencias en las puntuaciones en comparación con los controles. Sin embargo, los niños que eran menores de 3 años al momento de iniciar el tratamiento presentaron un diferencias significativamente más bajas que los niños tratados en edades posteriores y que los niños sanos en todas las áreas evaluadas.

Los estudios que han observado que las alteraciones neuropsicológicas dependen de la edad al momento del diagnóstico no concuerdan en la edad crítica en que las secuelas cognitivas se hacen más evidentes. Algunos han reportado que los niños que recibieron el tratamiento en el SNC después de los 5 años de edad presentan puntuaciones similares a las del grupo control, mientras que otros proponen que esto ocurre a partir de los 7 años. Esta evidencia podría interpretarse como si a esta edad, las estructuras cerebrales que subyacen a la actividad de los procesos cognoscitivos ya estuvieran completamente desarrolladas y fueran poco susceptibles a la neurotoxicidad que puede causar la administración de un tratamiento agresivo como lo es el de la QT IT. Por el contrario, podría también creerse que si el SNC sufre una lesión en esta edad, tiene las posibilidades de recuperarse, por lo menos funcionalmente, con mayor rapidez y efectividad que los niños que recibieron el tratamiento antes de los 5 años.

De esta forma, los estudios que concluyen que no se producen déficits cognitivos e intelectuales si el tratamiento en el SNC se administra después de los 5 o 7 años de

edad, parecen olvidarse de que existen diversas estructuras cerebrales que alcanzan su madurez en edades más avanzadas y de que las funciones neuropsicológicas se adquieren en un proceso continuo que va más allá de los 7 años.

### **b) Género**

Investigaciones recientes han sugerido diferencias en relación al género entre los sobrevivientes de LAL tratados profilácticamente tanto con radiación como con quimioterapia. Waber y colaboradores (1992) encontraron un efecto de mayor neurotoxicidad principalmente en niñas. Observaron que la administración de metotrexato intravenoso a dosis altas administrado durante la fase de inducción de la remisión se asoció con la disminución del CI, pero sólo en las niñas. Se observó que el 50 por ciento de las niñas en comparación al 14 por ciento de los niños obtuvieron un CI menor que sus controles; de las niñas con deterioro, el 80 por ciento recibió altas dosis de metotrexato intravenoso mientras que el 25 por ciento recibió bajas dosis. Sin embargo, en los pacientes de alto riesgo que recibieron radiación se encontró un mayor deterioro en la *memoria verbal* y en tareas de *codificación* independientemente del género.

Al parecer, son pocos los estudios que se han dedicado a analizar el efecto de la profilaxis en el SNC con respecto al género de los sobrevivientes de LAL, por lo que tal vez sería necesario obtener información que refuerce estos hallazgos y que determine cuáles podrían ser las causas de mayor sensibilidad en un género que en otro. Al respecto, se ha planteado la hipótesis de que la disminución global de la capacidad intelectual en las niñas está asociada al MTX intravenoso, lo cual puede sugerir que el sistema endocrino, que regula el funcionamiento de las hormonas sexuales, muestra mayor vulnerabilidad a este tipo de fármaco.

### **D) Mecanismos fisiológicos y correlaciones con las alteraciones neuropsicológicas**

Los mecanismos que originan el desarrollo de los déficits neuropsicológicos en los niños tratados con profilaxis en el SNC no han sido del todo comprendidos. Sin embargo, existen algunos modelos teóricos que han proporcionado bases que permiten

entender de alguna forma estos mecanismos. Uno de los principales hallazgos empíricos mencionados en una revisión realizada por Fletcher y Copeland (1988) es que los niños tratados con profilaxis en el SNC presentan primordialmente problemas de *velocidad de procesamiento*, de *memoria verbal*, de *distractibilidad y atención*, y de *funcionamiento aritmético*; y que estas funciones han sido constantemente asociadas a los ganglios basales y al funcionamiento de la corteza frontal. La alteración de estas funciones se han observado frecuentemente en niños y adultos que han sufrido lesiones en el lóbulo frontal. A pesar de la existencia de este hallazgo fisiológico, es importante señalar que son muy pocos los estudios neuroradiológicos que corroboran los resultados neuropsicológicos de los sobrevivientes de LAL a largo plazo.

Al respecto, la investigación de Brouwers y col. (1985) consistió en la realización de un registro de TC para detectar lesiones en el cerebro, y de una evaluación del funcionamiento neuropsicológico de pacientes sobrevivientes de LAL infantil, con el propósito de correlacionar los resultados. De esta manera, se estudiaron a 23 niños que habían recibido quimioterapia sistémica y tratamiento profiláctico del SNC con radiación craneal y quimioterapia intratecal. La edad de los pacientes al momento de recibir el tratamiento profiláctico fue de 30 meses a 16 años 2 meses (media: 7 años 2 meses). Al realizar los registros de TAC los pacientes fueron divididos en tres grupos: uno de 10 niños que presentaron un registro de TAC normal, otro de 8 niños que mostraron atrofia cortical y finalmente, uno de 5 niños con calcificación intracerebral. Se encontró una alta correlación positiva entre la presencia y el tipo de lesión cerebral registrada por la TAC y el deterioro del funcionamiento neuropsicológico de niños tratados con quimioterapia sistémica e intratecal y con radiación, el cual fue evaluado a través de una batería integrada por pruebas sensibles a la localización específica de las áreas cerebrales con disfunción. Las pruebas utilizadas fueron las siguientes: 1) prueba de memoria verbal de Wechsler; 2) la prueba de Figura compleja de Rey-Osterreith para memoria no verbal; 3) la prueba de aprendizaje audio-verbal de Rey para valorar aprendizaje verbal; 4) laberintos para aprendizaje no verbal; 5) la prueba de Clasificación de tarjetas de Wisconsin para evaluar formación de conceptos y

generalización; 6) tarea de fluidez verbal de Chicago; y 7) una prueba de recordar palabras para medir la atención.

Se observó que los niños que desarrollaron calcificaciones intracerebrales presentaron deficiencias de mayor severidad en el funcionamiento neuropsicológico, y además, pudieron ser fácilmente distinguidos de los niños con atrofia cortical y de los que resultaron con TAC normal. Asimismo, se encontró que los pacientes con algún tipo de registro anormal de TAC muestran deficiencia en la *memoria verbal* y en tareas de *cambio de atención* ante la presentación de estímulos auditivos, específicamente a los presentados en el oído derecho, lo cual sugiere interferencia con los procesos de lenguaje del hemisferio izquierdo. También se observó deterioro en la fluidez de palabras, lo cual se relaciona con un pobre conocimiento semántico, el cual se asocia con anomalías posterolaterales. La fluidez de palabras también se ha relacionado con la carencia de espontaneidad verbal, lo cual podría estar asociado con anomalías del lóbulo frontal del hemisferio izquierdo. Los pacientes que tuvieron calcificación intracerebral mostraron deficiencias en las tareas de *memoria verbal a largo plazo* y en la *memoria inmediata* de Wechsler, en la tarea de clasificación de tarjetas de Wisconsin tuvieron menos conceptos y mostraron gran dificultad en *cambiar de un concepto a otro*. Los autores mencionan que este tipo de deficiencias ha estado relacionado con anomalías en el lóbulo frontal. También mostraron dificultades obvias en la prueba de *memoria no verbal* de Rey-Osterrieth y en los *laberintos*.

Brouwers y col. (1985), que concluyen que el deterioro de las funciones cognitivas relacionadas al lóbulo frontal, están asociadas a calcificaciones producidas en los ganglios basales, principalmente en el área del caudado el cual se caracteriza por tener numerosas conexiones indirectas al lóbulo frontal.

En otro estudio de Brouwers et al. (1984) evaluaron la atención con una tarea de tiempo de reacción en un estado de alerta en el mismo grupo de pacientes ya mencionados. Los pacientes fueron divididos en tres grupos en base a los hallazgos de la TAC: uno de 10 niños que presentaron un registro de TAC normal, otro de 8 niños que mostraron atrofia cortical y finalmente, uno de 5 niños con calcificación intracerebral. La valoración consistió en registrar el tiempo de reacción ante la

presentación de un estímulo auditivo (zumbido). Los sujetos tenían que presionar una tecla con el dedo índice de su mano preferida. Al inicio de cada ensayo el experimentador daba una señal verbal de "listo" y después de un tiempo predeterminado (1, 2 o 4 segundos) se escuchaba el tono. Los estímulos se presentaron en dos bloques de 10 ensayos en cada uno de los tiempos predeterminados. Se observó que los pacientes con TAC anormales tuvieron tiempos de reacción mayores y esta latencia se incrementó cuando el periodo de espera entre la señal de "listo" y el inicio del tono era mayor (4 segundos). También se vió que conforme se prolongaba la prueba, los pacientes reaccionaban con mayor variabilidad. Los resultados también indicaron que los pacientes con calcificación intracerebral mostraron un menor desempeño en comparación con los que presentaron atrofia cortical.

Debido a que la mayoría de las calcificaciones intracerebrales se localizaron en los ganglios basales o en el área parietal se cree que el tiempo de reacción depende en gran medida de estas regiones cerebrales. En cuanto a la variabilidad de los sujetos con LAL en el tiempo de reacción se propone que se debe a un efecto de fatiga o a un cambio en la capacidad de vigilancia, que también se ha encontrado en otros pacientes con lesión cerebral. Es importante destacar que la edad al momento de la evaluación y al realizarse el diagnóstico de LAL de los pacientes con calcificación fue menor que el de los otros grupos. Específicamente el grupo con calcificaciones tuvo una media de 4.5 años al ser diagnosticado y de 13.5 al ser evaluados, mientras que los que tuvieron atrofia tenían una media de 9.6 años al ser diagnosticados y 18.3 en la evaluación. El grupo de pacientes normales tenía una media de 8.1 años al ser diagnosticados y de 16.7 al momento de la evaluación. Es así que, es necesario cuestionar si la variabilidad y el mayor tiempo de reacción en los niños con calcificación pudieran ser dependientes de la edad o del tipo de anomalía en sí. Ante esta duda, los autores mencionan que aunque los niños más pequeños al momento de la RT presentan mayores déficits, no se encontró una correlación entre la incidencia de calcificación intracerebral y la edad en que se proporcionó la radiación.

Otros autores (Hertzberg et al., 1997) han encontrado correlación entre las alteraciones morfológicas del SNC y el desempeño neuropsicológico en sobrevivientes de LAL. En este estudio se evaluó el SNC mediante la TAC o con imagen de resonancia magnética (IRM) en 118 pacientes que recibieron profilaxis del SNC. De acuerdo a la modalidad de profilaxis los sujetos se dividieron en tres grupos: el grupo A recibió metotrexato intratecal (MTXIT) y metotrexato sistémico a dosis media-alta (MTXSDMA); al grupo B se le administró RT después de la aplicación de MTXIT y MTXSDMA, y al grupo C, RT y MTXIT. El funcionamiento neuropsicológico se valoró con las siguientes pruebas: Escalas de Wechsler (WISC-R y WAIS-R), Prueba de Inteligencia Culture Fair de Cattell, Prueba de Figuras Recurrentes para evaluar memoria, Prueba de Concentración d2 y factores de Kaufman.

Los resultados mostraron que 61 pacientes de los 118 presentaron algún tipo de anomalía en el SNC entre las que se encuentra la atrofia cerebral, leucoencefalopatía, calcificaciones o cambios en la materia gris. Quince de los pacientes que no recibieron radiación (38.5%) (grupo A), 23 del grupo B (56.1%) y 23 del grupo C (60%) presentaron algún tipo de patología. Se vio que los pacientes irradiados tuvieron un mayor riesgo de presentar un registro de TAC/IRM anormal en comparación con los no irradiados. Asimismo, se encontró que los niños que recibieron la radiación antes de los dos años de edad mostraron una menor riesgo de desarrollar alteraciones en el SNC. Cabe mencionar que los pacientes que recibieron quimioterapia intratecal y sistémica sin RT presentaron ensanchamiento de los surcos y de los ventrículos cerebrales (atrofia cortical), pero no mostraron calcificaciones ni cambios en la materia gris (microangiopatía mineralizante). Por lo que al parecer la profilaxis del SNC con MTXIT en combinación con RT se señalan como las responsables de las calcificaciones. Estos hallazgos correlacionan en alguna medida con el desempeño neuropsicológico y permanecen después del tratamiento.

En cuanto al funcionamiento neuropsicológico, se vio una tendencia a mostrar puntuaciones menores en los sujetos que mostraron alguna alteración del SNC comparado con los que tuvieron una TAC/IRM normal, pero solamente se observaron diferencias significativas en la Prueba de Concentración d2. Entre los pacientes con

cambios morfológicos en el SNC se vio que los que presentaron áreas de baja densidad de la materia blanca tuvieron puntuaciones menores en la Prueba de Inteligencia de Cattell, en la Prueba de Concentración d2 y en el factor de Kaufman libertad de distractibilidad. Los pacientes que tuvieron áreas de menor densidad en combinación con el ensanchamiento del espacio cefalorraquídeo mostraron diferencias en la tarea de Figuras Incompletas y en Aritmética de las Escalas de Wechsler. Los que presentaron calcificaciones correlacionaron con bajas puntuaciones en la Prueba de Concentración d2 y en la Prueba de figuras recurrentes.

Los estudios mencionados han encontrado una relación entre las anomalías observadas con mayor frecuencia en la TAC/IRM y los procesos cognoscitivos. Los pacientes que desarrollaron calcificación intracerebral en los ganglios basales, principalmente en el área del caudado, han mostrado dificultad en la concentración, en el tiempo de reacción, memoria verbal a largo plazo, en la memoria inmediata, en la memoria no verbal, en aprendizaje no verbal y en cambio de concepto. Estos hallazgos pueden apoyarse en la evidencia de que el área del caudado tiene numerosas conexiones indirectas al lóbulo frontal y en que procesos cognoscitivos alterados se han relacionado frecuentemente con anomalías en el lóbulo frontal. Por otra parte, los pacientes con baja densidad de la materia blanca tuvieron puntuaciones menores en la inteligencia general, en concentración y la capacidad de distracción.

La información anterior es importante porque ha permitido dar un paso en la comprensión de los mecanismos a través de los cuales la profilaxis en el SNC afecta el funcionamiento cerebral. Otro de los posibles mecanismos fisiológicos que pueden dar substrato a las alteraciones neuropsicológicas es la degeneración de la materia blanca identificada mediante estudios de autopsia y de TAC. Se ha visto que ésta es la estructura más sensible a los efectos de la radiación, y que en los tratamientos que incluyen, además de radiación, quimioterapia intratecal, se puede aumentar el riesgo de provocar necrosis en la materia blanca del cerebro. La alteración de la materia blanca, de acuerdo a la revisión presentada por Fletcher y Copeland (1988), se manifiesta comúnmente en el deterioro de tareas no verbales, que incluyen atención, memoria no verbal y cómputo aritmético, lo cual se ha observado en niños que

recibieron profilaxis en el SNC en etapas tempranas del desarrollo. Según los hallazgos del neurodesarrollo, la mayoría de las estructuras anatómicas con sus respectivas funciones asociadas están conformadas aproximadamente a los cuatro años de edad. Sin embargo, la mielinización y la corteza continúan desarrollándose aún en etapas posteriores, situación que explica que las funciones asociadas a estas estructuras se vean alteradas si ocurre un deterioro en el proceso de mielinización.

En conclusión, se ha visto que algunas pruebas neuropsicológicas están mayormente afectadas de acuerdo al tipo de anomalía detectada por diversas técnicas de neuroimagen. Sin embargo, hay que recordar que otra serie de estudios no han logrado establecer un correlato entre la actividad eléctrica cerebral, los cambios morfológicos del SNC, el desempeño académico y el funcionamiento neurocognitivo de los sobrevivientes de LAL. Posiblemente esto se deba a la dificultad que existe para controlar los múltiples factores que intervienen en el diseño de una investigación donde participan sujetos con enfermedad como la LAL. Dentro de estos factores podemos mencionar la dificultad para integrar grupos experimentales con características similares en cuanto a edad del diagnóstico, curso de la enfermedad, tiempo sin tratamiento, lugar de residencia y nivel sociocultural entre otros.

A pesar de las limitaciones observadas en los estudios citados, creemos que es importante el monitorear constantemente el desempeño neuropsicológico de los sobrevivientes a largo plazo de LAL con la finalidad de proporcionarles el apoyo cognitivo necesario para lograr el adecuado funcionamiento académico y social, y de motivar la investigación para el ajuste de los protocolos y que así permitan el mayor número de curaciones pero con el menor grado de neurotoxicidad.

## Capítulo 4

### Trabajo experimental

#### A) Planteamiento del Problema

Como mencionamos anteriormente, se ha observado la presencia de diversas alteraciones en el funcionamiento neuropsicológico e intelectual de los niños sobrevivientes de LAL como consecuencia del tratamiento profiláctico en el SNC que incluye radioterapia craneal (RT) en combinación con quimioterapia intratecal (QT IT).

Sin embargo, debido a los déficits cognitivos asociados a la RT, los protocolos recientes utilizan como alternativa la administración de QT IT sin radiación como medida profiláctica del SNC en pacientes con LAL de riesgo habitual. De esta forma, son relativamente pocas las investigaciones que han estudiado el funcionamiento de los procesos neuropsicológicos, intelectuales y académicos de los niños que recibieron ésta modalidad de tratamiento (Eiser et al, 1978; Tamaroff et al., 1982; Pavlovsky et al, 1983; Rowland et al., 1984; Pfefferbaum-Levine et al., 1984; Copeland et al., 1988, 1996; Dowell et al., 1989; Giralt et al., 1992, Brown et al., 1992a, 1992b; Brown et al., 1996).

De los estudios mencionados, algunos autores (Eiser et al, 1978; Pavlovsky et al, 1983; Tamaroff et al., 1983; Rowland et al., 1984; Pfefferbaum-Levine et al., 1984) reportan que la administración de QT IT sin RT no produce deterioro, a corto o a largo plazo, en el funcionamiento intelectual general, en los procesos de atención y concentración, en la memoria a corto plazo ni en el desempeño académico.

Otras investigaciones contradicen en cierta forma los hallazgos anteriores, ya que si bien, encuentran que el funcionamiento cognoscitivo se mantiene sin alteraciones durante las primeras etapas del tratamiento con QT IT (Copeland et al. 1988; Dowell et

al., 1989), observan que el deterioro se hace evidente 4 o 5 años después de haberlo iniciado (Brown et al., 1992b; 1996). Otros estudios han señalado, incluso, que la QT IT produce efectos cognoscitivos similares a los que genera la RT (Whitt et al., 1984; Giralt et al., 1992).

Asimismo, si bien se ha reportado que los niños que recibieron la QT IT antes de los 5 años de edad presentan mayores alteraciones neuropsicológicas que los pacientes que la recibieron en una edad posterior (Giralt et al., 1992), también se ha encontrado que los déficits neuropsicológicos se presentan independientemente de la edad en que se administra el tratamiento (Rowland et al., 1981).

Aunque se ha visto que la QT IT provoca alteraciones en los procesos neuropsicológicos, cada una de las investigaciones mencionadas reporta la afectación de diferentes procesos cognitivos. Entre los procesos que se han encontrado deteriorados sobresalen los relacionados con las funciones *visuoespaciales* y *visomotoras*, con la *percepción y organización de estímulos*, la *memoria a largo plazo*, la *atención*, las *habilidades motoras complejas* (coordinación ojo-mano), el *razonamiento simbólico no verbal*, el *aprendizaje de la aritmética*, la *lectura* y la *ortografía*. Es posible que éstos estudios reporten que se encuentran afectados distintos procesos cognitivos porque administraron pruebas diferentes. Por ejemplo, en los trabajos citados, la capacidad intelectual fue medida con la Escala de Inteligencia Stanford-Binet, la Escala McCarthy, las Escalas de Wechsler y la Bateria de Kaufman. Asimismo, también se ha observado que en estudios que emplearon el mismo instrumento algunos pacientes presentan alteradas unas funciones cognitivas y otros tienen afectadas otras.

Por otra parte, la evaluación de las funciones neuropsicológicas en la población infantil, requiere que se tome en cuenta la edad del paciente al momento en que ocurre una lesión cerebral y los cambios progresivos que ocurren en el funcionamiento cognitivo como consecuencia del desarrollo. De tal forma, el tipo de secuela que se observe va a depender del momento del desarrollo en que ocurra la lesión. De acuerdo con esto, se pueden presentar tres posibilidades diferentes: 1) la pérdida o alteración de una función que ya se ha adquirido, 2) el bloqueo en el surgimiento de una función

en vías de adquisición y 3) el déficit en el desarrollo de la función, ya sea por retardo en su aparición o por la alteración en su equilibrio (Lopera, 1992; Banich, 1990).

Con respecto a la conformación de las funciones neuropsicológicas, se tiene evidencia de que los procesos cognitivos complejos como la atención, la memoria y el aprendizaje entre otros, están integrados por múltiples subprocesos. Por ejemplo, en el proceso de atención, podemos diferenciar entre un estado general de alertamiento y la atención selectiva, la cual implica el procesamiento de información. A su vez, de acuerdo a las características sensoriales de la información podemos encontrar atención auditiva o visual. Asimismo, la memoria y el aprendizaje son procesos que pueden estudiarse en sus distintas fases, como la del registro de la información, el almacenamiento, la retención y la recuperación. La memoria también puede clasificarse de acuerdo a la modalidad de la información (visual y auditiva) o a las características del material (verbal y no verbal). La funcionalidad de estos subprocesos son el resultado de la actividad altamente organizada de distintos sistemas neuronales interconectados que se encuentran distribuidos en diversas áreas del cerebro que pueden estar muy distantes entre sí (Luria, 1983). Al parecer, estas redes neuronales que subyacen a los procesos cognitivos contienen una estructura interna muy compleja que permite un procesamiento distribuido y en paralelo. De tal forma, la atención selectiva, la memoria, el aprendizaje y todas las formas de cognición avanzada son el resultado de redes intermediarias de procesamiento localizadas principalmente en las áreas límbicas y de asociación (Mesulam, 1990).

Es importante señalar que aunque el sistema nervioso se desarrolla dentro de un sistema integrado, sus diversas estructuras y funciones maduran en etapas diferentes. Durante este proceso ontogénico cada estructura pasa por uno o más períodos críticos en los que aumenta la susceptibilidad a las agresiones externas. Estos períodos son generalmente momentos de rápida diferenciación molecular, estructural y funcional. Cuando se presentan influencias adversas, el desarrollo normal del sistema nervioso y de los procesos cognitivos se ven alterados dependiendo del período ontogénico en el que ocurren. Existen factores ambientales que pueden generar anomalías estructurales y funcionales durante la infancia. Entre estos podemos mencionar la

malnutrición, la influencia de las hormonas, la rubéola, traumatismos, la exposición a la irradiación y a diversas sustancias químicas (Noback et al., 1993).

Con base en lo antes mencionado nos interesa responder a las siguientes interrogantes:

¿Se ven afectados los procesos de atención, memoria y aprendizaje, así como el desarrollo cognoscitivo global de los niños sobrevivientes de LAL que recibieron QT IT como medida profiláctica del SNC?

De ser así, la afectación de estos procesos *¿es dependiente de la edad en la que se administró la QT IT?*

#### **a) Objetivos**

Dado que los procesos de atención, memoria y aprendizaje están constituidos por elementos que dependen de la actividad de diversos sistemas neuronales, en el presente estudio se evaluaron algunos de los elementos de la capacidad intelectual, de la atención, de la memoria y del aprendizaje de un grupo de sobrevivientes a largo plazo de LAL que recibió QT IT sin radiación como tratamiento profiláctico del SNC y el de un grupo control de niños sanos con el propósito de alcanzar los siguientes objetivos:

- Comparar la ejecución de un grupo de niños sobrevivientes de LAL con la de un grupo de niños sanos, para conocer cuáles procesos cognoscitivos se afectan con el tratamiento con QT IT.
- Comparar la ejecución de un grupo de niños que recibió la QT IT en una edad temprana con sus respectivos controles sanos y a un grupo de recibió la QT IT a una edad tardía con sus controles con el propósito de analizar si la edad del paciente al momento de iniciar el tratamiento profiláctico determina cuales procesos cognitivos se afectan y la magnitud del deterioro.

#### **b) Hipótesis**

De acuerdo con la literatura revisada se espera que los niños que fueron tratados con QT IT presenten puntuaciones menores así como mayores tiempos de reacción en

las pruebas administradas. Además creemos que, en comparación a sus controles, la ejecución en las pruebas será menor en los niños que iniciaron la QT IT en una edad temprana, mientras que el desempeño de los niños que la iniciaron en una edad posterior será semejante a la de sus controles.

## **B) Método**

### **a) Lugar de la investigación**

La investigación se realizó en el Hospital de Pediatría del Centro Médico de Occidente de la ciudad de Guadalajara, ya que esta institución cuenta con el servicio de hematología que brinda tratamiento médico a los niños diagnosticados con LAL, además de dar seguimiento a los pacientes que presentan remisión completa.

### **b) Sujetos**

En el estudio participaron 20 pacientes, 9 niñas y 11 niños, con remisión completa de LAL que recibieron el mismo protocolo de tratamiento proporcionado por el Centro Médico de Occidente. Este estuvo constituido por quimioterapia sistémica y quimioterapia intratecal utilizada como medida profiláctica en el SNC. Específicamente, en la fase de inducción de la remisión se administraron, durante cuatro semanas, vincristina, prednisona y adriamicina (OPA) más L-asparginasa a 10,000 U.I/m<sup>2</sup> S.C. cada tercer día en nueve dosis.

Una vez confirmada la remisión a través del análisis de la médula ósea, se inició la fase de consolidación mediante la administración diaria de arabinósido de citosina (ARA C) a 200 mg/m<sup>2</sup> S.C. durante tres días o con metotrexato (MTX) intravenoso (IV) a dosis intermedias con ácido fólinico como rescate.

La tercera fase consistió en la profilaxis del sistema nervioso central mediante la aplicación de cinco dosis (dos dosis cada semana) de MTX a 14 mg/m<sup>2</sup> S.C., hidrocortisona a 35 mg/m<sup>2</sup> S.C. y ARA C a 35 mg/m<sup>2</sup> S.C.

La cuarta fase fue la terapia de mantenimiento, en la que se proporcionó MTX a 20 mg/m<sup>2</sup> S.C. cada semana y mercaptopurina a 60 mg/m<sup>2</sup> S.C. cada 24 horas, ambas

durante un mes. También se aplicó tratamiento de intensificación sistémica e intratecal. El tratamiento sistémico se realizó cada cuatro semanas con OPA para los pacientes con riesgo habitual y con CHOP (ciclofosfamida, hidroepirrubicina, leucovin y prednisona) para los de alto riesgo, mientras que el intratecal se aplicó cada dos meses hasta completar 30 meses para los pacientes de riesgo habitual y 36 meses para los de alto riesgo.

Los sobrevivientes de LAL fueron contactados en sus domicilios y su participación fue con el previo consentimiento de los padres o tutores. Al momento de la evaluación neuropsicológica se encontraban en remisión completa y con un promedio de 2.9 años de haber concluido el tratamiento (rango: 13 meses y 6 años un mes). El rango de edad de los participantes al momento de la evaluación fue de 7 años 4 meses a 14 años 11 meses (ver Tabla 4).

**Tabla 4.** Características de los grupos.

	GE		GC	
	M	DS	M	DS
<b>Grupo Completo</b>	<b>(n = 20)</b>		<b>(n = 20)</b>	
Edad de diagnóstico	4.35	1.91	-	-
Edad de evaluación	10.85	2.49	10.99	2.64
Tiempo desde diagnóstico	6.49	1.66	-	-
<b>Subgrupo de Inicio Temprano</b>	<b>(n = 9)</b>		<b>(n = 9)</b>	
Edad de diagnóstico	2.78	1.04	-	-
Edad de evaluación	9.54	1.85	9.71	1.86
Tiempo desde diagnóstico	6.75	1.43	-	-
<b>Subgrupo de Inicio Tardío</b>	<b>(n = 7)</b>		<b>(n = 7)</b>	
Edad de diagnóstico	6.44	1.14	-	-
Edad de evaluación	13.16	1.82	13.16	2.26
Tiempo desde diagnóstico	6.72	1.67	-	-

Se excluyeron del estudio los sujetos que presentaron infiltración al SNC de células cancerosas desde el inicio de la enfermedad, presentaron recaída en el SNC durante alguna etapa del tratamiento, recibieron RT, manifestaron alguna alteración neurológica como consecuencia del tratamiento y los que tenían antecedentes psiquiátricos ó problemas de neurodesarrollo (motricidad, lenguaje, cognición, etc.). Estos datos se obtuvieron mediante una entrevista realizada a los padres y con la revisión de los expedientes clínicos de cada participante.

Asimismo, participó un grupo control (GC) conformado por 20 niños neurológicamente intactos, pareados por edad cronológica actual y género. Los niños del GC tenían características semejantes a los del GE en cuanto al lugar de residencia y al nivel socioeconómico ya que se eligieron entre los miembros de la misma familia o en su defecto, entre los compañeros de la misma escuela.

Para estudiar el efecto de la edad de inicio de la QT IT dividimos al GE en dos subgrupos de acuerdo a la edad en que empezaron el tratamiento (ver Tabla 4). El primer subgrupo quedó conformado por pacientes que recibieron la quimioterapia entre los 11 meses y los 3 años 11 meses de edad (Inicio Temprano), mientras que el segundo estuvo integrado por niños que lo iniciaron entre los 5 y los 9 años (Inicio Tardío).

El grupo control de cada uno de éstos subgrupos de estudio estuvo integrado por los sujetos normales correspondientes pareados por edad, sexo y nivel sociocultural. Cuatro sujetos del GE y sus respectivos controles fueron excluidos debido a que la edad en que recibieron la QT IT no correspondía del rango de edad de los subgrupos de inicio temprano y de inicio tardío.

### **c) Material**

Todos los sujetos fueron evaluados empleando los siguientes instrumentos: La Escala de Inteligencia de Weschler para Niños Revisada en México (WISC-RM), la Prueba de Ejecución Continua (X), la Prueba de Atención Visuoespacial de Posner y la Batería de Memoria y Aprendizaje.

### ***Escala de Inteligencia de Weschler para Niños Revisada en México (WISC-RM)***

La Escala de Inteligencia Weschler para Niños (WISC-R) proporciona el nivel de inteligencia general en niños de 6 a 16 años 11 meses. Esta ha sido la escala más frecuentemente utilizada para evaluar la inteligencia en todo tipo de población. En 1984 (Gómez et al., 1984), se elaboró una revisión en México (WISC-RM) y ésta se utiliza ampliamente en nuestro país tanto en el área de investigación como en la clínica.

Del WISC-RM, se obtuvieron tres Cocientes Intelectuales: el Verbal (CIV), el de Ejecución (CIE) y el Total (CIT). El CIV se calculó a partir de cinco subpruebas de la escala verbal: información, semejanzas, aritmética, vocabulario y comprensión; mientras que el CIE se obtuvo mediante cinco subpruebas de la escala de ejecución: figuras incompletas, ordenación de dibujos, diseño con cubos, rompecabezas y claves. El CIT se calculó promediando el CIV y el CIE. También se aplicaron las tareas complementarias de retención de dígitos y laberintos que pertenecen a la escala verbal y a la de ejecución respectivamente.

De tal forma, analizamos los tres Cocientes Intelectuales y las puntuaciones normalizadas de las doce subpruebas que constituyen el WISC-RM.

### ***Prueba de Ejecución Continua versión "X" (CPT)***

La CPT brinda información sobre la capacidad de los sujetos para sostener la atención durante un periodo prolongado. En esta tarea se presentó una secuencia de 450 estímulos consistentes en los números del 0 al 9. Los números fueron apareciendo de manera individual y aleatoria en el centro de la pantalla de una computadora tipo lap top. El estímulo blanco fue el número 0 y se presentó con una probabilidad del 20%, mientras que los estímulos no prueba fueron los números del 1 al 9. La duración de los estímulos fue de 100 mseg. y el intervalo inter-estímulo de 1 a 3 seg. La duración de la tarea fue de 15 minutos.

Las respuestas de los sujetos consistieron en presionar el botón derecho del ratón al momento de la presentación del número 0 y el botón izquierdo ante la aparición de cualquier número del 1 al 9.

Las variables analizadas en esta tarea fueron el número de aciertos, errores y omisiones, los índices A' y B', y el tiempo de reacción. Estas variables fueron estudiadas en 6 bloques de 2.5 minutos conformados cada uno por 75 estímulos con el propósito de observar el desempeño de los sujetos a lo largo de la prueba.

### ***Prueba de Atención Visuoespacial de Posner***

Esta prueba permite observar la capacidad de los sujetos atender y detectar un estímulo precedido por la presentación de una pista visual periférica.

La tarea consiste en la presentación de 200 ensayos, en cada uno se presentan dos rectángulos, uno en cada lado de un punto de fijación (+) ubicado en el centro de la pantalla de la computadora.

En cada ensayo de esta prueba podía presentarse, de forma aleatoria, uno de los siguientes tres tipos de pistas: válida, inválida o sin pista. La pista válida consistió en que uno de los rectángulos tenía el borde de color verde, lo cuál indicaba el lugar en el que se presentaría el estímulo prueba. Los sujetos debían responder con el botón derecho del ratón de la computadora si el estímulo prueba se presentaba en el rectángulo del lado derecho del punto de fijación o con el botón izquierdo si se presentaba en el del lado izquierdo.

La pista inválida fue cuando el estímulo prueba se presentó en el rectángulo contrario al que presentaba la pista. En los ensayos sin pista, los dos rectángulos tenían el borde de color blanco por lo que los sujetos no podían predecir el lugar de presentación del estímulo prueba.

A lo largo de la tarea, la pista válida se presentó con una probabilidad del 80%, mientras que en la pista inválida y en los ensayos sin pista fue del 10%.

El estímulo prueba apareció 800 mseg. después de la presentación de la pista, su duración fue de 500 mseg. Y el intervalo interensayo fue de 1500 mseg.

La Prueba de Posner permitió analizar las variables porcentaje de aciertos y tiempo de reacción en los tipos de pista válida, inválida y sin pista. El porcentaje de aciertos se calculó dividiendo el número de aciertos entre el número de ensayos de cada condición en particular, por ejemplo si hubo 80 ensayos con pista válida y el

sujeto tuvo 70 aciertos en esa condición, se dividió 70/80; si hubo 10 ensayos con pista no válida y tuvo 9 aciertos, se dividió 9/10, etc.).

### ***Batería de Memoria y Aprendizaje (TOMAL)***

Para explorar los procesos de memoria y aprendizaje se utilizó la traducción adaptada del "Test of Memory and Learning" (TOMAL) (ver anexo 1). Esta prueba fue elaborada de acuerdo al conocimiento actual sobre el funcionamiento de la memoria y el aprendizaje en los niños y adolescentes. Fue diseñada y estandarizada por Cecil Reynolds y Erin Bigler (1994) para explorar varios aspectos clínicos y de investigación en niños con diferentes tipos de problemas de aprendizaje, con déficits en el desarrollo o con desórdenes neurológicos. De esta manera, la batería está conformada por 14 subpruebas agrupadas en los siguientes índices principales:

#### *a) Índice de memoria verbal*

1. Memoria para historias
2. Recuerdo selectivo de palabras
3. Recuerdo de objetos
4. Dígitos progresivos
5. Recuerdo de pares

#### *b) Índice de memoria no verbal*

1. Memoria de rostros
2. Recuerdo selectivo visual
3. Memoria visual abstracta
4. Memoria visual secuencial
5. Memoria espacial

#### *c) Índice compuesto de memoria*

1. Memoria verbal + Memoria no verbal

d) *Índice de recuerdo diferido*

1. Memoria para historias
2. Recuerdo selectivo de palabras
3. Memoria de rostros
4. Recuerdo selectivo visual

Para obtener el índice de recuerdo diferido se aplicaron nuevamente las primeras cuatro subpruebas después de que transcurrieron 30 minutos a partir de que se terminó de aplicar la primera subprueba (memoria para historias) de la batería.

Debido a que el "TOMAL" es un instrumento de evaluación poco conocido a continuación se describen las 10 subpruebas principales y las 4 complementarias\* que lo comprenden:

1. *Memoria para historias (MPH)*. Es una tarea verbal que requiere la recuperación de una historia corta escuchada por el sujeto. Proporciona una medida de recuerdo semántico, también puede relacionarse al recuerdo secuencial.
2. *Memoria para rostros (MPR)*. Es una subprueba no verbal que requiere el reconocimiento y la identificación de fotos a blanco y negro con rostros de individuos de varias edades, de ambos sexos y de varios grupos étnicos. Evalúa la memoria de significado no verbal en una forma muy práctica. El orden de las respuestas no se toma en cuenta para la calificación.
3. *Recuerdo selectivo de palabras (RSP)*. Es una tarea verbal de recuerdo libre en donde el sujeto aprende una lista de palabras y sólo se le repiten las palabras olvidadas en cada ensayo. Mide funciones de aprendizaje y de recuerdo inmediato de la memoria verbal. Los ensayos continúan hasta que se aprenden todas las palabras o hasta que se alcanzan los 8 ensayos. No es importante la secuencia de recuerdo.
4. *Recuerdo selectivo visual (RSV)*. Es una tarea no verbal análoga al RSP en donde el sujeto señala puntos específicos en una tarjeta después de la demostración del examinador. Solamente se repite la demostración de los ítems recordados

- incorrectamente. Los ensayos continúan hasta que se recuerdan todos los puntos o hasta que se realizan 8 ensayos.
5. *Recuerdo de objetos (RO)*. El examinador presenta una serie de dibujos nombrándolos, y repite este proceso a lo largo de cuatro ensayos. Así, se parea un estímulo verbal y no verbal, mientras que el recuerdo es solamente verbal.
  6. *Memoria visual abstracta (MVA)*. Es una tarea no verbal que mide el recuerdo inmediato de figuras sin significado en donde el orden no es importante. Al sujeto se le presenta un estímulo y debe reconocerlo entre 6 distractores.
  7. *Dígitos progresivos (DP)*. Es una tarea verbal de recuerdo de números. Mide el recuerdo de una secuencia de números.
  8. *Memoria secuencial visual (MSV)*. Es una tarea no verbal, requiere el recuerdo de la secuencia de una serie de diseños geométricos sin significado. Se presentan los diseños en una forma ordenada, después se presenta un orden diferente de los estímulos y el sujeto debe mostrar el orden original en el cual fueron presentados.
  9. *Recuerdo de pares (RP)*. Es una tarea de aprendizaje verbal de pares asociados en donde el sujeto tiene que recordar una lista de pares de palabras cuando el examinador le dice la primera palabra de cada par. Se presentan pares fáciles y difíciles y proporciona medidas de recuerdo y aprendizaje inmediato y asociativo.
  10. *Memoria espacial (ME)*. Es una tarea no verbal en donde al sujeto se le presenta un conjunto de puntos grandes distribuidos en una página y después se le pide que recuerde la localización de los puntos en cualquier orden.
  11. *Imitación manual (IM)\**. Es una tarea psicomotora que evalúa memoria secuencial. El sujeto tiene que reproducir un conjunto ordenado de movimientos manuales en la misma secuencia en que fueron presentados por el examinador.
  12. *Letras progresivas (LP)\**. Esta tarea está basada en el lenguaje y es análoga a las tareas comunes de retención de dígitos. Utiliza letras como estímulos en lugar de números.
  13. *Dígitos inversos (DI)\**. Básicamente es la misma tarea que dígitos progresivos, sólo que el sujeto recuerda los números en orden inverso.

14. *Letras inversas (LI)\**. Esta tarea es análoga a dígitos inversos, sólo que se utilizan letras como estímulo en lugar de números.

#### **d) Procedimiento**

Una vez seleccionados los sujetos a través de la revisión de los expedientes médicos, se citaron en el Hospital de Pediatría. La evaluación neuropsicológica se realizó en dos sesiones de aproximadamente dos horas y media cada una, en un cubículo con espacio, iluminación y ventilación adecuadas.

Las pruebas fueron contrabalanceadas conservándose la misma secuencia para el sujeto control de cada uno de los integrantes del grupo de estudio.

Durante la aplicación del WISC-RM y de la Prueba de Memoria y Aprendizaje, los sujetos permanecieron sentados en una silla frente al examinador y éste fue presentando cada una de las tareas sobre la superficie de una mesa.

En las pruebas de atención, los sujetos estuvieron sentados en una silla, aproximadamente a 50 centímetros de distancia de la pantalla de una computadora portátil tipo "lap top". Se le indicó a los participantes que mantuvieran la vista fija en la pantalla y que colocaran el dedo índice y medio de su mano derecha sobre los botones de un ratón de computadora.

#### **e) Variables**

##### *Variables independientes:*

- *Profilaxis del SNC*: Los sujetos del GE habrán recibido únicamente QT IT como medida preventiva de la infiltración de células leucémicas en el sistema nervioso central.
- *Edad*: El GE se dividió en dos subgrupos de acuerdo a la edad en que los sujetos iniciaron el tratamiento profiláctico en el SNC (ver Tabla 4). El subgrupo de inicio temprano (n = 9) recibió la QT IT a los 2.78 años en promedio (rango de 11 meses a 3 años 11 meses). El subgrupo de inicio tardío (n = 7) empezó el

tratamiento a los 6.44 años en promedio (rango de 5 años un mes a 8 años 5 meses).

*Variables dependientes:*

*WISC-RM*

- *Cocientes intelectuales:* se analizaron los tres cocientes intelectuales del WISC-RM; el verbal, el de ejecución y el total.
- *Puntuaciones normalizadas:* se analizaron las puntuaciones normalizadas de las doce subpruebas del WISC-RM.

•

*Prueba de Ejecución Continua*

- *Tiempo de reacción:* son los milisegundos que transcurren a partir de la presentación del estímulo prueba hasta que el sujeto emite una respuesta.
- *Número de aciertos:* son las respuestas correctas obtenidas por los sujetos en cada uno de los 6 bloques de 75 ensayos y en el total de los 450 estímulos.
- *Número de errores:* es cuando el sujeto da una respuesta diferente a la que se le indicó.
- *Número de omisiones:* Se considera una omisión cuando el sujeto no responda ante la presentación del estímulo.
- *Índice A':* proporciona la habilidad de los sujetos para discriminar el estímulo blanco.
- *Índice B':* mide la tendencia o sesgo en la respuesta del sujeto ante los estímulos.

*Prueba Visuoespacial de Posner*

- *Porcentaje de aciertos:* se calcula dividiendo el número de aciertos entre el número de ensayos de cada tipo de pista en particular.
- *Tiempo de reacción:* son los milisegundos que transcurren a partir de la presentación del estímulo prueba hasta que el sujeto proporciona una respuesta.

### *Prueba de Memoria y Aprendizaje*

- *Índices principales:* se analizaron los cuatro índices del TOMAL; el de memoria verbal, memoria no verbal, el índice compuesto de memoria y el de recuerdo diferido.
- *Puntuaciones normalizadas:* se analizaron las puntuaciones normalizadas de las catorce subpruebas.

#### **f) Análisis de los datos**

Para cada una de las puntuaciones normalizadas del WISC-RM y de la Prueba de Memoria y Aprendizaje utilizamos una prueba U de Mann-Whitney para grupos independientes con la finalidad de observar las diferencias entre el grupo de sujetos que recibió quimioterapia en el sistema nervioso central y el grupo de sujetos controles.

Con las variables número de aciertos, errores y omisiones y tiempo de reacción de la Prueba de Ejecución Continua se realizó un Análisis de Varianza de parcelas divididas con un diseño de dos factores (A = grupos, B = bloques de 2.5 minutos). Para las variables que mostraron diferencias significativas con una  $p < 0.05$ , se utilizó la prueba a posteriori de Tukey con el objetivo de determinar los efectos simples.

Con los Índices A' y B' se usó la prueba no paramétrica de Friedman para cada uno de los grupos con el propósito de comparar la ejecución en cada uno de los seis bloques de 2.5 minutos. Después se utilizó la prueba de Wilcoxon para comparar bloque por bloque y detectar cuales fueron los que presentaron diferencias significativas entre si. Para comparar el desempeño entre el GE y el GC en cada uno de los bloques se empleó la prueba U de Mann-Whitney.

Para la variable tiempo de reacción de la Prueba Visuoespacial de Posner se realizó un Análisis de Varianza de parcelas divididas con un diseño de dos factores (A = grupos, B = tipo de pista). Finalmente se usó la prueba de Tukey para determinar los efectos simples.

Con la variable porcentaje de aciertos de la Prueba Visuoespacial de Posner se realizó una prueba no paramétrica para cada uno de los grupos con la finalidad de comparar la ejecución ante la presentación de los tres diferentes tipos de pista (válida,

inválida y sin pista). Después se utilizó la Prueba de Wilcoxon para comparar el desempeño pista por pista y detectar las diferencias. Para comparar la ejecución entre el GE y el GC en cada una de las pistas se empleó la prueba U de Mann-Whitney.

Para analizar la ejecución del subgrupo de inicio temprano y el del subgrupo de inicio tardío en cada una de las variables estudiadas, se realizó el mismo procedimiento mencionado con anterioridad.

## *Capítulo 5*

# **Resultados**

Los resultados de esta investigación se presentarán en dos secciones. En la primera se compara el desempeño del GE y del GC en las diversas pruebas neuropsicológicas administradas con el propósito de observar las consecuencias que produce la quimioterapia aplicada en el sistema nervioso central sobre el desarrollo de los procesos cognitivos de los niños sobrevivientes de leucemia. La segunda sección muestra el estado de los procesos cognitivos de los niños con leucemia dependiendo de la edad en que iniciaron el tratamiento en el sistema nervioso central.

En cada una de las secciones mencionadas, presentaremos los datos obtenidos en cada una de las pruebas de acuerdo a la función cognitiva que evalúa, de esta manera, encontraremos los siguientes tres apartados: 1) desarrollo intelectual, 2) atención y 3) memoria y aprendizaje.

### **A. Efecto de la quimioterapia profiláctica en el sistema nervioso central**

#### **1. Desarrollo intelectual (WISC-RM)**

El desarrollo de la capacidad intelectual de los sujetos se evaluó a través del WISC-RM. Con ésta escala de inteligencia se obtuvieron los CI verbal, de ejecución y total, así como las puntuaciones normalizadas de cada una de las subpruebas que integran la escala verbal y la de ejecución. En todas las variables de ésta escala, el GE presentó puntuaciones menores a las del GC (Tabla 1).

**Tabla 1.** Media (X), desviación estándar (DS), valor estadístico (U) y nivel de significancia (p) de los cocientes intelectuales y de las puntuaciones normalizadas de cada subprueba del WISC-RM obtenidas por el GE y el GC. En todas las variables se aprecia que la ejecución del GE fue menor que la del GC.

	GE n = 20		GC n = 20		U	p
	X	DS	X	DS		
<b>Cocientes</b>						
<i>CIV</i>	98.30	15.07	118.15	12.80	.0003	***
<i>CIE</i>	97.20	12.06	109.40	9.03	.0014	**
<i>CIT</i>	97.65	14.45	114.85	11.47	.0005	***
<b>Escala Verbal</b>						
<i>Información</i>	8.75	3.38	11.65	3.38	.0076	**
<i>Semejanzas</i>	10.70	2.55	12.05	2.13	.1010	ns
<i>Aritmética</i>	9.05	3.15	11.80	1.96	.0032	**
<i>Vocabulario</i>	10.70	3.04	13.15	2.47	.0128	*
<i>Comprensión</i>	10.00	2.95	13.40	2.66	.0012	**
<i>Retención de Dígitos</i>	10.40	3.29	12.40	2.94	.0535	ns
<b>Escala de Ejecución</b>						
<i>Figuras Incompletas</i>	9.00	3.38	11.40	1.56	.0196	*
<i>Ordenam. de Dibujos</i>	8.90	3.43	11.05	2.48	.0586	ns
<i>Diseño con Cubos</i>	10.35	2.70	12.00	2.42	.0478	*
<i>Rompecabezas</i>	9.70	2.25	10.85	2.18	.0979	ns
<i>Claves</i>	9.45	1.95	11.45	1.93	.0057	**
<i>Laberintos</i>	10.95	2.80	11.25	1.80	.5205	ns

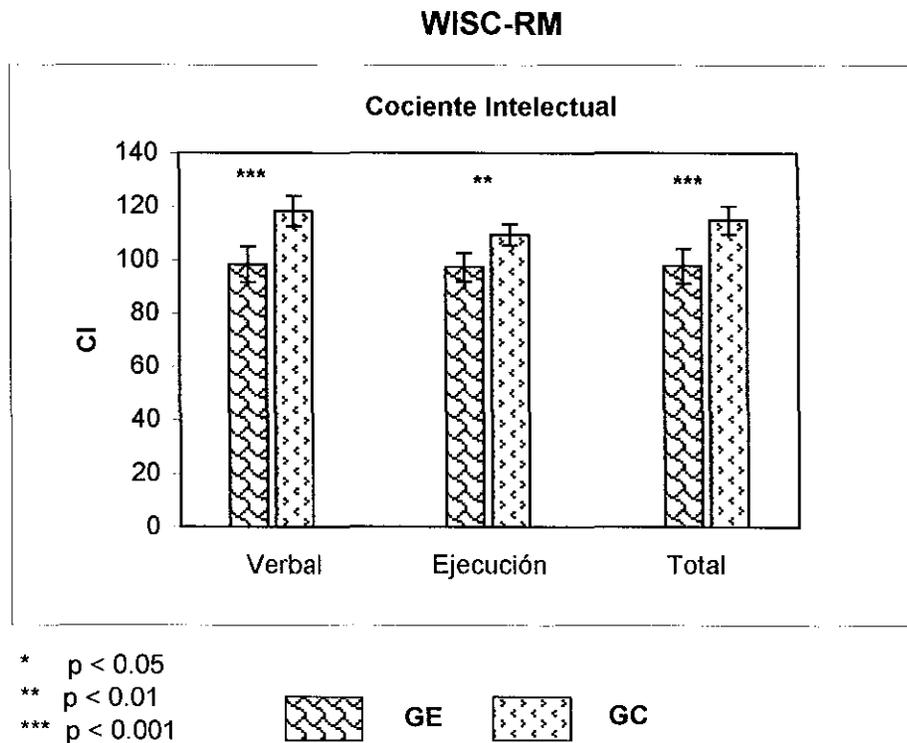
\* p < 0.05

\*\* p < 0.01

\*\*\* p < .001

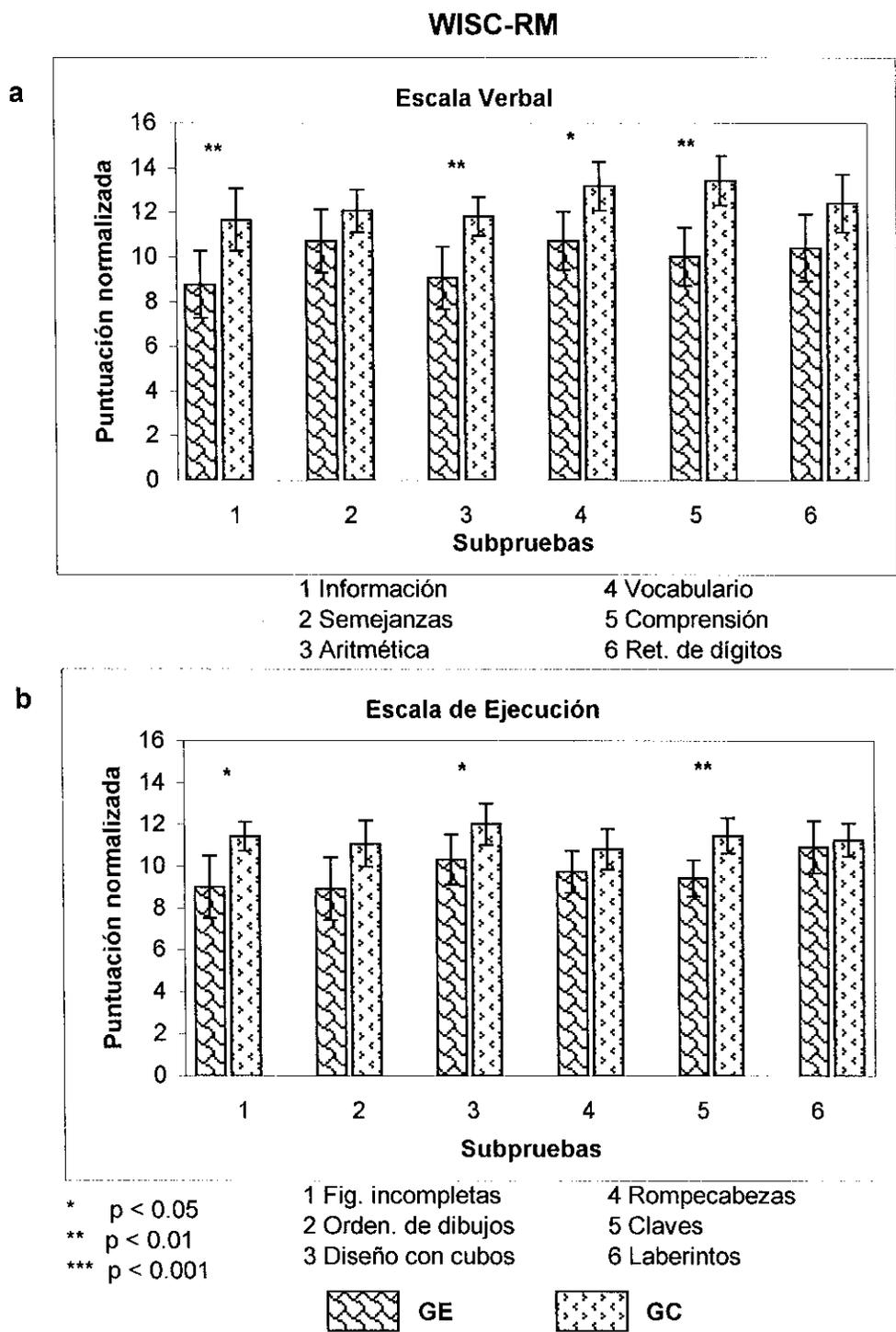
En los CI verbal, de ejecución y total encontramos que el GE presentó un desempeño significativamente menor al del GC (Figura 1).

En la escala verbal, el GE mostró puntuaciones significativamente menores a las del GC en las subpruebas de información, aritmética, vocabulario y comprensión, mientras que estas diferencias no se vieron en semejanzas y retención de dígitos (Figura 2a).



**Figura 1.** El GE obtuvo una puntuación significativamente menor que el GC en los tres cocientes intelectuales del WISC-RM. Se ilustra la media y dos errores estándar.

Con respecto a la escala de ejecución, las diferencias estadísticamente significativas se encontraron en las subpruebas de figuras incompletas, diseño con cubos y claves. Las diferencias en las subpruebas de ordenamiento de dibujos, rompecabezas y laberintos no fueron significativas (Figura 2b).



**Figura 2.** El GE presentó puntuaciones menores que el GC en todas las subpruebas de la escala verbal y de ejecución del WISC-RM. Se ilustra la media y dos errores estándar.

## 2. Atención

### a) Atención sostenida

En la Prueba de Ejecución Continua (CPT), no se presentaron diferencias estadísticamente significativas entre el GE y el GC en ninguna de las variables. Las variables evaluadas en esta tarea fueron el número de aciertos, de errores y de omisiones, tiempo de reacción y los índices A' y B'. La Tabla 2 muestra el desempeño de ambos grupos, mientras que la Tabla 3 presenta los resultados del ANOVA.

Aún cuando no se presentaron diferencias significativas en el nivel de ejecución de la CPT, se observó que el GE mostró un menor número de aciertos que el GC (Figura 3a). Los números de errores y de omisiones fueron similares entre ambos grupos.

En el tiempo de reacción tampoco se vieron diferencias significativas entre los grupos (Figura 3b). Sin embargo, se encontró una interacción significativa entre los grupos y los bloques, en donde un análisis a posteriori reveló que el GE y el GC presentaron un aumento en el tiempo de reacción en el bloque 4 en comparación al bloque 1 ( $p < 0.05$ ).

Los resultados en el índice A' demostraron que el nivel de detección de ambos grupos fue semejante (Figura 4a); de igual forma, el índice B' señaló que no existen diferencias entre los grupos en el sesgo o tendencia a responder (Figura 4b).

En cuanto a la ejecución a lo largo de la tarea ambos grupos mostraron cambios significativos en el número de aciertos, de errores y de omisiones. Los dos grupos presentaron una disminución significativa en el número de aciertos conforme transcurrió la tarea. Una prueba a posteriori indicó que el número de aciertos disminuyó en los bloques 4 y 6 en comparación con los bloques 1 y 2 ( $p < 0.01$ ).

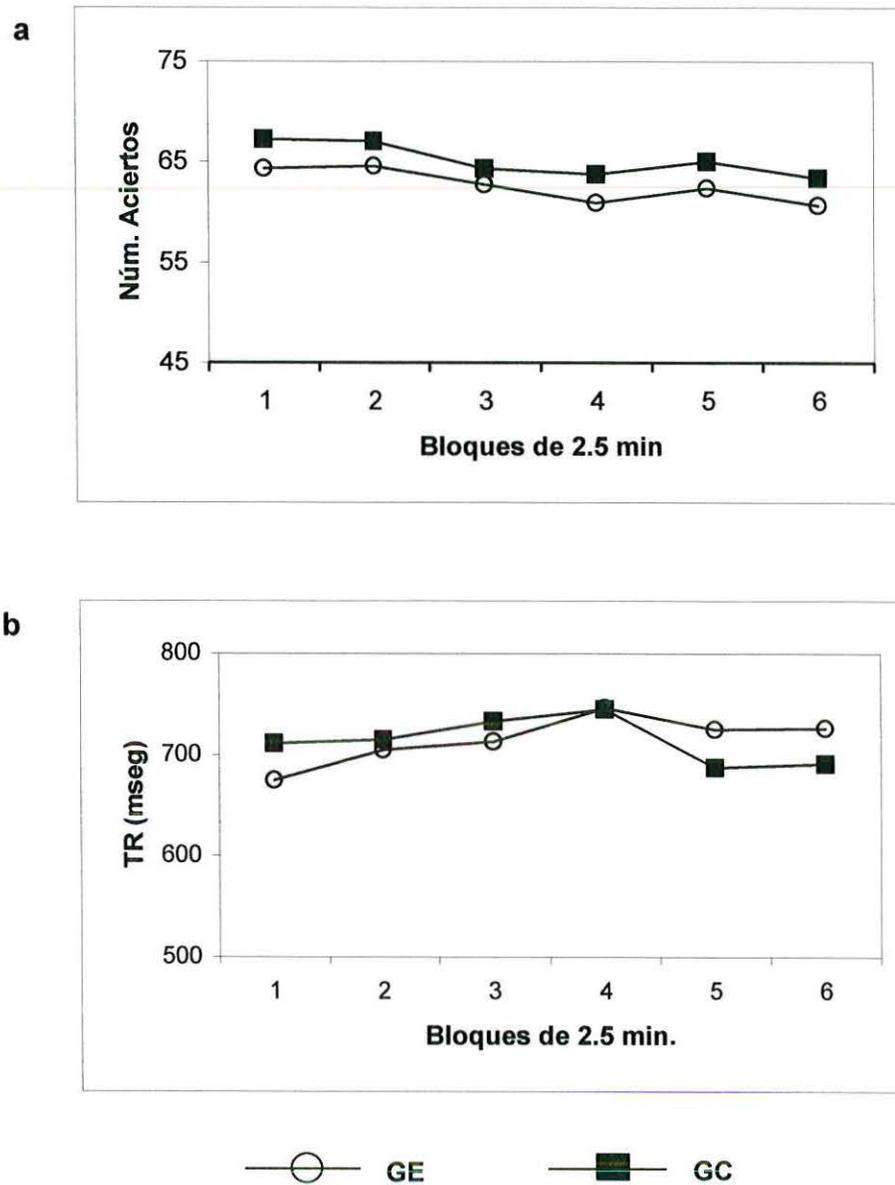
En cuanto al número de errores, se vio una disminución en ambos grupos a lo largo de los bloques. Una comparación a posteriori señaló una disminución significativa en el bloque 2 con respecto al bloque 1 ( $p < 0.01$ ) y después se mantuvo el número de errores para finalmente presentarse otra disminución significativa en el bloque 6 ( $p < 0.01$ ).

**Tabla 2.** Desempeño del GE y del GC en las variables de la Prueba de Ejecución Continua. Se indica la media (X) y una desviación estándar (DS) del número de aciertos, errores y omisiones, el tiempo de reacción (mseg) y los índices A' y B'.

	B 1	B 2	B 3	B 4	B 5	B 6	X
<b>Aciertos</b>							
GE X	64.35	64.6	62.75	60.9	62.4	60.65	65.00
DS	9.65	9.41	10.22	11.66	9.58	10.76	
GC X	67.25	67.05	64.35	63.75	65	63.35	65.12
DS	8.69	8.44	9.42	9.96	10.94	9.94	
<b>Errores</b>							
GE X	7.45	4.9	5.75	6.05	4.90	4.25	5.55
DS	7.69	5.55	5.49	5.40	4.57	4.67	
GC X	4.70	3.45	4.40	4.05	4.05	3.65	4.05
DS	4.47	5.16	5.33	4.47	6.21	3.40	
<b>Omisiones</b>							
GE X	3.20	4.90	6.50	8.05	7.70	10.10	6.74
DS	3.57	4.24	6.91	8.20	8.00	9.30	
GC X	3.05	4.50	4.75	6.20	4.95	8.00	5.25
DS	5.15	4.78	4.72	6.76	7.20	8.14	
<b>TR (mseg)</b>							
GE X	675	705	713	746	725	726	715
DS	160	162	154	181	168	171	
GC X	711	715	733	745	687	691	713.6
DS	158	156	135	146	177	185	
<b>Índice A'</b>							
GE X	0.896	0.900	0.893	0.886	0.889	0.884	0.891
DS	0.135	0.099	0.120	0.097	0.102	0.113	
GC X	0.939	0.934	0.914	0.916	0.906	0.883	0.915
DS	0.086	0.088	0.140	0.138	0.142	0.132	
<b>Índice B'</b>							
GE X	0.599	0.680	0.636	0.664	0.748	0.722	0.658
DS	0.224	0.229	0.230	0.183	0.210	0.226	
GC X	0.522	0.707	0.709	0.667	0.690	0.801	0.682
DS	0.292	0.167	0.159	0.211	0.204	0.141	

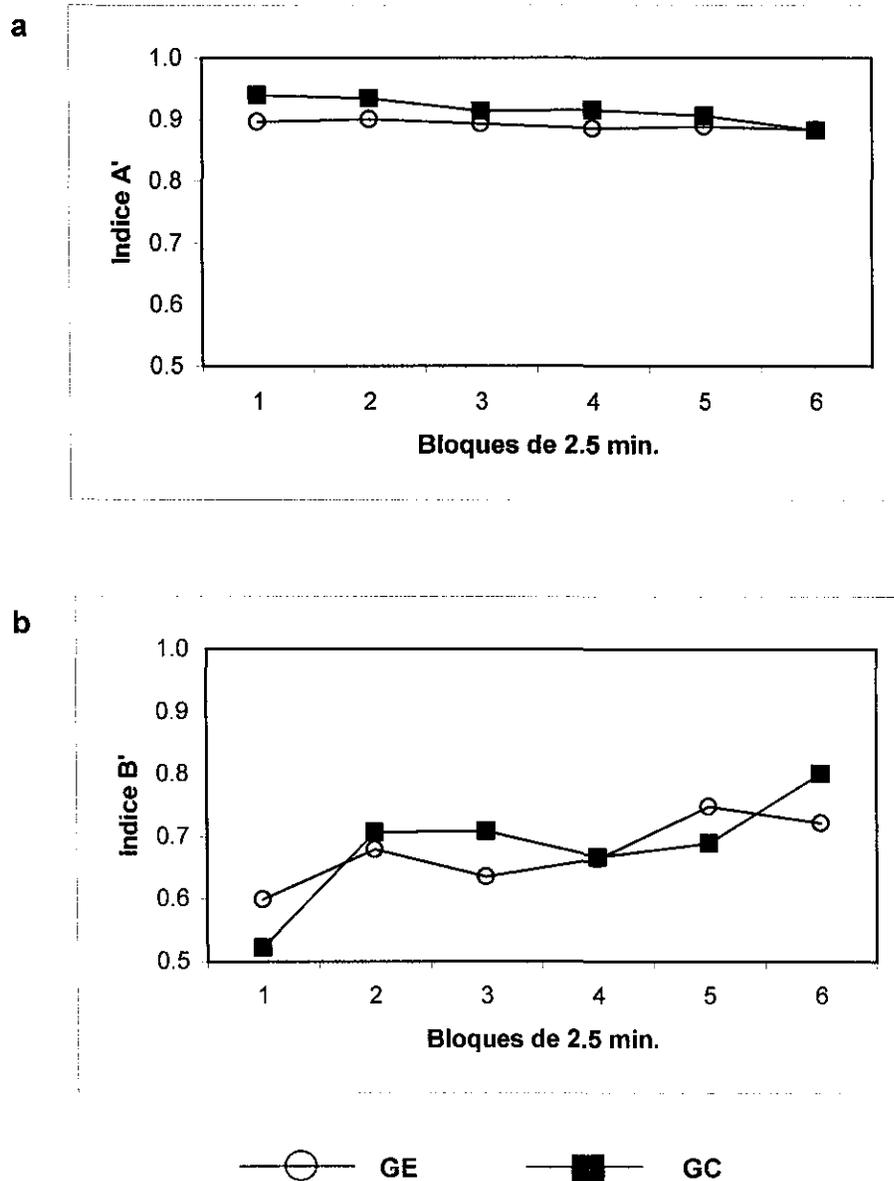
En el número de omisiones se presentó un aumento significativo a lo largo del desempeño de los grupos. El análisis a posteriori reveló que se presentaron más omisiones al final de la tarea, específicamente en los bloques 3, 4, 5, y 6 en comparación al bloque 1 ( $p < 0.05$ ).

Prueba de Ejecución Continua



**Figura 3.** Se ilustra el promedio del número de aciertos (a) y del tiempo de reacción (b) en la Prueba de Ejecución Continua. El GE presentó una menor cantidad de aciertos y un incremento en el tiempo de reacción en comparación con el GC. Estos hallazgos no fueron significativos.

Prueba de Ejecución Continua



**Figura 4.** Se ilustra el promedio de los índices A' (a) y B' (b) en la Prueba de Ejecución Continua. El GE mantuvo constante el índice de detección (A') a lo largo de la tarea, mientras que el GC mostró una disminución en el nivel de detección. Sin embargo, la ejecución fue menor en el GE que en el GC. La tendencia a responder (B') presentó un incremento en ambos grupos. Estos hallazgos no fueron significativos.

**Tabla 3.** Resultados del ANOVA de las variables de la Prueba de Ejecución Continua para los factores grupos y bloques. Nótese que en el factor grupos no se presentaron diferencias estadísticamente significativas.

	Grupos		Bloques		Interacción	
	F	p	F	p	F	p
<b>Aciertos</b>	1.78	= 0.187	6.04	< 0.001	0.53	= 0.757
<b>Errores</b>	0.96	= 0.667	4.12	= 0.002	1.06	= 0.384
<b>Omisiones</b>	0.66	= 0.574	13.23	< 0.001	0.82	= 0.539
<b>TR</b>	0.00	= 0.981	2.65	= 0.024	2.79	= 0.019

En el índice A' y solamente el GC ( $X_r = 19.70$ ,  $gl = 5$ ;  $p < 0.001$ ) mostró una disminución en el nivel de detección de los estímulos a lo largo de la tarea. El bloque 1 presentó un mayor índice y después se hizo evidente la disminución en los bloques 3, 4 y 5, siendo el bloque 6 el que mostró el nivel de ejecución más bajo.

El índice B' mostró que tanto el GE ( $X_r = 11.17$ ,  $p < 0.05$ ) como el GC ( $X_r = 30.07$ ,  $p < 0.000$ ), presentaron un incremento en la tendencia a responder a lo largo de la tarea.

### **b) Atención visuoespacial**

En la Prueba de Atención Visuoespacial de Posner comparamos el porcentaje de detección y el tiempo de reacción del GE y del GC ante la presentación de tres tipos de pista: sin pista, pista válida y pista inválida (Tabla 4).

Al comparar la ejecución de ambos grupos, encontramos que el GC obtuvo un mayor porcentaje de detección del estímulo en los tres tipos de pista en comparación al GE; sin embargo, únicamente se observaron diferencias significativas en los ensayos donde los estímulos se presentaban sin pista ( $U = 99$ ,  $gl = 1$ ;  $p < 0.01$ ). Las diferencias no fueron significativas en los ensayos que contenían una pista válida o inválida (Figura 5a).

En el tiempo de reacción no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en ninguno de los tipos de pista, no obstante, se observó que el tiempo de reacción fue más prolongado en el GE ante los tres tipos de pista. La interacción tampoco fue significativa (Figura 5b).

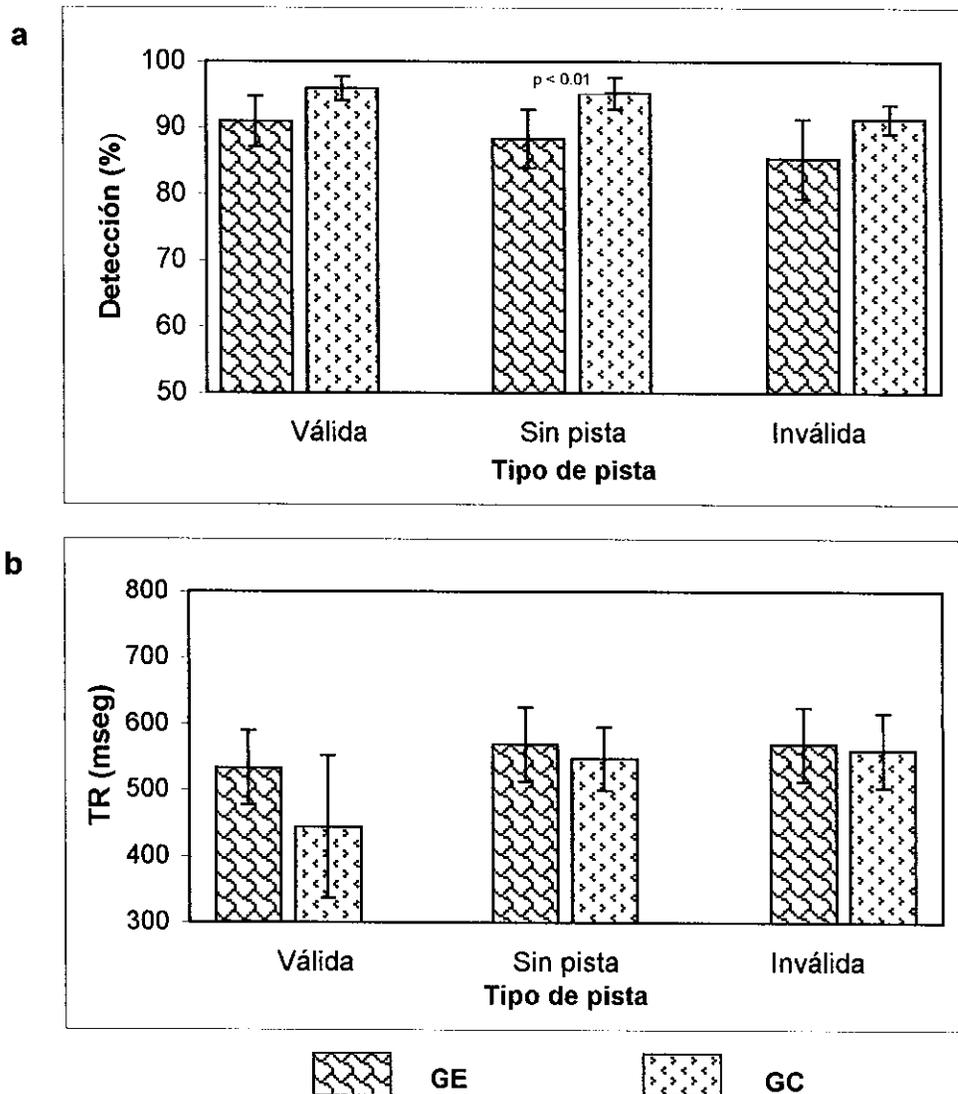
**Tabla 4.** Ejecución de los grupos en la Prueba de Atención Visuoespacial de Posner. Se muestra la media (X) y una desviación estándar (DS) del porcentaje de detección y el tiempo de reacción (mseg) presentado por el GE y el GC en cada tipo de pista.

	Pista Válida	Sin Pista	Pista Inválida
<b>Detección (%)</b>			
GE X	90.9	88.3	85.3
DS	8.6	9.8	13.5
GC X	95.2	95.9	91.3
DS	3.9	5.4	9.7
GE + GC X	93.05	92.1	88.3
<b>TR (mseg)</b>			
GE X	533	569	569
DS	126	125	126
GC X	444	547	560
DS	240	106	124
GE + GC X	514	557	565

En el porcentaje de detección de los estímulos no se presentaron diferencias entre los tipos de pista. El promedio del porcentaje de detección del GE y del GC de cada uno de los tipos de pista se ilustra en la Tabla 4.

En el tiempo de reacción se presentó una diferencia significativa entre los tipos de pistas ( $F = 17.40$ ,  $gl = 2$ ;  $p < 0.001$ ). El análisis a posteriori reveló que el tiempo de reacción es menor cuando los ensayos presentan una pista válida que cuando no se presenta la pista o cuando ésta es inválida ( $p < 0.01$ ). En la Tabla 4 se muestra el promedio del tiempo de reacción de ambos grupos (GE + GC) en cada uno de los tipos de pista.

### Prueba Visoespacial de Posner



**Figura 5.** Se ilustra la media y dos errores estándar en el porcentaje de detección y en el tiempo de reacción (TR) del GE y del GC en los tres tipos de pista. Podemos apreciar que el nivel de detección del GE fue significativamente menor que el del GC en los ensayos sin pista. Las diferencias entre los grupos en el tiempo de reacción no fueron significativas en ningún tipo de pista.

### 3. Memoria y aprendizaje

En todas las variables de la Batería de Memoria y Aprendizaje (TOMAL), el GE presentó una menor ejecución en comparación con el GC. Las puntuaciones de los índices y de las subescalas obtenidas por ambos grupos se muestran en la Tabla 5.

**Tabla 5.** Media (X), desviación estándar (DS), valor estadístico (U) y nivel de significancia (p) de los índices de memoria y de las puntuaciones normalizadas de cada subprueba del TOMAL obtenidas por el GE y el GC. En todas las variables se observa que la ejecución del GE fue menor que la del GC.

	GE n = 20		GC n = 20		U	p
	X	DS	X	DS		
<b>Índices</b>						
<i>Memoria verbal</i>	97.85	12.25	108.70	6.98	93.50	**
<i>Memoria no verbal</i>	98.50	10.11	108.25	10.31	90.50	**
<i>Compuesto</i>	98.20	9.94	109.05	6.71	68.50	***
<i>Recuerdo diferido</i>	99.80	7.83	105.20	6.22	125.00	*
<b>Memoria Verbal</b>						
<i>Memoria historias</i>	9.70	2.45	11.00	1.62	132.50	ns
<i>Rec. selec. de palabras</i>	11.15	2.60	12.25	1.94	137.50	ns
<i>Recuerdo de objetos</i>	11.10	2.44	12.70	1.75	131.50	ns
<i>Dígitos progresivos</i>	5.95	2.06	7.70	1.65	93.50	**
<i>Recuerdo de pares</i>	10.60	2.64	12.85	2.25	98.00	**
<i>Letras progresivas</i>	5.90	3.32	7.70	1.65	104.50	**
<i>Dígitos inversos</i>	9.05	1.98	9.85	2.81	169.00	ns
<i>Letras inversas</i>	8.75	1.48	9.60	1.53	142.00	ns
<b>Memoria No Verbal</b>						
<i>Memoria de rostros</i>	9.35	2.30	11.00	2.10	124.50	*
<i>Rec. selectivo visual</i>	10.00	1.97	10.70	2.17	158.50	ns
<i>Mem. visual abstracta</i>	9.55	2.32	10.25	1.48	182.00	ns
<i>Mem. secuencial visual</i>	12.35	3.93	14.50	3.45	140.50	ns
<i>Memoria espacial</i>	8.00	3.14	9.70	2.59	126.50	*
<i>Imitación manual</i>	10.65	2.08	11.20	2.04	176.00	ns
<b>Recuerdo Diferido</b>						
<i>Memoria historias</i>	9.60	2.37	11.40	2.23	116.50	*
<i>Memoria de rostros</i>	9.65	1.30	10.20	1.88	176.00	ns
<i>Rec. selec. de palabras</i>	10.40	2.03	11.05	1.35	166.00	ns
<i>Rec. selectivo visual</i>	10.25	1.37	10.55	0.99	178.50	ns

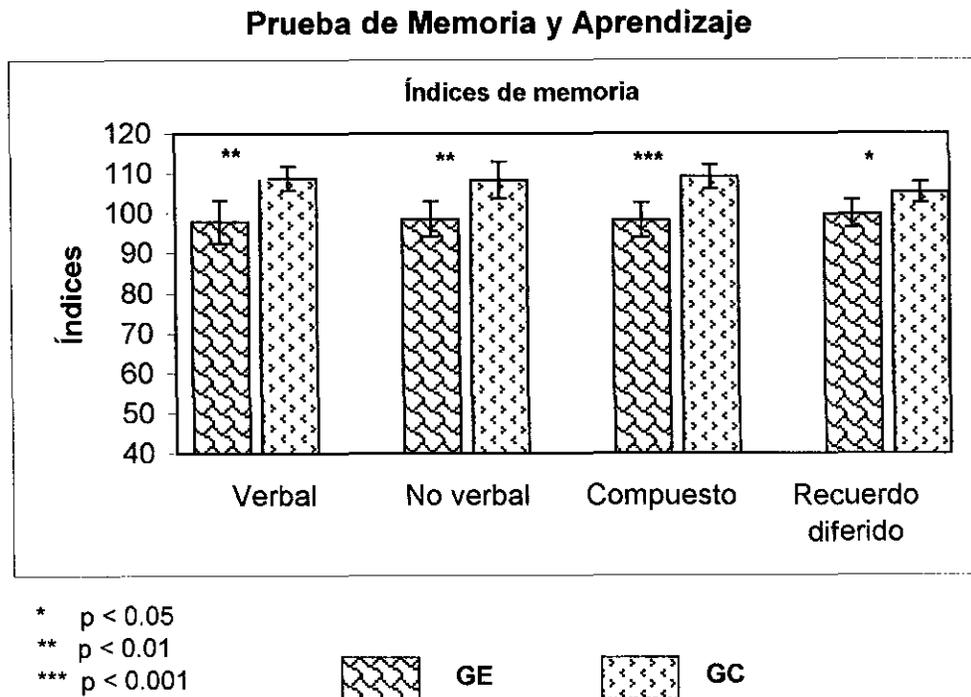
\* p < 0.05

\*\* p < 0.01

\*\*\* p < .001

**a) Índices**

En los cuatro índices principales que proporciona ésta batería se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos, siendo el GE quien presenta puntuaciones menores que el GC en estos cuatro índices: memoria verbal, memoria no verbal, compuesto y de recuerdo diferido (Figura 6).

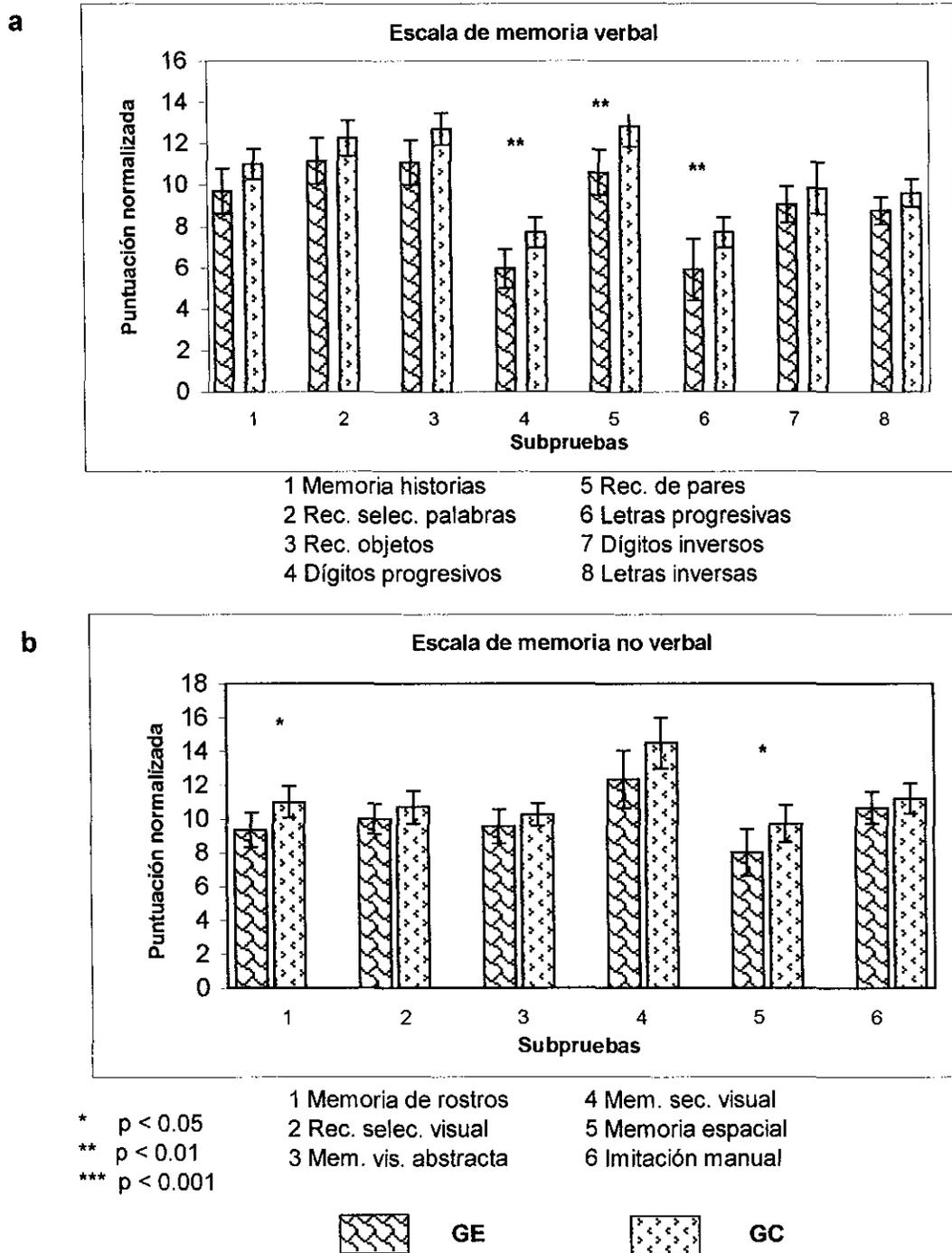


**Figura 6.** El GE obtuvo una puntuación significativamente menor que el GC en los cuatro índices principales del TOMAL. Se ilustra la media y dos errores estándar.

**b) Memoria verbal**

De las ocho tareas que conforman la escala de memoria verbal, el GE presentó puntuaciones significativamente menores que el GC en las subpruebas de dígitos progresivos, recuerdo de pares y letras progresivas (Figura 7a).

**Prueba de Memoria y Aprendizaje**



**Figura 7.** El GE obtuvo menores puntuaciones que el GC en todas las subpruebas de la escala de memoria verbal (a) y no verbal (b) del TOMAL. Se ilustra la media y dos errores estándar.

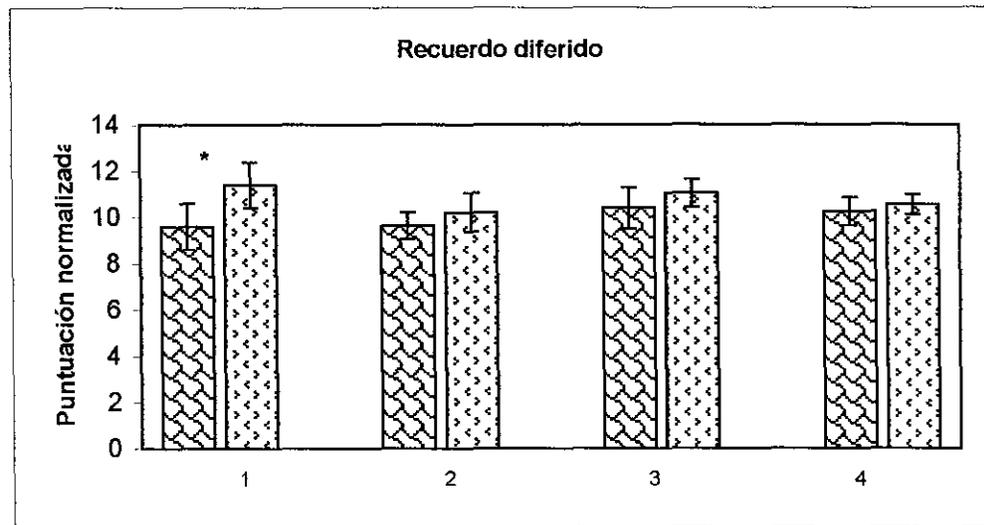
**c) Memoria no verbal**

La escala de memoria no verbal está integrada por seis tareas, de las cuales el GE obtuvo una puntuación significativamente menor que el GC en las subpruebas de memoria de rostros y memoria espacial (Figura 7b).

**d) Recuerdo Diferido**

De las cuatro tareas que evaluaron el recuerdo diferido, únicamente en la subprueba de memoria para historias, el GE obtuvo una puntuación significativamente menor que la del GC (Figura 8).

**Prueba de Memoria y Aprendizaje**



\*  $p < 0.05$       1 Memoria historias      3 Rec. selec. palabras  
 \*\*  $p < 0.01$       2 Memoria de rostros      4 Rec. selec. visual  
 \*\*\*  $p < 0.001$

 GE      
  GC

**Figura 8.** El GE obtuvo menores puntuaciones que el GC en todas las subpruebas de recuerdo diferido del TOMAL. Las diferencias resultaron significativas sólo en memoria de historias. Se ilustra la media y dos errores estándar.

## **B. Efecto de la edad de inicio de la quimioterapia profiláctica en el sistema nervioso central**

Con el propósito de investigar los efectos cognitivos de la edad en que se administra el tratamiento profiláctico del sistema nervioso central, dividimos a los sujetos del GE de acuerdo a la edad en que iniciaron la QTI. De esta manera, reunimos un grupo de *inicio temprano* (GE A), el cuál estuvo conformado por 9 niños que empezaron el tratamiento entre los 11 meses y los 3 años 11 meses de edad, y otro grupo de *inicio tardío* (GE B), que estuvo integrado por 7 niños que empezaron la quimioterapia entre los 5 años un mes y los 11 años de edad.

Las puntuaciones de éstos subgrupos fueron comparadas con las de sus respectivos controles.

### **1. Desarrollo intelectual (WISC-RM)**

En el WISC-RM, encontramos que tanto los niños con LAL que iniciaron la QT IT a una edad temprana (GE A) como los que la empezaron posteriormente (GE B) tuvieron puntuaciones menores a las de sus respectivos controles en casi todas las variables. Únicamente, el GE B presentó una ejecución mayor a la de sus controles en la subprueba de rompecabezas (Tabla 6).

Al analizar los cocientes intelectuales, observamos que el GE A mostró puntuaciones significativamente menores que sus controles en el CIV, CIE y CIT, mientras que los niños del GE B no presentaron diferencias significativas en ninguno de los cocientes intelectuales al ser comparados con sus controles (Figura 9).

En la escala verbal, el GE A presentó puntuaciones significativamente más bajas que su GC en las subpruebas de comprensión y dígitos, en tanto que el GE B mostró puntuaciones significativamente menores a las de sus controles en las tareas de información y aritmética (Figura 10).

En cuanto a la escala de ejecución, únicamente los niños del GE A presentaron menores puntuaciones que sus respectivos controles en las subpruebas de diseño con cubos, rompecabezas y claves, mientras que los pacientes del GE B mostraron un desempeño semejante al de sus controles (Figura 11).

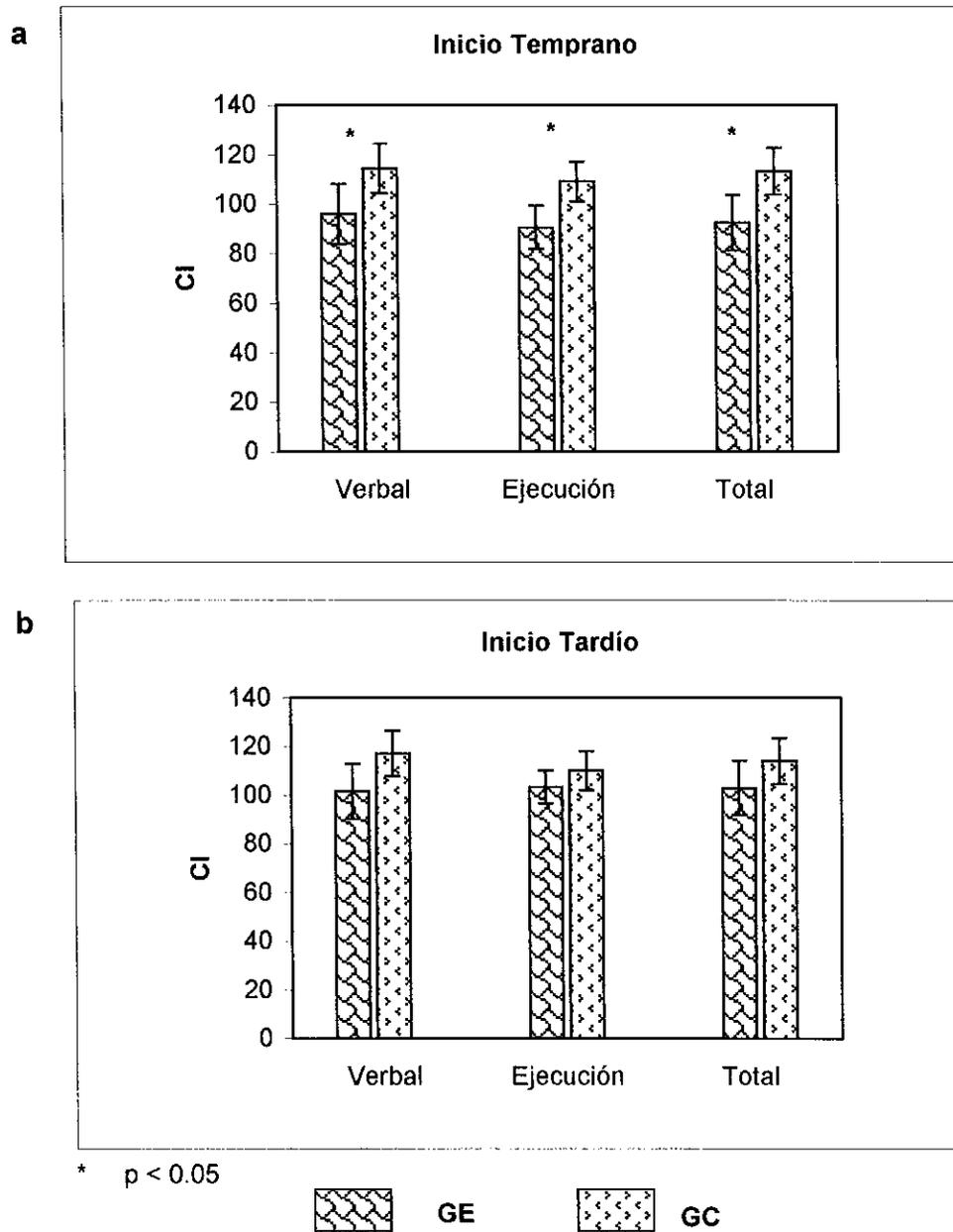
**Tabla 6.** Media (X), desviación estándar (DS), valor estadístico (U) y nivel de significancia (p) de los cocientes intelectuales y de las puntuaciones normalizadas de las subpruebas del WISC-RM. Se comparan los resultados de los niños con LAL que recibieron la QT IT en una edad temprana y en una edad tardía con sus respectivos controles.

	Inicio temprano						Inicio tardío					
	GE n = 9		GC n = 9		U	p	GE n = 7		GC n = 7		U	p
	X	DS	X	DS			X	DS	X	DS		
<b>Cocientes</b>												
<i>CIV</i>	96.00	18.58	114.4	15.15	17.5	*	101.5	15.19	117.1	12.44	9.5	ns
<i>CIE</i>	90.55	13.29	109.2	12.00	11.0	*	103.2	9.16	110.1	6.91	13.5	ns
<i>CIT</i>	92.44	16.88	113.2	14.24	13.5	*	102.8	11.69	114.1	9.49	11.5	ns
<b>E. Verbal</b>												
<i>Información</i>	8.55	4.27	10.66	3.27	24.5	ns	9.00	2.64	12.00	2.88	8.5	*
<i>Semejanzas</i>	10.88	2.36	11.77	2.04	30.0	ns	10.00	3.16	11.14	1.86	18.5	ns
<i>Aritmética</i>	8.44	3.90	11.22	2.22	22.5	ns	8.71	2.28	12.14	1.95	4.5	*
<i>Vocabulario</i>	10.88	3.44	12.77	2.81	28.0	ns	10.85	3.07	13.42	2.63	12.5	ns
<i>Comprensión</i>	8.77	1.78	13.11	2.97	5.5	**	12.42	3.10	13.71	2.43	22.0	ns
<i>Reten. dígitos</i>	9.44	2.55	12.44	2.45	16	*	10.28	3.30	11.85	3.97	21.5	ns
<b>E. de Ejecución</b>												
<i>Fig. incomplet.</i>	8.44	3.81	11.66	1.80	20.5	ns	10.00	3.51	11.57	0.97	16.5	ns
<i>Ord. dibujos</i>	8.66	3.93	10.77	2.94	29.0	ns	9.28	1.79	10.57	2.07	15.5	ns
<i>Diseño cubos</i>	8.88	1.45	12.11	2.89	11.5	*	11.71	2.87	12.14	1.95	21.5	ns
<i>Rompecabez.</i>	8.88	2.02	11.22	2.68	17.5	*	10.00	2.44	9.85	1.57	23.5	ns
<i>Claves</i>	8.66	1.87	11.00	1.11	12.0	*	9.71	1.38	11.85	2.41	12.5	ns
<i>Laberintos</i>	10.66	2.34	11.66	1.65	29.5	ns	10.28	2.62	10.85	2.41	18.5	ns

\* p < 0.05

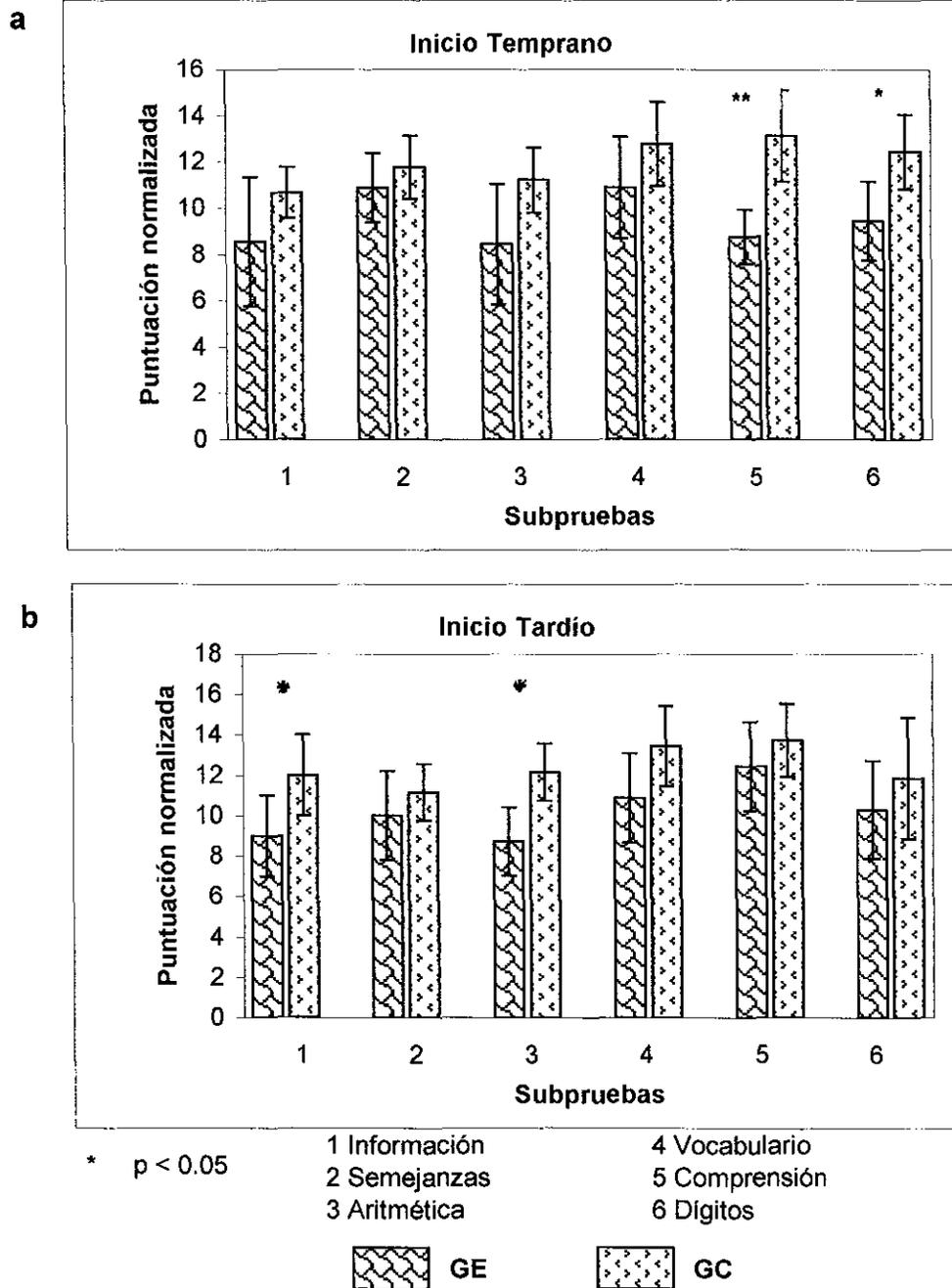
\*\* p < 0.01

**WISC-RM**  
**Cociente Intelectual**



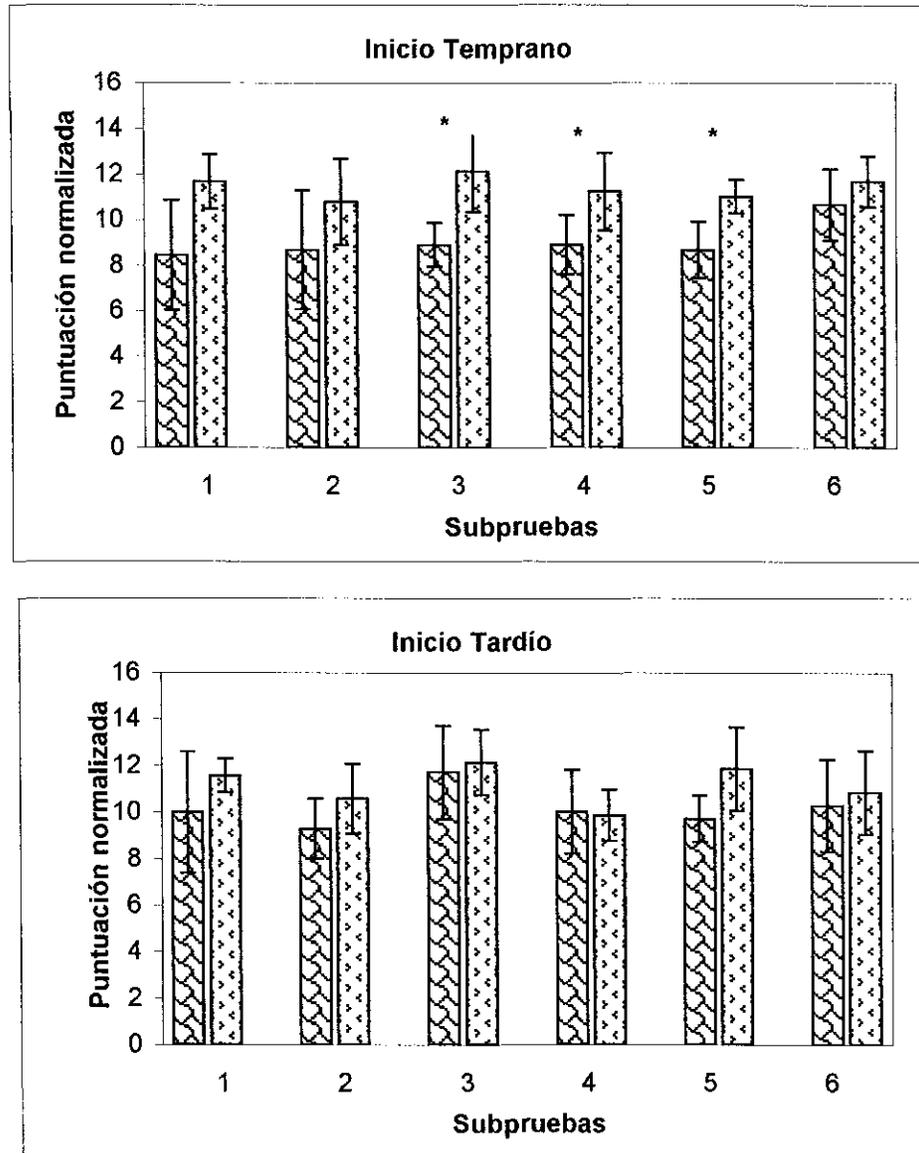
**Figura 9.** Los GE A (a) y B (b) mostraron menores cocientes intelectuales en el WISC-RM en comparación con sus GC. Estas diferencias resultaron significativas solamente en el GE A y su GC. Se ilustra la media y dos errores estándar.

**WISC-RM**  
**Escala Verbal**



**Figura 10.** Los GE A (a) y B (b) presentaron puntuaciones menores que los GC en todas las subpruebas de la escala verbal del WISC-RM. Se ilustra la media y dos errores estándar.

**WISC-RM**  
**Escala de Ejecución**



- 1 Figuras incompletas
- 2 Ord. de dibujos
- 3 Dis. con cubos
- 4 Rompecabezas
- 5 Claves
- 6 Laberintos

 GE       GC

**Figura 11.** En la escala de ejecución del WISC-RM, solamente se observaron diferencias significativas entre el GE A y sus controles. Se ilustra la media y dos errores estándar.

## 2. Atención

CENTRO UNIVERSITARIO DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y AGROPECUARIAS  
BIBLIOTECA CENTRAL

### a) Atención sostenida

En la prueba de ejecución continua comparamos el desempeño del GE A y del GE B con el de sus respectivos GC. Las variables analizadas fueron el número de aciertos, errores y omisiones, el tiempo de reacción, y los índices A' y B' (Tabla 7).

En ésta tarea, el GE A no presentó diferencias estadísticamente significativas en comparación a su GC en el número de aciertos (Figura 12a), errores y omisiones, ni en el tiempo de reacción (Figura 13a), ni en el índice A' (Figura 14a). Únicamente en el índice B', se observó que el GE A mostró un índice significativamente mayor que su GC ( $U = 21.00$ ,  $gl = 1$ ;  $p < 0.05$ ) en el primero de los seis bloques de 2.5 minutos en comparación con su GC (Figura 15a).

Al comparar la ejecución del GE B con la de su GC, no encontramos diferencias estadísticamente significativas en el número de aciertos (Figura 12b), errores y omisiones, ni en los índices A' (Figura 14b) y B' (Figura 15b), sin embargo, se presentó una interacción estadísticamente significativa en el tiempo de reacción (Figura 13b y tabla 8). Una prueba a posteriori señaló que el tiempo de reacción fue mayor en el bloque 4 en comparación con el bloque 5, no obstante, esta diferencia no alcanzó el nivel de significancia establecido.

Aunque las diferencias no resultaron estadísticamente significativas, cabe mencionar que tanto el GE A como el GE B tuvieron un menor número de aciertos en comparación con sus controles (Figura 12). Asimismo, el GE B presentó un menor tiempo de reacción (Figura 13b) y un mayor número de errores en comparación con su GC). Estos resultados no se observaron entre los niños del GE A y sus controles.

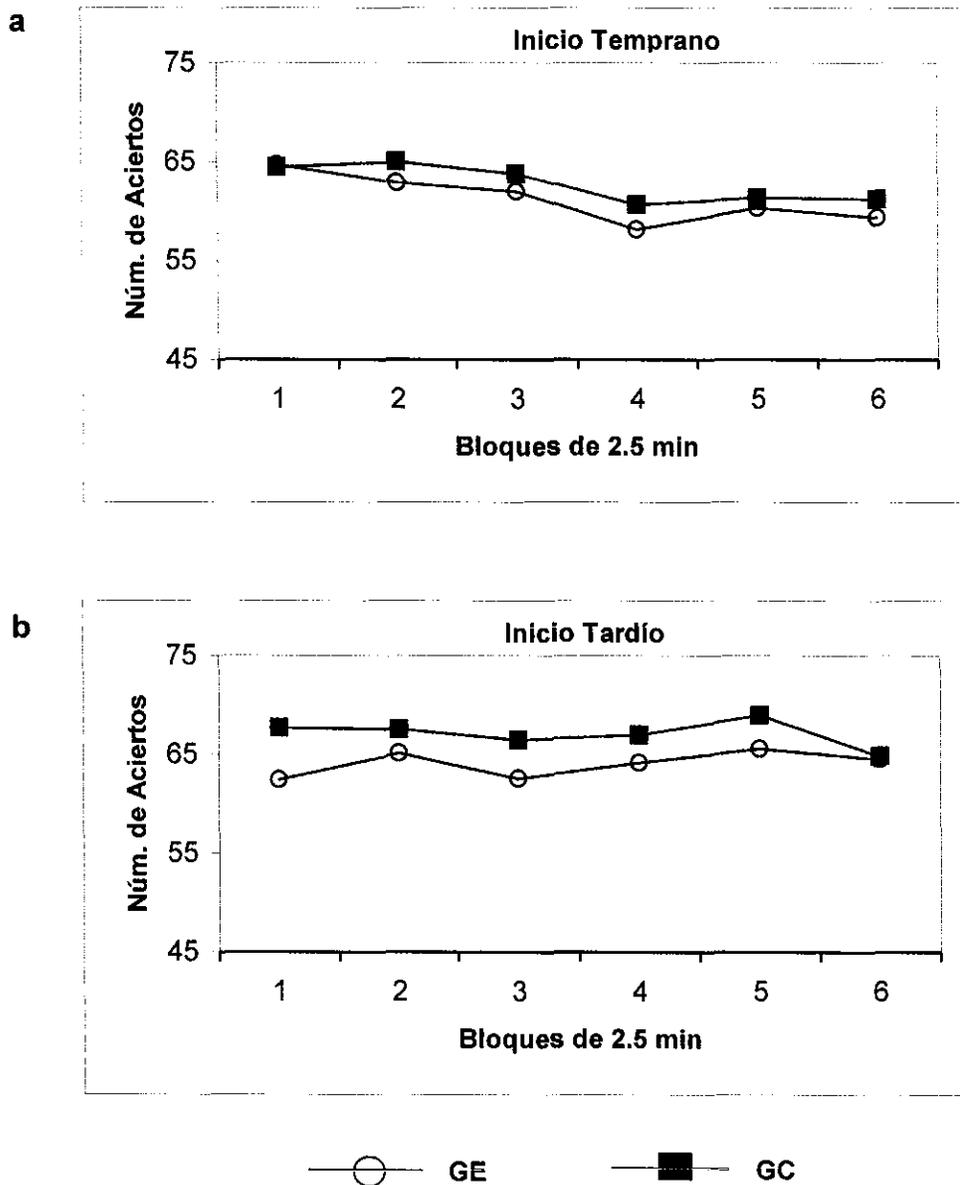
En la comparación entre bloques, encontramos que el GE A y sus controles presentaron diferencias estadísticamente significativas en el número de aciertos y de omisiones, y en el tiempo de reacción (Tabla 8). Una prueba a posteriori demostró un menor número de aciertos en el bloque 4 en comparación con el bloque 1 y un aumento en el número de omisiones conforme transcurría la tarea, presentándose más omisiones en los bloques 4, 5, y 6 que en los bloques 1 y 2. Por otra parte, en el tiempo

de reacción se presentaron cambios significativos a lo largo de la ejecución, ya que se encontró un aumento en el bloque 4 en comparación con los bloques 1, 2, y 6.

Tabla 7. Desempeño en la prueba de ejecución continua obtenido por los niños que recibieron la QT IT en una edad temprana y en una edad tardía con sus respectivos controles.

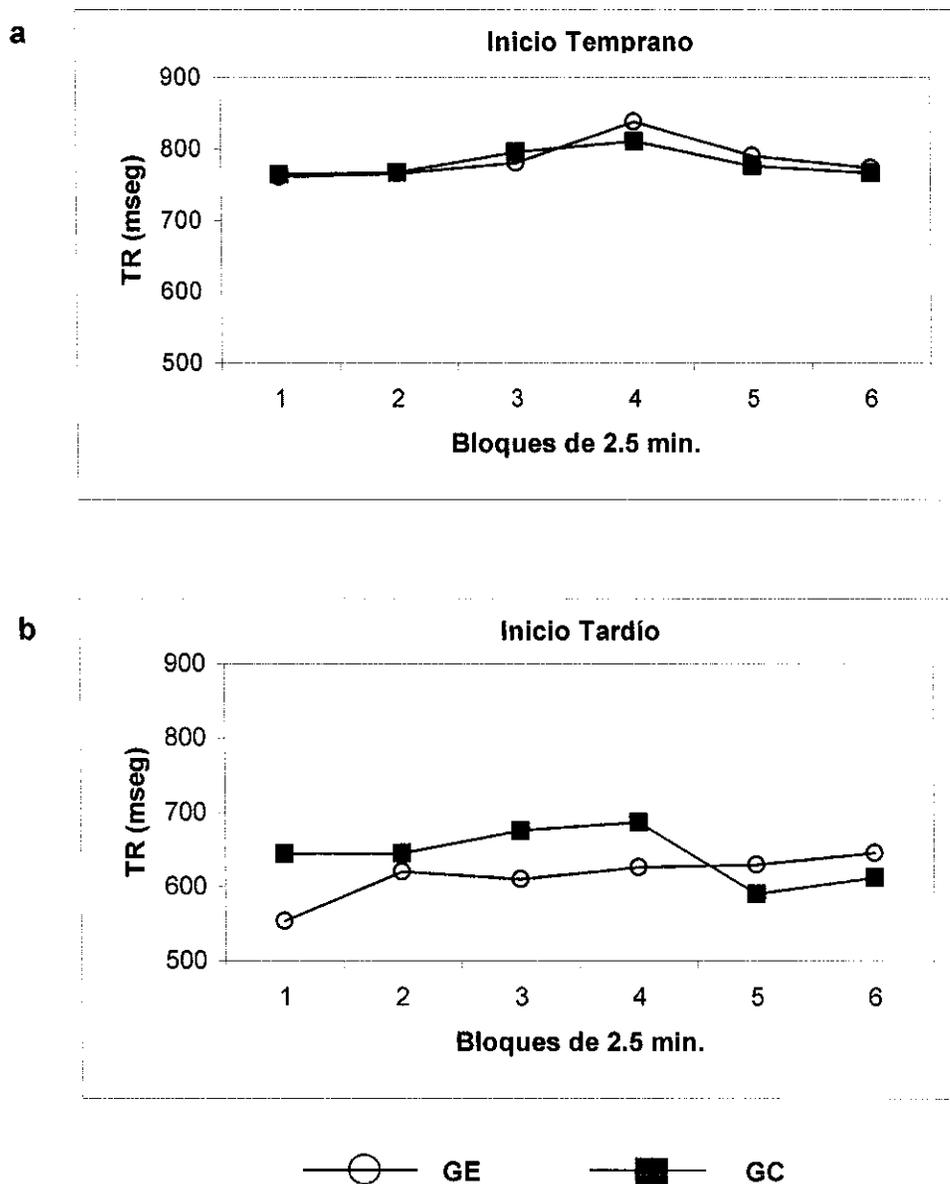
	Inicio Temprano							Inicio Tardío						
	B 1	B 2	B 3	B 4	B 5	B 6	X	B 1	B 2	B 3	B 4	B 5	B 6	X
<b>Aciertos</b>														
GE X	6466	6288	62	5811	6033	5933	6122	6242	6514	6257	6414	6557	6457	6407
DS	6.53	9.74	10.35	13.26	9.97	8.17		14.84	11.18	12.38	11.97	10.24	12.75	
GC X	6444	65	6377	6066	6133	6122	6274	6771	6757	6647	6700	6600	6486	6709
DS	3.87	5.38	9.35	9.30	12.56	9.47		13.61	13.07	11.71	11.94	9.41	12.33	
<b>Errores</b>														
GE X	555	444	444	533	433	388	466	1071	671	842	686	528	571	728
DS	3.87	2.50	2.96	4.41	2.34	2.26		11.86	8.78	8.28	7.77	7.58	7.56	
GC X	688	400	566	588	588	400	538	342	342	357	242	257	314	309
DS	3.55	4.06	6.26	5.30	8.29	3.16		5.62	7.76	5.68	3.91	4.39	4.06	
<b>Omisiones</b>														
GE X	477	633	855	1155	1033	1177	888	186	314	400	400	414	471	364
DS	3.99	5.26	8.56	10.18	9.86	8.09		3.18	2.91	4.61	4.76	3.93	5.93	
GC X	366	600	555	844	777	977	687	386	400	500	557	342	700	481
DS	3	5.09	4.50	6.65	9.21	9.24		8.09	5.41	6.19	8.14	5.12	8.75	
<b>TR</b>														
GE X	761	765	780	838	790	773	784	554	620	610	626	630	646	616
DS	1.76	1.85	1.66	1.93	2.00	1.91		7.2	1.43	1.11	1.32	1.27	1.65	
GC X	764	767	795	810	776	766	780	644	645	676	687	590	613	662
DS	1.50	1.58	1.27	1.41	1.21	1.40		1.94	1.79	1.52	1.55	2.30	2.51	
<b>Indice A'</b>														
GE X	0.931	0.910	0.918	0.889	0.899	0.893	0.911	0.833	0.873	0.843	0.881	0.881	0.869	0.830
DS	0.050	0.050	0.068	0.084	0.049	0.061		0.215	0.156	0.183	0.134	0.169	0.183	
GC X	0.933	0.938	0.926	0.926	0.914	0.901	0.928	0.923	0.920	0.880	0.884	0.877	0.863	0.884
DS	0.037	0.053	0.066	0.058	0.078	0.055		0.143	0.141	0.231	0.232	0.230	0.218	
<b>Indice B'</b>														
GE X	0.667	0.682	0.664	0.691	0.772	0.792	0.767	0.514	0.633	0.556	0.603	0.640	0.599	0.790
DS	0.204	0.213	0.148	0.140	0.158	0.129		0.281	0.300	0.300	0.265	0.282	0.286	
GC X	0.440	0.679	0.730	0.593	0.668	0.800	0.728	0.599	0.683	0.643	0.674	0.669	0.779	0.826
DS	0.391	0.148	0.135	0.242	0.225	0.089		0.214	0.216	0.204	0.188	0.199	0.217	

### Prueba de Ejecución Continua



**Figura 12.** Se ilustra el promedio del número de aciertos del GE A (a) y del GE B (b) en comparación con sus controles. Ambos GE presentaron un menor número de aciertos que sus GC, pero las diferencias no resultaron significativas.

Prueba de Ejecución Continua



**Figura 13.** Promedio del tiempo de reacción del GE A (a) y del GE B (b) en la Prueba de Ejecución Continua. El GE B presentó un menor tiempo de reacción en los primeros cuatro bloques en comparación a su GC. Sin embargo, en los últimos dos bloques, el GC presentó un decremento en el tiempo de reacción. Estos hallazgos no fueron significativos.

Prueba de Ejecución Continua

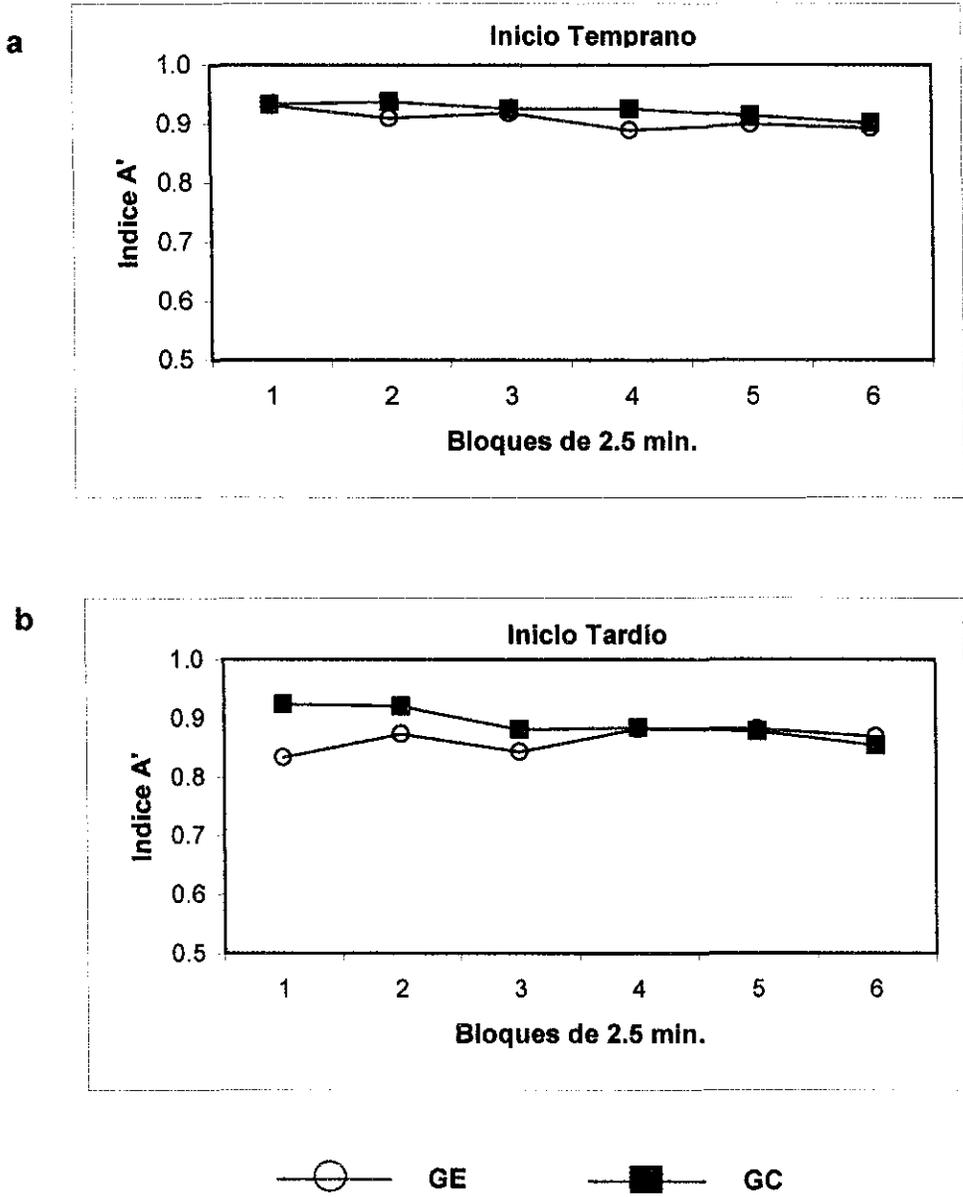
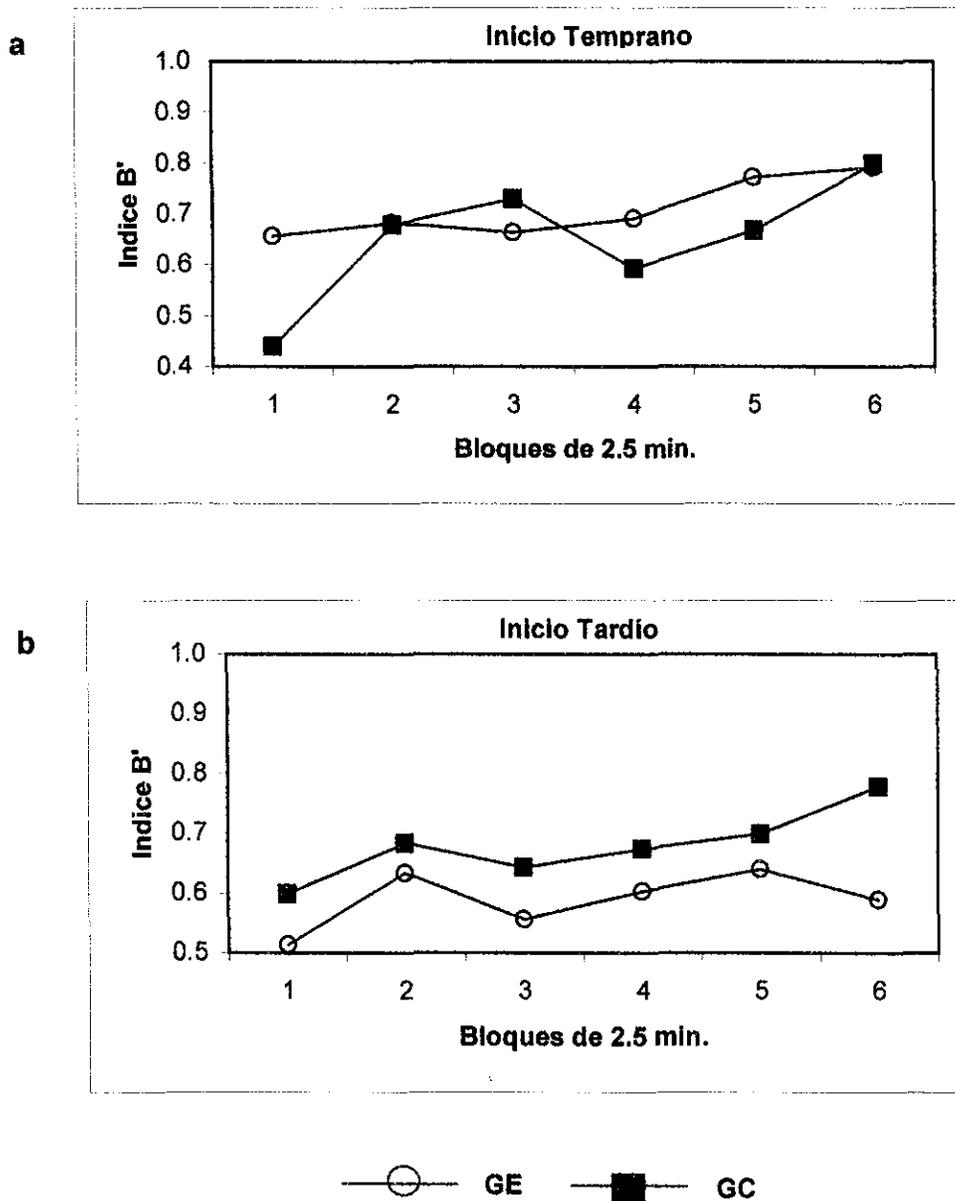


Figura 14. Promedio del índice A' del GE A (a) y del GE B (b) en comparación con sus controles. En esta variable no se presentaron diferencias significativas.

### Prueba de Ejecución Continua



**Figura 15.** Se ilustra el promedio del índice B' del GE A (a) y del GE B (b) en comparación con sus controles. En el bloque 1 el GC del GE A mostró un sesgo en la respuesta significativamente menor. Las diferencias entre el GE B y sus controles no fueron significativas.

**Tabla 8.** Resultados del ANOVA de las variables de la Prueba de Ejecución Continua X para los factores grupos y bloques.

	Inicio Temprano						Inicio Tardío					
	Grupos		Bloques		Interacción		Grupos		Bloques		Interacción	
	F	p	F	p	F	p	F (1, 13)	p	F(5, 90)	p	F(5, 80)	p
<b>Aciertos</b>	0.61 =	0.549	3.96 =	0.003	0.38 =	0.862	0.22 =	0.648	2.03 =	0.086	1.24 =	0.303
<b>Errores</b>	0.16 =	0.693	2.05 =	0.079	0.44 =	0.821	1.26 =	0.283	3.59 =	0.007	2.11 =	0.076
<b>Omisiones</b>	0.44 =	0.524	13.2 <	0.001	0.36 =	0.873	0.16 =	0.700	3.06 =	0.016	0.80 =	0.557
<b>TR</b>	0.00 =	0.948	2.78 =	0.023	0.29 =	0.914	0.19 =	0.673	0.60 =	0.705	2.38 =	0.049

En cuanto al Índice B', el GE A no presentó diferencias entre los bloques, sin embargo, su GC mostró un sesgo en la respuesta significativamente mayor ( $X_r = 11.68$ ,  $gl = 5$ ;  $p = 0.05$ ) en el último bloque en comparación con los bloques 1, 2, 3 y 4.

En la comparación entre bloques del GE B y sus controles observamos una diferencia significativa en el número de errores y de omisiones. Se presentó un mayor número de errores pero menos omisiones en el primer bloque en comparación con los dos últimos (Tabla 8).

Con relación al índice A', la prueba de Friedman mostró que no existen diferencias significativas entre los bloques de 2.5 minutos de la Prueba de Ejecución Continua en el GE B ( $X_r = 8.34$ ,  $p = 0.138$ ), pero si en su GC ( $X_r = 11.06$ ,  $p = 0.050$ ). La prueba de Wilcoxon reveló que el nivel de detección de los estímulos del GC disminuyó a lo largo de la tarea, observándose un índice A' mayor en los primeros bloques con respecto a los últimos.

En el índice B', la prueba de Friedman demostró que en el GE B no se presentaron diferencias significativas ( $X_r = 2.18$ ,  $p = 0.823$ ) entre los bloques de la Prueba de Ejecución Continua. Mientras que en el GC si se encontraron diferencias ( $X_r = 15.44$ ,  $p = 0.009$ ) a lo largo de la ejecución en la prueba. La prueba de Wilcoxon identificó que la tendencia a responder fue mayor en el último de los seis bloques en comparación con los bloques 2, 3, 4 y 5.

### **b) Atención visuoespacial**

En la Prueba de Atención Visuoespacial de Posner evaluamos el porcentaje de detección y el tiempo de reacción ante la presentación de tres tipos de pista: sin pista,

pista válida y pista inválida. La ejecución del GE A, GE B y de sus respectivos controles se aprecia en la Tabla 9.

En el porcentaje de detección, no encontramos diferencias significativas entre el GE A y su GC en ninguno de los tres tipos de pista (Figura 16a). El GE B tampoco presentó diferencias significativas en las condiciones de pista válida y pista inválida, no obstante, mostró un porcentaje de detección significativamente menor que el de su GC en los ensayos que se presentaron sin pista ( $U = 12.00, p = 0.037$ ) (Figura 16b).

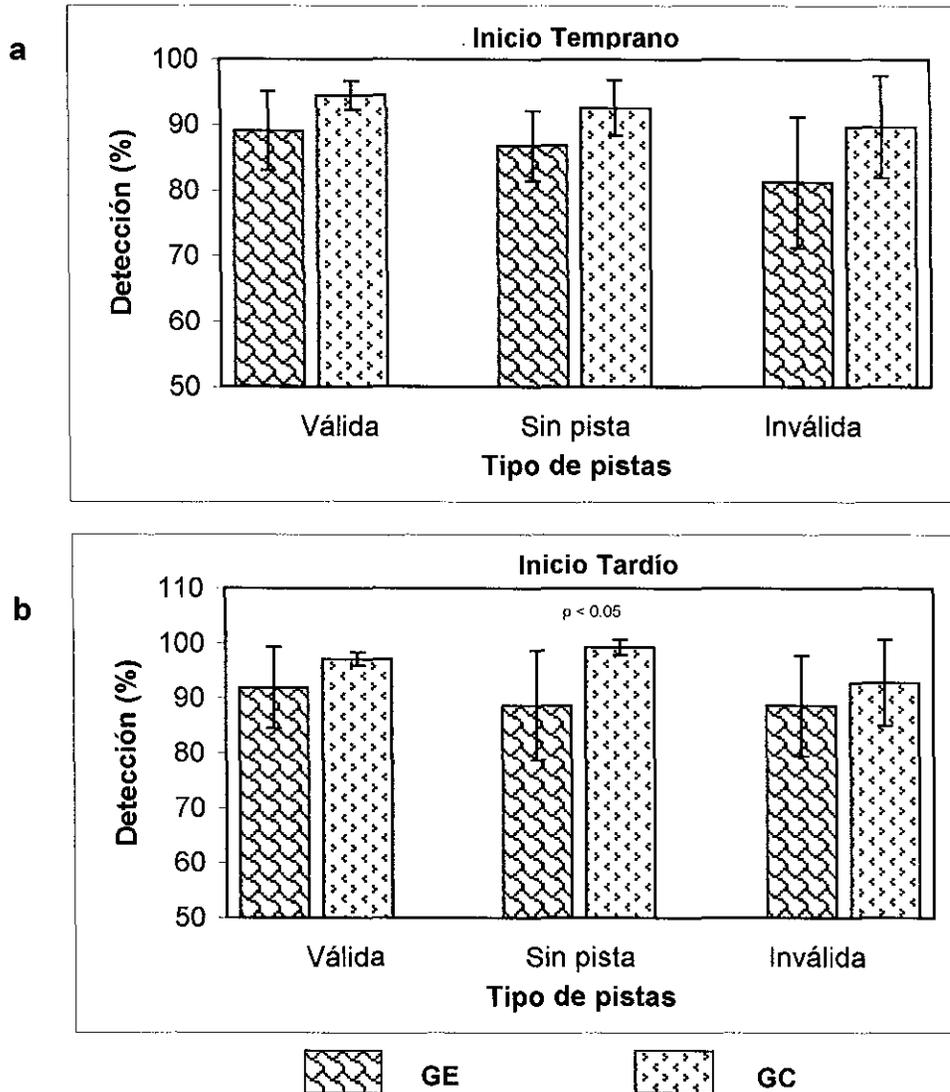
En el tiempo de reacción tampoco se observaron diferencias significativas entre los grupos. La ejecución de los GE A y B fue semejante a la de sus GC (Figura 17).

Ninguno de los grupos presentó diferencias significativas entre los tipos de pista en el porcentaje de aciertos. Sin embargo, en la variable tiempo de reacción se observó que tanto el GE A y sus controles ( $F = 8.96, gl = 2; p < 0.001$ ) como el GE B y su GC ( $F = 4.24, p = 0.026$ ) mostraron diferencias significativas entre los tipos de pista. Un análisis a posteriori reveló que el tiempo de reacción de ambos grupos es menor cuando los ensayos se presentan con una pista válida que cuando la pista es inválida o que cuando ésta no se presenta.

**Tabla 9.** Media (X) y desviación estándar (DS) del porcentaje de aciertos y del tiempo de reacción en la Prueba de Atención Visuoespacial de Posner obtenidas por el GE A, GE B y sus respectivos GC.

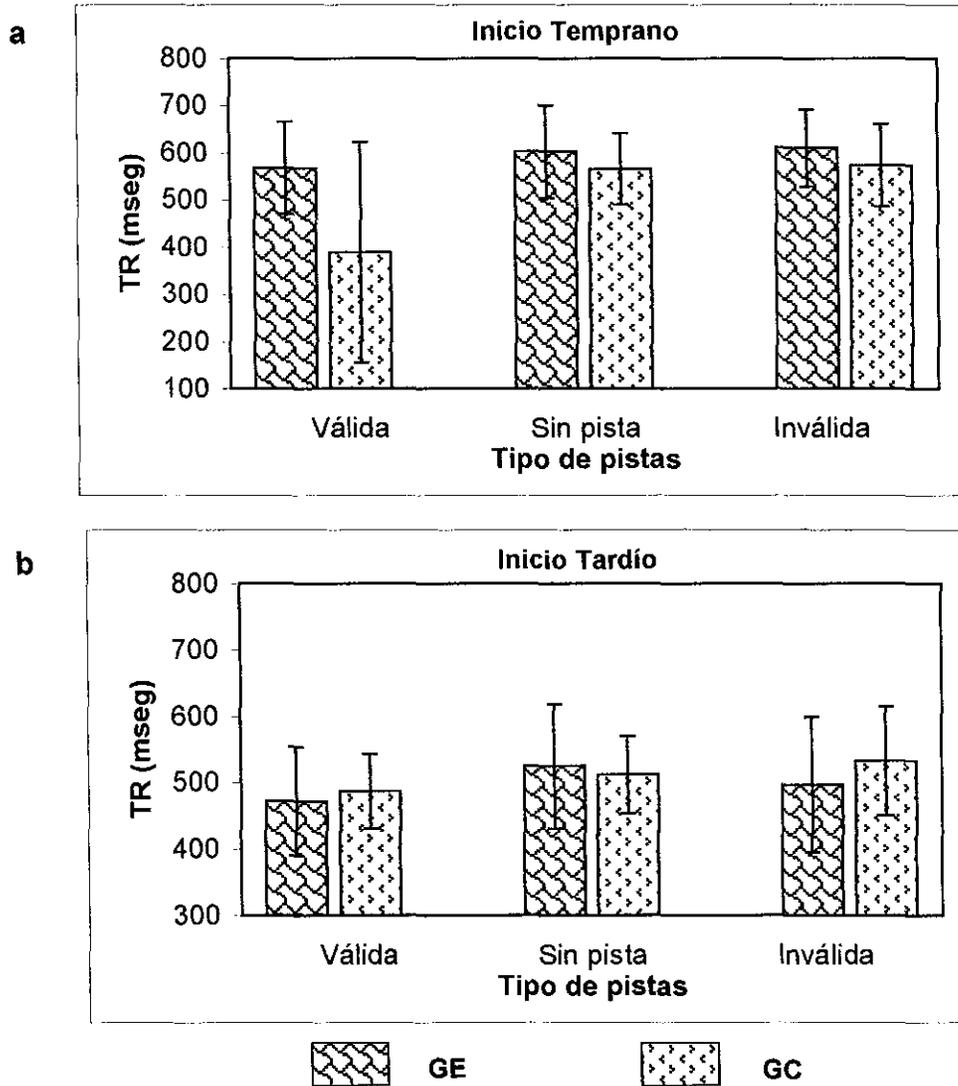
	Inicio Temprano n = 9			Inicio Tardío n = 7		
	Pista Válida	Sin Pista	Pista Inválida	Pista Válida	Sin Pista	Pista Inválida
<b>Aciertos (%)</b>						
GE X	89.1	86.8	81.9	91.9	88.7	88.6
DS	9.0	8.1	15.1	9.7	13.3	12.3
GC X	94.5	92.6	89.7	97.1	99.3	92.8
DS	4.7	6.2	11.6	1.6	1.9	10.2
GE+GC X	91.8	89.7	85.8	94.5	94.0	95.7
<b>TR (mseg)</b>						
GE X	567	602	610	472	525	497
DS	147	148	123	108	124	135
GC X	389	565	573	487	512	533
DS	350	115	133	73	75	108
GE+GC X	478	584	592	479	518	515

**Prueba Visoespacial de Posner**



**Figura 16.** Se ilustra la media y dos errores estándar del porcentaje de detección de los GE A (a) y B (b) y sus respectivos GC en los tres tipos de pista. Sólomente el GE B presentó un nivel de detección significativamente menor que el de su GC en los ensayos sin pista.

**Prueba Visoespacial de Posner**



**Figura 17.** Se ilustra la media y dos errores estándar del tiempo de reacción (TR) del GE A (a) y B (b) y de sus respectivos controles en los tres tipos de pista. En ésta variable no se presentaron diferencias significativas en ningún tipo de pista.

### **3. Memoria y aprendizaje**

Los índices y las puntuaciones normalizadas del TOMAL obtenidas por el GE A, el GE B y sus correspondientes GC se pueden observar en la Tabla 10.

#### **a) Índices**

El GE A presentó puntuaciones significativamente menores que su GC en los índices de memoria verbal, no verbal y en el índice compuesto de memoria; mientras que el GE B no tuvo ninguna diferencia con sus controles (Figura 18).

#### **b) Memoria verbal**

En las tareas que conforman la escala de memoria verbal, el GE A obtuvo puntuaciones significativamente menores que las del GC en las subpruebas de dígitos progresivos y en el recuerdo de pares, en tanto que el GE B sólo presentó diferencias en la tarea de letras progresivas (Figura 19).

#### **c) Memoria no verbal**

En las subpruebas de la escala de memoria no verbal, observamos que el GE A presentó diferencias significativamente menores con relación al GC, solamente en la tarea de memoria espacial, mientras que el GE B presentó las diferencias en la subprueba de memoria de rostros (Figura 20).

#### **d) Recuerdo diferido**

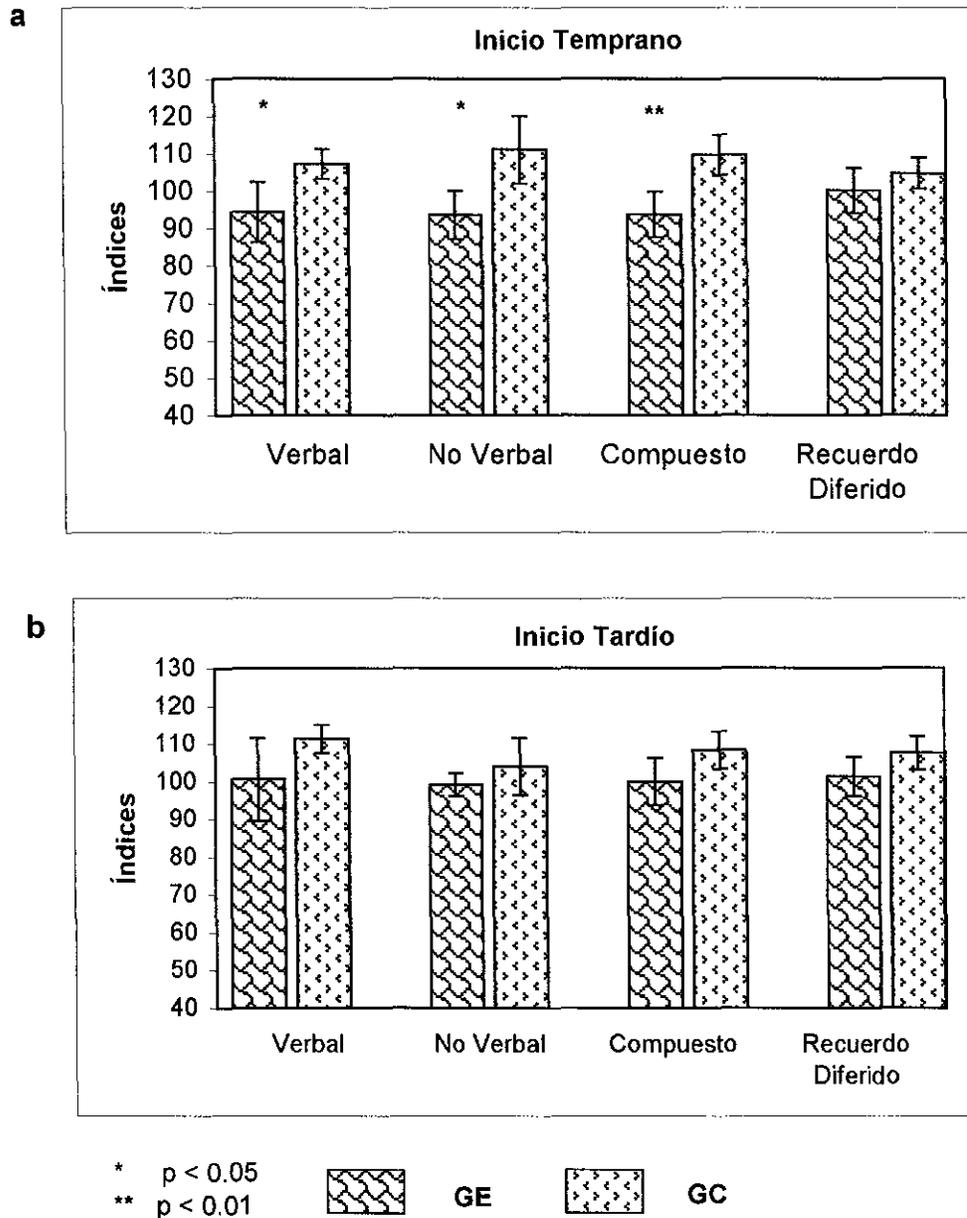
En las tareas de recuerdo diferido ninguno de los grupos presentó diferencias significativas con su grupo control (Figura 21).

Tabla 10. Media (X), desviación estándar (DS) y nivel de significancia (p) de las puntuaciones normalizadas del TOMAL obtenidas por el GE que recibió el tratamiento en una edad temprana y su GC.

	Inicio temprano						Inicio tardío					
	GE n = 9		GC n = 9		U	p	GE n = 7		GC n = 7		U	p
	X	DS	X	DS			X	DS	X	DS		
<b>Índices</b>												
Memoria verbal	94.33	12.14	107.22	6.09	1200	*	100.57	14.52	111.28	8.90	1300	ns
Memoria no verbal	93.55	9.60	111.11	13.60	1200	*	99.14	4.10	104.00	7.25	1400	ns
Compuesto	93.66	9.16	109.66	8.21	800	**	100.00	8.42	108.28	6.72	900	ns
Recuerdo diferido	100.11	9.04	104.66	6.16	3100	ns	101.28	7.11	107.42	5.96	1350	ns
<b>Memoria Verbal</b>												
Memoria historias	9.44	2.29	10.44	1.66	27.50	ns	10.28	2.81	11.28	1.11	20.00	ns
Rec. selec. palab.	10.88	2.93	12.77	1.92	19.00	ns	11.00	2.82	11.71	1.70	19.50	ns
Recuerdo de objet.	10.44	2.87	12.11	1.45	26.00	ns	11.42	2.50	13.71	1.97	13.50	ns
Dígitos progresivos	5.22	1.64	7.00	1.00	15.50	*	6.57	2.22	8.57	2.07	12.00	ns
Recuerdo de pares	10.00	2.64	13.11	2.14	14.00	*	11.14	3.33	13.14	2.79	16.00	ns
Letras progresivas	6.22	3.49	7.55	1.50	20.00	ns	4.57	2.22	7.85	2.26	7.50	*
Dígitos inversos	8.88	2.14	9.77	2.81	35.00	ns	8.42	.97	10.28	3.59	14.50	ns
Letras inversas	8.77	0.97	9.55	1.50	26.00	ns	8.57	2.29	9.85	2.03	17.50	ns
<b>Memoria No Verbal</b>												
Memoria de rostros	8.88	2.52	11.00	2.44	23.00	ns	9.00	1.91	11.42	1.71	7.50	*
Rec. selec. visual	9.33	1.80	10.66	1.871	25.50	ns	10.57	2.29	10.00	2.76	22.00	ns
Mem. vis. abstracta	9.55	2.00	10.88	1.83	29.00	ns	9.71	2.28	9.85	1.06	21.50	ns
Mem. secuen. vis.	11.55	5.12	15.22	4.20	21.50	ns	12.42	1.71	12.42	1.13	22.00	ns
Memoria espacial	6.44	2.00	10.33	3.57	8.50	**	7.85	3.02	9.42	1.13	16.00	ns
Imitación manual	10.66	1.93	11.00	2.44	35.00	ns	10.85	2.11	11.14	1.85	24.00	ns
<b>Recuerdo Diferido</b>												
Memoria historias	9.77	2.10	10.77	1.98	30.00	ns	9.71	3.09	12.00	2.08	12.50	ns
Memoria de rostros	9.44	1.66	10.55	1.87	28.00	ns	9.85	1.21	10.57	1.90	19.50	ns
Rec. selec. palab.	10.88	1.61	11.22	1.30	35.50	ns	10.85	1.34	11.14	1.57	21.00	ns
Rec. selec. visual	9.88	1.76	10.44	0.88	35.50	ns	10.42	1.13	10.71	1.25	20.00	ns

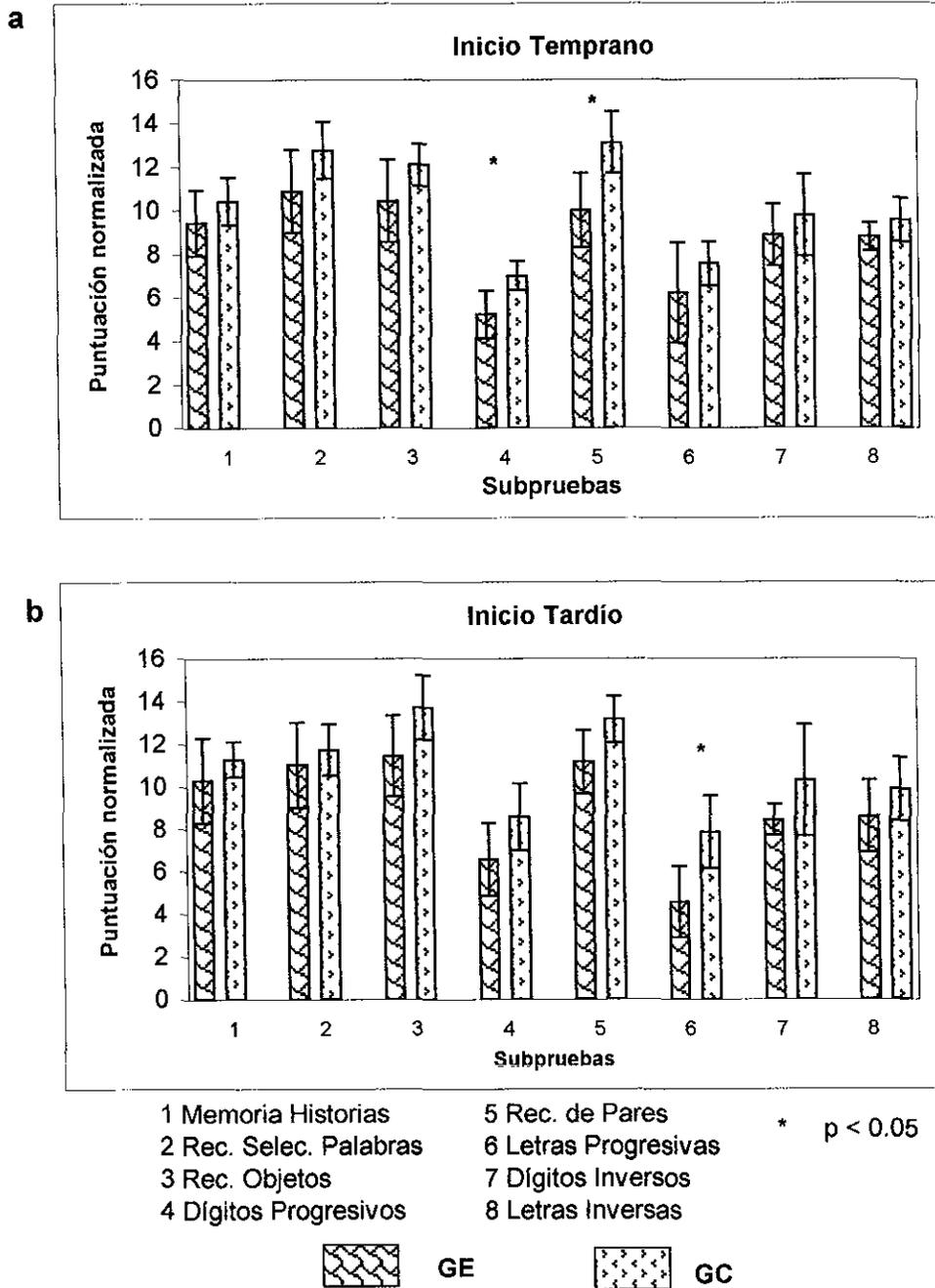
\* p < 0.05  
 \*\* p < 0.01  
 \*\*\* p < 0.001

**Prueba de Memoria y Aprendizaje  
Índices Principales**



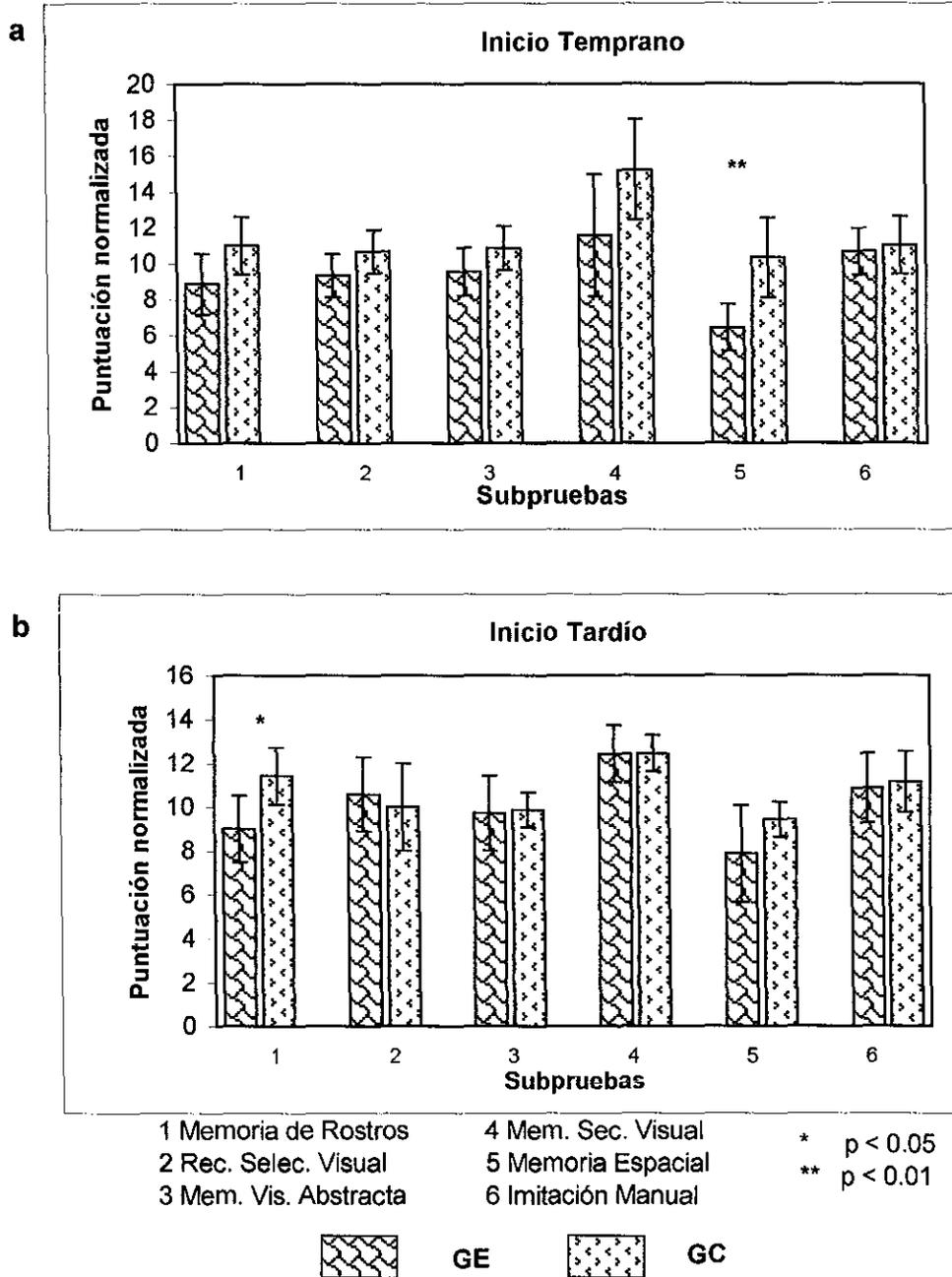
**Figura 18.** El GE A obtuvo puntuación significativamente menores que las de su GC en los tres índices principales del TOMAL. Se ilustra la media y dos errores estándar.

### Prueba de Memoria y Aprendizaje Escala de Memoria Verbal



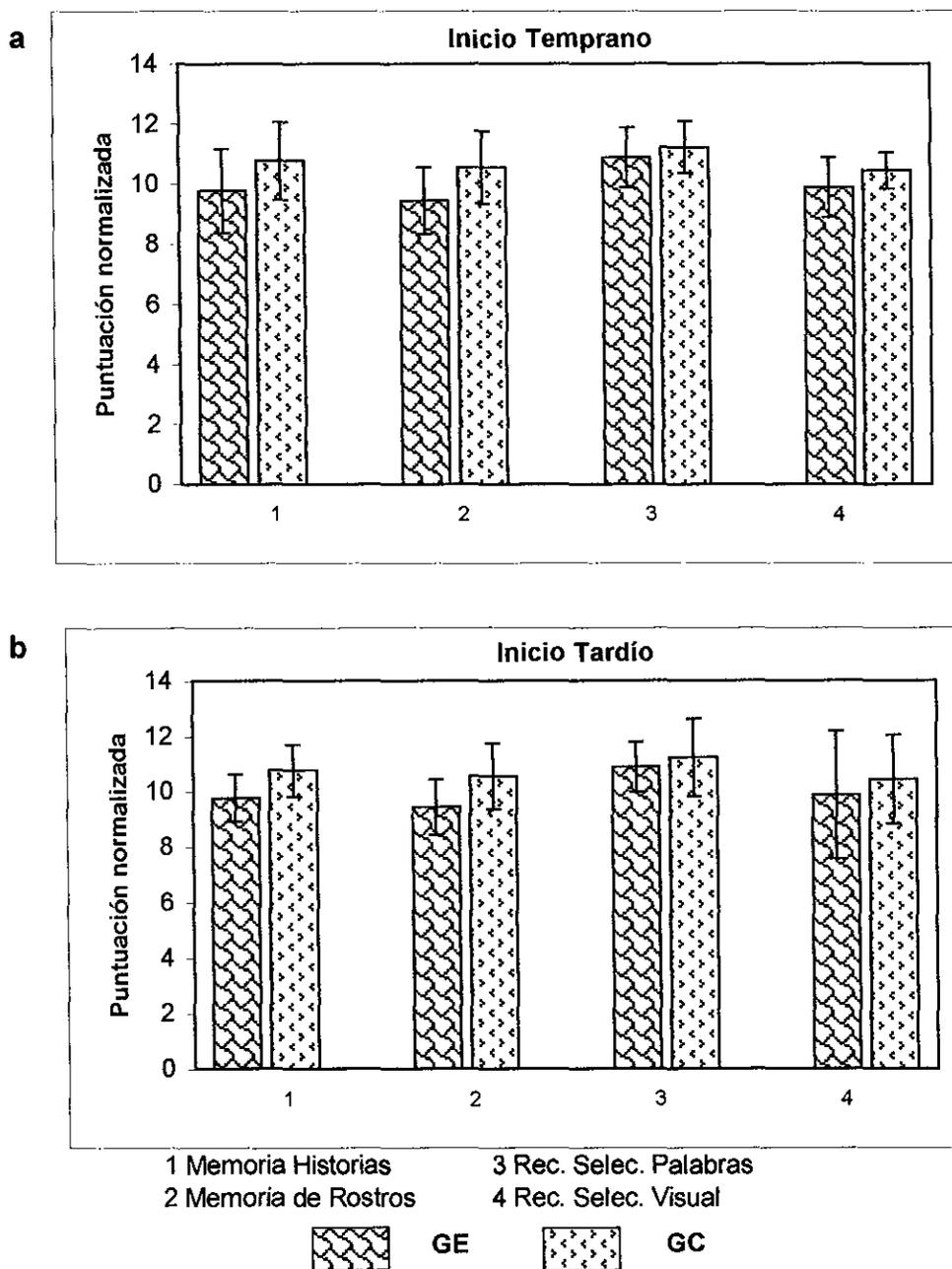
**Figura 19.** El GE A (a) y el GE (b) presentaron diferencias significativas, pero en distintas subpruebas de la escala de memoria verbal. Se ilustra la media y dos errores estándar.

**Prueba de Memoria y Aprendizaje  
Escala de Memoria no Verbal**



**Figura 20.** El GE A (a) y el GE (b) presentaron diferencias significativas, pero en distintas subpruebas de la escala de memoria no verbal. Se ilustra la media y dos errores estándar.

### Prueba de Memoria y Aprendizaje Escala de Recuerdo Diferido



**Figura 21.** En las subpruebas de recuerdo diferido no se presentaron diferencias significativas entre los GE A (a) y B (b) en comparación con sus controles. Se ilustra la media y dos errores estándar.

## Capítulo 6

### Discusión

El interés de ésta investigación fue conocer el funcionamiento de los procesos neuropsicológicos de un grupo de niños sobrevivientes de LAL que recibió quimioterapia intratecal (QT IT) sin radioterapia craneal (RT) como medida profiláctica al sistema nervioso central (SNC).

Para determinar las funciones neuropsicológicas afectadas, aplicamos a 20 sobrevivientes de LAL que reunieron los criterios de inclusión y a 20 niños neurológicamente intactos pareados por edad, sexo y lugar de residencia, una batería de pruebas que incluyó instrumentos que miden la capacidad intelectual y algunos elementos de los procesos de atención y de memoria.

En el WISC-RM, los niños con LAL presentaron puntuaciones menores que los niños sanos en todas las subpruebas de las escalas verbal y de ejecución y en los tres cocientes intelectuales. Éstas diferencias fueron significativas en el CIV, CIE y CIT, y en las subpruebas de información, aritmética, vocabulario, comprensión, figuras incompletas, diseño con cubos y claves. Las diferencias encontradas en las subpruebas de semejanzas, retención de dígitos, ordenamiento de dibujos, rompecabezas y laberintos no fueron estadísticamente significativas.

En cuanto a las tareas de atención, se observó que los grupos presentaron un nivel de desempeño semejante en la prueba de ejecución continua, de tal forma que no hubo diferencias significativas en el número de aciertos, errores y omisiones. Las diferencias en el tiempo de reacción y en los índices A' y B' tampoco fueron significativas.

Los resultados en la prueba visuoespacial de Posner mostraron que los niños con LAL tienen la misma probabilidad que los niños sanos para detectar los estímulos cuando éstos se presentan con una pista válida o inválida, sin embargo, se encontró que su habilidad disminuye significativamente cuando el estímulo se presenta sin una pista. El tiempo de reacción tampoco mostró diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. Cabe mencionar que en ambos grupos se observó un efecto de beneficio, en donde el ahorro fue mayor en los niños sanos que en los que recibieron QT IT.

En la batería de memoria y aprendizaje (TOMAL) encontramos que, al igual que en el WISC-RM, el GE obtuvo puntuaciones menores a las del GC en todas las subpruebas y en los índices que la conforman. Éstas diferencias fueron significativas en los índices de memoria verbal, memoria no verbal, recuerdo diferido y en el índice compuesto de memoria, asimismo, en las subpruebas de retención de dígitos progresivos, recuerdo de pares, letras progresivas, memoria de rostros, memoria espacial y en el recuerdo diferido de memoria de historias. Dentro de las variables que no mostraron una diferencia significativa tenemos memoria para historias, recuerdo selectivo de palabras, recuerdo de objetos, retención de dígitos inversos, letras inversas, recuerdo selectivo visual, memoria visual abstracta, memoria secuencial visual, imitación manual y las subpruebas de recuerdo diferido de memoria de rostros, recuerdo selectivo de palabras y recuerdo selectivo visual.

**A. ¿Cuáles son los efectos a largo plazo que produce la administración prolongada de QT IT sobre los procesos neuropsicológicos?**

Debido a que los participantes de este estudio tenían un promedio de casi tres años de haber concluido un protocolo de tratamiento para la LAL que incluyó la administración de QT IT como medida profiláctica del SNC durante un periodo aproximado de 36 meses, la primera pregunta que nos planteamos fue ¿Cuáles son los

efectos a largo plazo de la administración prolongada de QT IT sobre los procesos cognoscitivos?

A continuación discutiremos los resultados obtenidos en nuestra investigación.

### **Capacidad intelectual**

En todas las variables del WISC-RM, observamos que los niños con LAL presentaron puntuaciones menores a las de los niños sanos, no obstante, las diferencias fueron significativas en el CIV, el CIE, el CIT y en las subpruebas de información, aritmética, vocabulario y comprensión pertenecientes a la escala verbal, y en las subpruebas de figuras incompletas, diseño con cubos y claves de la escala de ejecución.

De acuerdo a la literatura, la capacidad intelectual ha sido uno de los parámetros estudiados con mayor frecuencia en los sobrevivientes de LAL. En general, los hallazgos reportados hasta el momento son muy diversos e inconsistentes. De tal forma, podemos encontrar que algunos estudios indican que la administración de QT IT, sin RT, no provoca secuelas en la capacidad intelectual (Rowland, et al., 1984 y Copeland, et al., 1985; Dowell et al., 1989). Es posible que estos resultados se deban a que los pacientes fueron evaluados durante el tratamiento o poco tiempo después de haberlo concluido, ya que los estudios que refieren que la QT IT afecta las funciones cognoscitivas indican que las alteraciones se aprecian después de cuatro años de haber recibido el diagnóstico inicial.

Por otra parte, en algunas investigaciones se ha encontrado que sólo en los pacientes expuestos a RT se aprecia un decremento importante en la mayoría de las habilidades evaluadas, incluyendo el CIV, CIE y CIT (Eiser y Lansdown, 1977; Eiser, 1978; Meadows et al, 1981; Pavlovsky et al., 1983; Pfefferbaum-Levine, et al., 1984; Halberg et al., 1991; Mulhern et al., 1992). Sin embargo, es necesario señalar que en estas investigaciones ha sido imposible detectar los efectos que causa por si misma la RT en el SNC debido a que se ha utilizado en combinación con QT IT y el tratamiento sistémico.

Por otra parte, mientras algunos autores han encontrado que la QT IT produce alteraciones específicamente en las funciones perceptuales (visuoespaciales y visuomotoras) y que los elementos del lenguaje se encuentran conservados (Brown et al; 1992a; 1992b; Copeland et al; 1996) en los niños sobrevivientes de LAL, otros (Ochs et al., 1991), por el contrario, reportan que únicamente están afectadas en forma significativa las habilidades que requieren de funciones lingüísticas.

Las investigaciones anteriores han reportado la presencia de alteraciones específicas en los niños tratados con QT IT. De los escasos estudios realizados en pacientes de LAL con sobrevida prolongada y que recibieron QT IT sin RT, únicamente los resultados de Giralt et al. (1992) sugieren que el tratamiento profiláctico del SNC produce más bien un trastorno global de la función cognoscitiva y no un déficit neuropsicológico específico.

En el estudio de Giralt y cols. (1992) se evaluó a dos grupos de pacientes con LAL que recibieron diferentes modalidades de tratamiento profiláctico en el SNC; ambos grupos recibieron QT IT, pero sólo uno de ellos recibió, además, RT. También evaluaron a dos grupos controles; uno de niños sanos y otro de pacientes con tumor sólido. Los grupos fueron pareados por la edad del diagnóstico, la edad al momento de la evaluación, el sexo y nivel socioeconómico. En cuanto a la capacidad intelectual, los resultados mostraron que el grupo tratado con QT IT presentó puntuaciones significativamente menores que las del grupo de niños sanos en el CIV, CIE, CIT, y en las subpruebas de vocabulario, semejanzas, retención de dígitos, diseño con bloques y claves del WISC.

Aunque en nuestro estudio observamos, al igual que Giralt y sus colaboradores (1992), que los sobrevivientes de LAL obtuvieron cocientes intelectuales significativamente menores en comparación a los niños sanos y que no mostraron discrepancia entre los valores del CIV y del CIE, no podemos concluir que los niños que recibieron QT IT presentan un déficit global en sus funciones cognoscitivas, ya que como veremos más adelante, el que no se observaran diferencias entre los niños con LAL y los niños sanos en algunas subpruebas del WISC-RM y de las pruebas de atención y memoria sugiere que podría tratarse de un trastorno específico.

Los hallazgos semejantes en cuanto a las tareas que presentaron diferencias significativas, podrían explicarse debido a que los sujetos con LAL de nuestra investigación tienen características muy semejantes a las del estudio citado. Por ejemplo, en nuestros sujetos, el diagnóstico se realizó en una edad promedio de 4.35 años (DS = 1.91), mientras que en el estudio mencionado fue de 5.48 (DS = 2.67). Asimismo, la edad promedio al momento de la evaluación neuropsicológica fue de 10.85 (DS = 2.49) en nuestro GE y en el otro fue de 11.37 (DS = 1.97). En cuanto al tiempo que se habían mantenido en remisión completa continua, los niños de nuestro estudio tenían un promedio de 6.49 años (DS = 1.66) y los de la otra investigación tenían 5.82 años (DS = 2.28).

De esta forma, podemos concluir que los sobrevivientes de LAL de ambas investigaciones recibieron QT IT en una etapa del desarrollo muy similar que podría ser sensible a la afectación de los procesos cognoscitivos que requieren tanto de las habilidades verbales como de las perceptuales. Asimismo, podría ser que la etapa en la que estos pacientes fueron evaluados permita observar la alteración de los mismos procesos. Estos hallazgos podrían ser un indicador de que ésta modalidad de tratamiento produce toxicidad en el SNC.

El que los sobrevivientes de LAL presentaran cocientes intelectuales más bajos que sus controles y el que no se observara discrepancia entre el CIV y el CIE podría sugerir, a primera vista, que la administración prolongada de QT IT genera un compromiso global de la función cognoscitiva y no un trastorno neuropsicológico específico. Sin embargo, existen algunos hallazgos que requieren ser analizados para decidir el tipo de alteración que produce la profilaxis del SNC.

Primeramente, si bien es cierto que en nuestro estudio, la ejecución en el WISC-RM de los niños con LAL fue menor que la de los niños sanos, también es evidente que tanto los tres cocientes intelectuales como todas las puntuaciones de las subpruebas se encuentran dentro del rango "normal". Estos resultados podrían considerarse, en un momento dado, como un indicador de que la capacidad intelectual de los niños con LAL no ha sufrido deterioro alguno. Sin embargo, en un gran número de investigaciones que utilizaron el WISC u otros instrumentos que miden el CI se han

reportado resultados semejantes. Este tipo de hallazgo se ha visto tanto en pacientes que recibieron profilaxis del SNC únicamente con QT IT como en los tratados con RT (Eiser y Lansdown, 1977; Eiser, 1978, 1980; Jannoun, 1983; Rowland, 1984; Brown et al., 1992a; 1992b; Copeland et al., 1985, 1996; Halberg et al., 1991; Giralt et al., 1992).

El que los pacientes con LAL de diversas investigaciones presenten CI's dentro del rango de inteligencia normal y que los grupos controles de niños sanos estén ubicados dentro de una categoría de inteligencia por arriba de lo normal podría indicar que el WISC-RM no está representando el funcionamiento intelectual de la población en general. No obstante, debido a que los niños de nuestro estudio fueron pareados por edad, sexo, nivel sociocultural y lugar de residencia, las diferencias significativas encontradas entre el GE y el GC nos permiten inferir que la QT IT es la responsable de que los sobrevivientes de LAL a largo plazo, presentaran menores puntuaciones que los niños sanos.

En segundo lugar, notamos que las diferencias entre ambos grupos fueron mayores en el CIV que en el CIE, de tal forma que los niños con LAL tuvieron 20 puntos menos en el CIV y solamente 12 en el CIE en comparación a los niños sanos. Esta gran diferencia en el CIV podría sugerir que las habilidades verbales están más afectadas que las perceptuales en los sobrevivientes de LAL, no obstante, esta diferencia se explica, en parte, porque la discrepancia entre el CIV y el CIE de los niños sanos fue de 9 puntos mientras que la de los niños con LAL fue de sólo uno. Cabe destacar que la discrepancia entre los dos cocientes es significativa ( $p < 0.05$ ) en el WISC-RM cuando se presenta una diferencia de 14 puntos (Gómez et al., 1984). Otros hallazgos que podrían señalar mayor afectación de las habilidades verbales que de las perceptuales en los niños con LAL consisten en que las diferencias entre ambos grupos fueron más significativas en el CIV que en el CIE y que en cuatro de las seis subpruebas de la escala verbal se presentaron diferencias significativas y solamente en tres de las seis de la escala de ejecución. Sin embargo, creemos que estos datos no son suficientes para poder definir el tipo de alteración que pueden presentarse en los sobrevivientes de LAL. De tal forma, proponemos realizar un análisis de las

capacidades implicadas tanto en las subpruebas que mostraron diferencias significativas como en las que no se presentaron.

En nuestro estudio, observamos que los sobrevivientes de LAL tuvieron una ejecución más baja que los niños sanos en las seis subpruebas de la escala verbal del WISC-RM. Las diferencias fueron significativas en las tareas de información, aritmética, vocabulario y comprensión, pero no en semejanzas y retención de dígitos. En general, se sabe que las tareas de ésta escala comparten la capacidad para el procesamiento verbal, pero cada una, en contextos diferentes (Satler, 1996).

De acuerdo a Kaufman (1982) cada una de las subpruebas del WISC mide ciertas capacidades que comparte con una o más subpruebas, a la vez que, cada una de las subpruebas mide una capacidad muy específica. Es así, que encontramos que los niños con LAL de nuestro estudio mostraron una clara dificultad en el nivel de *conocimientos adquiridos* y en la *memoria a largo plazo*, lo cual se ve reflejado por las diferencias en las subpruebas de información, aritmética y vocabulario. Es necesario señalar que estas tres tareas se relacionan con actividades escolares y están sujetas a la influencia del ambiente en el hogar y a las oportunidades culturales. Asimismo, observamos que la habilidad para el *acopio de información* se encuentra afectada ya que esta es una capacidad que también comparten las subpruebas de información y vocabulario.

La *expresión verbal* es una capacidad que comparten las subpruebas de semejanzas, vocabulario y comprensión. No obstante, el que no se presentaran diferencias significativas en la tarea de semejanzas, no nos impide pensar que los niños con LAL puedan tener ésta capacidad disminuida.

Generalmente, la capacidad de *comprensión verbal* ha sido medida con las subpruebas de información, semejanzas, vocabulario y comprensión de la escala verbal del WISC. Dado que en nuestro estudio encontramos, a excepción de semejanzas, diferencias en estas tareas, pensamos que los niños con LAL tienen afectada la capacidad de *comprensión verbal*.

Además de las dificultades mencionadas, los sobrevivientes de LAL muestran, de acuerdo a las capacidades individuales que mide cada subprueba del WISC, una

*cantidad limitada de información general (información), dificultades en la capacidad numérica (aritmética), un pobre desarrollo del lenguaje, un conocimiento deficiente de las palabras (vocabulario) y una dificultad para evaluar y hacer uso de experiencias previas y de información práctica (comprensión).*

Por otra parte, dado que las diferencias en las tareas de semejanzas y retención de dígitos no fueron significativas, podemos pensar que las capacidades de razonamiento verbal abstracto y de categorización (semejanzas) y la memoria auditiva a corto plazo (retención de dígitos) no están comprometidas en los niños de nuestro estudio.

En general, las subpruebas del WISC-RM que evalúan las habilidades de razonamiento verbal requieren de la solución de problemas y de la aplicación de aprendizajes previos a situaciones novedosas. No obstante cada una de estas subpruebas miden la capacidad de razonamiento en distintos contextos, por lo que encontramos que los niños con LAL muestran dificultades específicamente en tareas *razonamiento que implican un manejo numérico y situaciones con significados sociales*, pero no cuando se requiere de la capacidad para analizar y sintetizar materiales abstractos.

Por otra parte, el que hayamos encontrado que la tarea de retención de dígitos no está afectada en los niños con LAL sugiere que la memoria auditiva a corto plazo y la habilidad para sostener la atención se encuentran conservadas. De tal forma, creemos que al analizar los resultados de la prueba de ejecución continua y de la batería de memoria y aprendizaje podremos corroborar, como lo veremos más adelante, que la capacidad para sostener la atención y la memoria auditiva a corto plazo se escapan de los efectos de la QT IT.

El que los sujetos de nuestro estudio mostraran dificultades en las subpruebas del WISC-RM relacionadas con la memoria a largo plazo no deja en claro que parte del proceso está afectado; es decir, si se trata de una dificultad para almacenar información o de una discapacidad para emplear una estrategia adecuada para recuperar el conocimiento almacenado. De tal forma, proponemos que en un futuro se

utilicen tareas que permitan distinguir cuál de éstos elementos de la memoria se encuentra afectado.

En resumen, el análisis de las subpruebas de la escala verbal del WISC-RM muestra que los niños que participaron en nuestra investigación tienen dificultad en las habilidades de *comprensión y expresión verbal, juicio social, razonamiento verbal numérico, memoria a largo plazo y cálculo numérico*, mientras que la memoria auditiva a corto plazo, el razonamiento verbal abstracto y la capacidad de análisis y síntesis verbal se encuentran conservadas.

En cuanto a la escala de ejecución, observamos que los niños con LAL obtuvieron puntuaciones menores que los niños sanos en las seis subpruebas. Sin embargo, las diferencias fueron significativas en las tareas de figuras incompletas, diseño con cubos y claves pero no, en las de ordenación de dibujos, rompecabezas ni laberintos.

De acuerdo con Kaufman (1982), las capacidades que comparten las subpruebas que mostraron diferencias significativas señalan que los niños con LAL tienen dificultades en las tareas que requieren de la *percepción visual de estímulos abstractos* y de la *reproducción de modelos*. Estas son habilidades que se necesitan para realizar las subpruebas de diseño con cubos y claves. Además, observamos dificultades en las tareas que implican *memoria visual*; es decir, en las subpruebas de figuras incompletas y en claves.

En general, podemos considerar que los sobrevivientes de LAL presentan el factor de *organización perceptual*, ya que presentaron diferencias significativas en las tareas de figuras incompletas y diseño con cubos.

Según el análisis de las capacidades específicas que mide cada una de las subpruebas de la escala de ejecución, los niños con LAL de nuestro estudio presentan dificultades en el *reconocimiento y en la discriminación visual*, así como en la *memoria visual a largo plazo* (figuras incompletas). También muestran dificultades en el proceso de *análisis y síntesis visual*; es decir, en la capacidad para percibir y analizar formas a través de la descomposición de un todo en sus partes para después volverlo a conjuntar, en la *organización visuoperceptual*, la *integración visuomotora*, en la *visualización espacial* y en la *formación de conceptos abstractos* (diseño con cubos).

Asimismo, de acuerdo a las capacidades que implica la realización de la subprueba de claves, los niños con LAL tienen problemas en la *velocidad y en la precisión de la coordinación visuomotora*, en la *memoria visual a corto plazo* y en el *seguimiento de instrucciones*.

Como mencionamos anteriormente, encontramos que los sobrevivientes de LAL presentan dificultades en la percepción visual de estímulos abstractos, sin embargo, observamos que cuando los estímulos visuales contienen significado, la capacidad de percepción es adecuada en estos pacientes. Las subpruebas que manejan estímulos visuales con significado son ordenación de dibujos y rompecabezas, que además, requieren de la capacidad de síntesis. De tal forma, mientras que los resultados encontrados en la tarea de diseño con cubos, indican que los niños del GE muestran dificultades en la capacidad de síntesis, las puntuaciones obtenidas en ordenación de dibujos y en rompecabezas lo contradicen. Posiblemente, esta aparente contradicción se deba a que la dificultad sea específicamente en la síntesis de estímulos con significados abstractos y no cuando los estímulos son concretos y poseen un significado.

Asimismo, el que no se observaran diferencias en las subpruebas de ordenación de dibujos y laberintos podría sugerir que la capacidad de planeación se mantiene conservada en los niños que reciben QT IT.

En general, las tareas de ordenamiento de dibujos, de rompecabezas y de laberintos están relacionadas con la habilidad para anticipar consecuencias y con la capacidad para establecer relaciones entre las partes, así como con el manejo de conceptos de tiempo y la secuenciación temporal.

En resumen, los niños tratados con QT presentaron problemas en la *percepción visual de estímulos abstractos*, en la *reproducción de modelos*, en la *memoria visual a corto y a largo plazo*, en el *reconocimiento* y en la *discriminación visual*, en la capacidad de *análisis y síntesis visual de materiales abstractos*, en la *organización visuoperceptual*, en la *integración visuomotora*, en la *visualización espacial* y en la *formación de conceptos abstractos*, en la *velocidad y en la precisión de la coordinación visuomotora*.

De acuerdo a lo anterior, podemos concluir que los sobrevivientes de LAL de nuestro estudio presentan una moderada alteración global de la capacidad cognoscitiva; es decir, tienen dificultades en la realización de actividades que requieren tanto de habilidades verbales como perceptuales. Asimismo, al parecer, la QT IT causa en nuestros pacientes alteraciones semejantes a la de los pacientes de otros países que recibieron un protocolo de tratamiento más agresivo que incluía RT para prevenir la infiltración de células leucémicas en el SNC.

El que los sobrevivientes de LAL de nuestro estudio presentaran una disminución de la capacidad cognoscitiva general puede interpretarse como un indicador de daño cerebral difuso causado por la QT IT que incluye la administración de metotrexato, hidrocortisona y arabinósido de citosina. Esta conclusión se apoya en los hallazgos de Crosley et al (1978), quienes observaron una relación entre el grado de atrofia cerebral, caracterizado por la pérdida irregular de neuronas en las seis capas de la corteza, y la administración de metotrexato intratecal. Sin embargo, con nuestro estudio, no podemos detectar si la QT IT afecta el desarrollo y la maduración del SNC o produce un daño en las estructuras cerebrales que ya han alcanzado su máximo nivel de funcionamiento.

### ***Procesos de atención***

En nuestro estudio, evaluamos diferentes elementos de la atención. Entre estos, la capacidad para sostener la atención fue valorada con la Prueba de Ejecución Continua (versión X) y la capacidad de atención visuoespacial a través de la Prueba Visuoespacial Periférica de Posner.

En la Prueba de Ejecución Continua X (CPT) no observamos diferencias significativas entre los grupos. La ejecución de los niños con LAL a lo largo de la tarea fue semejante a la de sus controles en el número de aciertos, de errores y omisiones, en el tiempo de reacción y en los índices A' y B'.

La CPT es una de las tareas que se utilizan con mayor frecuencia para medir el sostenimiento de la atención durante periodos prolongados y para su ejecución se

requiere de un mecanismo de alerta que implica una disposición general del organismo para procesar la información que le llega. Las estructuras cerebrales implicadas en el alertamiento y en el sostenimiento de la atención son principalmente la formación reticular del tallo cerebral y los núcleos talámicos reticulares.

En general, el nivel de ejecución de ambos grupos fue alto, lo cual podría indicar que la capacidad para mantener la atención a lo largo de la tarea se encuentra estable y no es afectada por la administración prolongada de quimioterapia en el SNC. Sin embargo, dado que de las distintas versiones que existen de la CPT (x, ax, xx), nosotros utilizamos la que tiene un menor nivel de complejidad, probablemente la falta de diferencias entre los grupos pudiera deberse a que ésta no fue una prueba sensible al posible deterioro atencional.

Al respecto, en un estudio con niños con déficit de atención con hiperactividad que utilizó la misma versión de la CPT que nosotros, se encontró que esta prueba fue sensible las dificultades para sostener la atención durante un tiempo prolongado, lo cual se ve reflejado en una menor habilidad para detectar los estímulos, pero no en un incremento en el tiempo de reacción (Morales, 1999).

En conclusión, podemos decir que el nivel de alertamiento y el sostenimiento de la atención requeridos para la realización de la CPT (x) funcionan adecuadamente en los niños que recibieron QT IT como medida profiláctica del SNC. No obstante queda la duda de que si al emplear una prueba que implique una mayor demanda de recursos atentos, como la CPT (xx), los posibles déficits pudieran haberse manifestado.

En cuanto a la prueba de atención visuoespacial de Posner, encontramos que los grupos presentaron diferencias significativas en el porcentaje de detección. Los niños con LAL tuvieron una menor ejecución que los niños control en los ensayos que se presentaron sin pista. Este hallazgo podría estar relacionado con el efecto de costo mencionado por Posner et al. (1980) en donde se observa que cuando la atención está enfocada en un lugar particular, no se procesan tan eficientemente los estímulos que aparecen en otros sitios fuera del foco de atención.

Con respecto al tiempo de reacción, no encontramos diferencias significativas entre los grupos. Sin embargo, vimos que tanto los niños con LAL como los sanos

presentaron un tiempo de reacción significativamente menor en los ensayos en donde el estímulo se presentó precedido de una pista válida. Al respecto, se ha reportado que la detección de un estímulo visual es más eficiente cuando al sujeto se le indica con una pista el lugar dónde éste se presentará. A este fenómeno se le ha denominado el efecto de beneficio y se caracteriza por una disminución en el tiempo de reacción. El efecto de beneficio se calcula restándole al tiempo de reacción obtenido en la pista válida el tiempo de reacción obtenido en la condición de pista inválida o de la condición sin pista (Posner, 1980).

En nuestro estudio, los sujetos con LAL presentaron un ahorro de 36 mseg., mientras que en los controles fue de 103 mseg. El que los niños sanos obtuvieran un ahorro mayor en el tiempo de sugiere que los niños normales pueden utilizar de una manera más efectiva las pistas visuales para enfocar su atención.

Las regiones cerebrales implicadas en la atención visuoespacial son la corteza parietal que está relacionada con el desenganchamiento del área visual atendida; el colículo superior que participa en el control de los movimientos oculares hacia otra ubicación espacial; y el núcleo pulvinar lateral del tálamo que se ha involucrado con la fijación en una nueva ubicación espacial (Posner y Presti, 1987).

Los resultados obtenidos en las tareas utilizadas para evaluar los procesos de atención señalan que los sobrevivientes de LAL poseen una capacidad adecuada para sostener la atención por un tiempo prolongado pero, procesan de forma ineficaz los estímulos que se presentan en lugares diferentes del foco que se está atendiendo y no utilizan de manera óptima la presentación de pistas visuales para enfocar su atención.

El que los niños con LAL de nuestra investigación presentaran dificultades en el procesamiento de una tarea de atención visuoespacial está en estrecha relación con el desempeño que obtuvieron en la escala de ejecución del WISC-RM, en donde las tareas que implican la percepción visual de estímulos abstractos, visualización espacial e integración y velocidad visuomotora tuvieron una menor puntuación en comparación a los niños sanos.

Los resultados de nuestro estudio sugieren que la administración de QT IT no afecta el funcionamiento de las estructuras neuronales encargadas de mantener un

estado de alertamiento y el sostenimiento de la atención. De acuerdo a la teoría de Luria, estas estructuras conforman la primera unidad funcional del cerebro y alcanzan su madurez durante el primer año de vida, lo cual podría hacerlas menos susceptibles a los efectos tóxicos de los fármacos aplicados directamente en el SNC, aunque por otra parte, está la posibilidad de que debido a que éste es un sistema que tiene elementos distribuidos en diferentes regiones cerebrales y que comprende un número muy grande de neuronas, las cuales presentan un alto grado de ramificación en diferentes regiones corticales, se pudiera ver facilitada la expresión de los mecanismos plásticos.

El que se observara que los niños con LAL tienen dificultades en el procesamiento de los estímulos que aparecen fuera de su foco de atención y en la utilización de pistas visuales para realizar un cambio a otro lugar diferente del que se está atendiendo podría sugerir una alteración de la segunda unidad funcional de Luria. Esta unidad tiene la función de analizar los estímulos del medio exterior y está representada por las regiones posteriores del cerebro e incluye las áreas primarias y de asociación de la corteza. Dentro de la corteza de asociación, se encuentran las áreas secundarias que se encargan de realizar una integración intramodal de los estímulos (p.e., reconocimiento de información visual) y las áreas terciarias que son responsables de realizar funciones más complejas de integración intermodal (p.e., una tarea que requiera procesar información visual y espacial). y que logran su máximo desarrollo alrededor de los cinco años. De tal forma, dado que nuestros sujetos recibieron la QT IT alrededor de los cuatro años de edad, posible que se hubiera producido la afectación de las áreas de asociación secundarias que estaban en pleno proceso de desarrollo.

Los resultados de las investigaciones que han evaluado la atención en pacientes que recibieron QT IT sin RT difieren de los nuestros en cuanto a las pruebas utilizadas y los hallazgos reportados. En su estudio, Giralt et al. (1992) evaluaron la atención auditiva mediante la subprueba de retención de dígitos del WISC y la atención visual a través de una prueba de "doble marca". Los autores encontraron que los sobrevivientes a largo plazo de LAL que recibieron QT IT presentaron un menor desempeño en

comparación a los niños sanos del grupo control. De esta forma concluyen que tanto la atención auditiva como la visual se encuentran afectadas por la QT IT.

En nuestro estudio, a diferencia de Giralt, la subprueba de retención de dígitos no mostró diferencias significativas entre los grupos, pero cabe destacar que ésta no es una tarea diseñada para medir los procesos de atención de manera tan fina como la prueba de Posner, sino que más bien evalúa memoria de corto plazo. De tal forma que posiblemente no tenga la susceptibilidad suficiente para detectar alteraciones en estas funciones, por lo que en nuestro estudio queda la interrogante de cuál es el estado funcional de la atención auditiva.

Por su parte Brown y cols (1992b) administraron la prueba de apareamiento de figuras familiares para evaluar la atención y la impulsividad. No encontraron diferencias significativas en el número de errores ni en el tiempo de reacción al comparar el desempeño de cuatro grupos de pacientes leucémicos que se encontraban en fases diferentes del tratamiento. Sin embargo en la prueba Detroit de aptitudes para el aprendizaje observaron que cuatro años después del diagnóstico inicial, los niños presentaron una disminución significativa en las tareas relacionadas con el factor de atención mantenida (imitación de oraciones, instrucciones orales, secuencias de palabras, reproducción de diseños, secuencias de objetos, secuencias de letras).

Por otra parte, los autores (Rowland 1984; Copelan et al., 1996) que han evaluado el grado de distractibilidad en los niños tratados sólo con QT IT a través de las subpruebas del WISC no han encontrado dificultades, mientras que por el contrario en los que recibieron RT se observa que los factores de comprensión verbal, organización perceptual y grado de distractibilidad muestran deterioro (Rowland 1984). De igual forma, tampoco se ha visto que la QT IT afecte el índice de atención/concentración y memoria a corto plazo obtenido mediante el WISC. Este índice se calcula a través de la diferencia entre la media de las puntuaciones logradas en las subpruebas de retención de dígitos y aritmética y la media de las otras subpruebas verbales (Tamaroff 1982).

En conclusión, el proceso de atención está conformado por diversos elementos a los cuales subyacen numerosas estructuras cerebrales. De tal forma, al parecer, no todas las estructuras del SNC muestran la misma susceptibilidad. Nosotros

encontramos que la aplicación de QT IT parece afectar las habilidades de atención visuoespacial en los sobrevivientes de LAL, pero en cuanto a la capacidad de alertamiento, es necesario realizar una exploración más detallada a través de tareas que requieran una mayor demanda atencional, con el propósito de confirmar si ésta capacidad está realmente conservada.

### ***Procesos de memoria y aprendizaje***

La memoria es uno de los procesos cognoscitivos más complejos y por lo tanto más sensible al daño cerebral. La memoria está implicada en muchas funciones psicológicas, como por ejemplo, la adquisición del lenguaje, y a la vez varios procesos cognoscitivos, como la atención, pueden ser mediadores de las funciones mnésicas (Ardilla y Rosselli, 1992). Por tal motivo, consideramos de gran importancia aplicar una serie de tareas que nos permitiera valorar si la administración de QT IT afecta los procesos de memoria y aprendizaje en los sobrevivientes de LAL.

En la literatura se ha reportado que los niños con LAL tratados con QT IT muestran dificultades en las tareas de serie de fotos y en memoria espacial de la escala de Kaufman (Brown et al., 1992a) y en la memoria auditiva a corto plazo valorada con la recuperación de historias de Taylor/Babcock (Brown et al., 1992b). Asimismo, Giralt y colaboradores (1992) encontraron alteraciones en la memoria y el aprendizaje no verbal medido con la prueba de la figura compleja de Rey-Osterreith y con los laberintos de Porthaus, respectivamente. Estos hallazgos, indican que se ha observado una mayor consistencia en cuanto a que los procesos de memoria no verbal están más afectados en los niños que recibieron QT IT.

En nuestro estudio observamos que los niños con LAL obtuvieron puntuaciones más bajas que los niños sanos en todas las subpruebas e índices principales de la batería de memoria y aprendizaje. Las diferencias fueron significativas en los índices de memoria verbal, memoria no verbal, recuerdo diferido y en el índice compuesto de memoria. Sin embargo, cabe destacar que las bajas puntuaciones en estos índices se deben solo a algunas subpruebas que los conforman, por tal motivo creemos que al

realizar un análisis de los procesos subyacentes a cada una de las subpruebas nos brindará mayor información de los elementos de la memoria que se encuentran afectados en los niños con LAL.

Las subpruebas de la escala de memoria verbal que presentaron diferencias significativas fueron las de recuerdo de pares, retención de dígitos progresivos y retención de letras progresivas. Específicamente, la subprueba de recuerdo de pares, está relacionada con el aprendizaje inmediato que requiere la asociación de dos palabras y a la recuperación de la información mediante la presentación de un estímulo (una de las palabras del par). De tal forma, creemos que los niños con LAL muestran dificultades en la *memoria y el aprendizaje asociativo*. Un hallazgo que se opone a los resultados en la tarea de recuerdo de pares, es que no se observaron diferencias en la subprueba de memoria para historias relacionada también con la memoria y el aprendizaje asociativo, no obstante, el que no se observaran diferencias en ésta tarea, y en las de recuerdo selectivo de palabras, recuerdo de objetos, retención de dígitos y de letras inversas podría indicar, en primera instancia que la capacidad de recuerdo libre se encuentra conservada, ya que en ninguna de estas subpruebas se utiliza pista alguna durante la evocación. Asimismo, la recuperación de historias, de números y letras implica un componente secuencial de la memoria que parece estar conservado en los sobrevivientes de LAL.

El que los sobrevivientes de LAL obtuvieran una puntuación más baja en las tareas de retención progresiva de dígitos y de letras en comparación a los niños sanos contradice nuestros hallazgos en el WISC-RM, ya que la prueba de dígitos no mostró diferencias significativas. Estas diferencias podrían explicarse porque en ambos instrumentos se califica de forma distinta la tarea. En el WISC-RM los sujetos tienen que recordar en cada ensayo una serie completa de dígitos para obtener un punto, mientras que en la otra batería se otorga un punto por cada dígito o letra recordada en la posición correcta, por otra parte, es necesario destacar que en la prueba de dígitos de WISC-RM se realiza un promedio entre la puntuación obtenida en la retención progresiva de los números y la retención inversa, mientras que en el TOMAL se consideran como dos tareas distintas.

El que los niños con LAL mostraran diferencias significativas en las tareas de retención progresiva de dígitos y letras, pero no en las de retención inversa, ni en la de dígitos progresivos del WISC-RM nos hace dudar acerca de si realmente la memoria a corto plazo, y en especial la memoria de trabajo, son sensibles a los efectos de QT IT.

Por otra parte, los resultados de la investigación de Brown et al. (1992b) contradicen nuestros datos, ya que mientras ellos encontraron que los niños con LAL tienen dificultades en la recuperación de historias, nosotros observamos que los niños con LAL pueden recuperar las historias inmediatamente después de haberlas escuchado. De tal forma, creemos que en un futuro sería importante administrar una serie de pruebas más específicas que permitan determinar si los niños con LAL presentan alteraciones en estos elementos de la memoria verbal de corto plazo.

En resumen, encontramos que la *memoria y el aprendizaje verbal asociativo* están afectados en los niños con LAL, mientras que la memoria secuencial está conservada. Por otra parte, nuestros resultados nos impiden aclarar los efectos de la QT IT en los procesos de memoria verbal de corto plazo y en la capacidad de memoria de trabajo.

En cuanto a la estrategia de recuperación utilizada, es necesario utilizar instrumentos más finos que nos permitan confirmar si los niños que recibieron QT IT tienen conservados los mecanismos de registro y de almacenamiento de la información a corto plazo y si a su vez, presentan una mayor susceptibilidad a la interferencia, ya que observamos que la presentación de una pista verbal dificultó la evocación de los estímulos, mientras que el recuerdo espontáneo la facilitó.

En la escala de memoria no verbal, los niños con LAL obtuvieron puntuaciones significativamente más bajas en las subpruebas de memoria de rostros y memoria espacial en comparación a los niños sanos. La baja puntuación en la tarea de memoria de rostros implica una dificultad para *reconocer e identificar una serie de elementos que contienen un significado no verbal*. Este hallazgo está en estrecha relación con los resultados observados en la escala de ejecución de WISC-RM, en donde los niños con LAL mostraron dificultades en las tareas que requieren del *reconocimiento* y de la *discriminación visual*. Por otra parte, el menor desempeño en la tarea de memoria espacial implica una dificultad para recordar la *localización de los estímulos* y pudiera

estar correlacionado con las dificultades que observamos en las tareas que requieren de visualización espacial en el WISC-RM y con los resultados de la tarea visuoespacial de Posner que indicaron problemas para procesar eficientemente los estímulos que se presentan fuera del foco que se está atendiendo.

Nuestros hallazgos se corroboran con los resultados de Brown y sus colaboradores (1992a), quienes observaron que la QT IT afecta el desempeño de los niños con LAL en las tareas de serie de fotos y en las de memoria espacial de la escala de Kaufman. Aunque estas tareas no son las mismas que utilizamos en nuestro estudio, prácticamente evalúan los mismos procesos que están alterados en nuestros sujetos de estudio.

Por otra parte, el que Giralt y sus colaboradores (1992) reportaran alteraciones en la memoria y el aprendizaje no verbal, nos estaría indicando que un componente visuomotor de la memoria y del aprendizaje está afectado en los pacientes que ellos evaluaron, ya que utilizaron figura compleja de Rey-Osterreith y con los laberintos de Porthaus. Estos hallazgos difieren de los nuestros, ya que encontramos que los niños con LAL cuentan con la capacidad para recuperar secuencias que implican un componente motor.

Las subpruebas de la escala de memoria no verbal que mostraron un desempeño semejante entre los grupos fueron las de recuerdo selectivo visual, memoria visual abstracta, memoria secuencial visual e imitación manual. De tal forma, al parecer, la QT IT no afecta el recuerdo visual de materiales que contienen elementos secuenciales, abstractos y motores.

En resumen, observamos que los niños con LAL tienen dificultad para recordar un conjunto de rasgos que contienen un significado no verbal y para recordar la localización espacial de los estímulos. Sin embargo, conservan los procesos de memoria visual cuando se requiere de la capacidad de abstracción y de las habilidades secuenciales y motoras.

En cuanto a las tareas de recuerdo diferido, solamente la subprueba de memoria para historias se vio afectada en los pacientes con LAL, de tal forma que este resultado indica que la *memoria verbal a largo plazo*, mediada por el funcionamiento de la

corteza temporal y necesaria para la acumulación de información, si es susceptible a los efectos de la QT IT. Estos hallazgos se corroboran con las bajas puntuaciones en las tareas de información, aritmética y vocabulario del WISC-RM.

En conclusión, encontramos que los niños con LAL que recibieron QT IT muestran dificultades en la *memoria y el aprendizaje verbal asociativo*, en la *memoria visuoespacial* y en la capacidad para *identificar y reconocer una serie de elementos que contienen un significado no verbal*. Asimismo, observamos que presentan una alteración en la *memoria verbal a largo plazo*.

En general, la memoria es un sistema funcional complejo en donde participan diversas estructuras corticales y subcorticales. En la actualidad, se ha destacado la importancia del hipocampo y del giro hipocampal para el registro y el almacenamiento de nuevas memorias, mientras que el tálamo, especialmente el núcleo dorsomedial, parece ser fundamental para la codificación y la integración de nueva información. A nivel cortical, se ha señalado la relevancia de los lóbulos frontales en la participación de la recuperación de la secuencia temporal de la información de la memoria y en las habilidades de evocación y de metamemoria. El lóbulo temporal se ha asociado a la memoria a largo plazo, mientras que el parietal, al almacenamiento de la memoria a corto plazo (León-Carrión, 1995).

Dado que se ha demostrado que todo el cerebro participa en el funcionamiento de la memoria, los pacientes con un daño cerebral, sin importar su ubicación, pueden mostrar una ejecución disminuida en diferentes áreas de la memoria (Reynolds y Bigler, 1994).

Olton, Becker y Handelman (1979, citado en León-Carrión, 1995), han sugerido basados en sus experimentos con animales, que el funcionamiento del hipocampo está implicado en la conducta espacialmente organizada, en la memoria a corto plazo y en la memoria de trabajo. Sin embargo, el que en nuestro estudio encontráramos que los niños tratados con QT IT presentan una alteración espacial y el que a su vez, no quede clara la posible alteración de la capacidad de memoria verbal a corto plazo, nos impide inferir hasta que punto podría estar afectada la participación del hipocampo en el funcionamiento de éstos componentes de la memoria.

A manera de conclusión general, es importante mencionar que observamos que los sobrevivientes de LAL de nuestra investigación presentan una alteración de la capacidad intelectual, aunque no es de gran severidad. En cuanto a los procesos de atención, no se demostró que esté afectado el alertamiento y el sostenimiento de la atención, pero si observamos dificultades en la capacidad para procesar eficientemente los estímulos que aparecen en sitios fuera del foco de atención y en la utilización óptima de pistas visuales para enfocar su atención, lo cual está en estrecha relación con los elementos de atención visuoespacial.

En cuanto a los procesos de memoria, observamos que éstos niños tienen conservada la habilidad para recordar materiales verbales siempre y cuando tengan contenidos secuenciales; asimismo, cuentan con la capacidad para recordar materiales no verbales que incluyan un componente secuencial, abstracto o motor. No obstante, tienen afectados los procesos de memoria y de aprendizaje verbal que requieren de la asociación de estímulos, la memoria verbal a largo plazo, la memoria visuoespacial y la habilidad para identificar y reconocer una serie de elementos visuales que contienen significado. Por otra parte, encontramos que la presentación de una pista verbal dificulta la evocación de los estímulos, mientras que la recuperación espontánea la facilita.

De acuerdo a lo anterior, podríamos sugerir que la alteración específica de algunos procesos cognitivos puede reflejar la susceptibilidad de un sistema neuronal en una etapa particular del desarrollo, de tal forma que si la QT IT se hubiera administrado en otra etapa del desarrollo, hubiéramos encontrado efectos cognitivos diferentes, ya sea en la severidad del déficit encontrado o en las funciones que se hubieran afectado.

Cabe mencionar que un problema que se presenta en la interpretación de estos resultados, es que no evaluamos a un grupo de pacientes que hubiera recibido únicamente quimioterapia sistémica con el fin de disociar los efectos de la QT IT y de la quimioterapia sistémica y para controlar las faltas escolares, y los aspectos sociales y psicológicos que implica ser un paciente crónico de una enfermedad de alto riesgo.

En cuanto a la batería de memoria y aprendizaje es importante mencionar que fue utilizada como una medida exploratoria, ya que es un instrumento reciente que no ha sido adaptado y estandarizado para la población mexicana.

Los hallazgos aquí mencionados constituyen tan sólo una base para continuar explorando sobre los mecanismos que subyacen a los efectos adversos producidos en el funcionamiento neuropsicológico y en la estructura cerebral a causa de la administración de QT IT en una población mexicana de niños con LAL, ya que para conocer el funcionamiento cerebral se requiere de un abordaje complejo que incluya el estudio de los mecanismos neurofisiológicos, neuroquímicos y neuropsicológicos.

## **B. ¿Cuáles son los efectos de la edad de inicio de la QT IT sobre los procesos neuropsicológicos?**

Dado que se ha postulado que la edad en la que ocurre una lesión cerebral es un factor muy importante en la determinación de las secuelas neuropsicológicas (Obrzut y Hynd, 1986), en esta investigación nos planteamos una segunda interrogante: ¿Qué efecto tiene la edad en que los pacientes con LAL empezaron el tratamiento con QT IT sobre el funcionamiento neuropsicológico?

En la literatura se ha reportado que los niños con LAL muestran mayores alteraciones neuropsicológicas entre más temprano reciban el tratamiento profiláctico del SNC. Sin embargo, la edad en la que se acentúan las alteraciones aún no ha sido determinada con exactitud, ya que mientras algunos investigadores señalan que las secuelas son mayores cuando el tratamiento se administra antes de los cinco años (Eiser y Lansdown, 1977; Eiser, 1980), otros reportan que es a los tres años y que incluso, cuando se recibe después de los siete, las puntuaciones en las pruebas son iguales entre los niños con LAL y los controles (Jannoun, 1983). Es importante mencionar que en estos estudios, los pacientes recibieron RT además de la QT IT.

En cuanto a las investigaciones con niños que recibieron QT IT, únicamente Giralt y colaboradores (1992) han reportado que las secuelas neuropsicológicas son más notables cuando el tratamiento se administra antes de los cinco años de edad.

Basados en los hallazgos anteriores, en nuestra investigación conformamos dos grupos de niños con LAL de acuerdo a la edad en que empezaron el tratamiento. En el primer subgrupo incluimos a 9 niños que recibieron la QT IT entre los 11 meses y los 3 años 11 meses de edad (Inicio temprano), mientras que el segundo estuvo conformado por 7 niños que lo iniciaron entre los 5 y los 9 años (Inicio tardío). El grupo control de cada uno de éstos subgrupos quedó integrado por los sujetos normales correspondientes pareados por edad, sexo y nivel sociocultural. Cuatro sujetos del grupo de niños con LAL y sus respectivos controles fueron excluidos debido a que la edad en que recibieron la QT IT no correspondía del rango de edad de los subgrupos de inicio temprano y de inicio tardío.

### ***Capacidad intelectual***

En el WISC-RM, observamos que el grupo de niños de inicio temprano y el de inicio tardío tuvieron puntuaciones más bajas que sus respectivos controles en los tres cocientes intelectuales y en todas las subpruebas. Sin embargo, sólo los niños que iniciaron la QT IT tempranamente presentaron puntuaciones significativamente menores que sus controles en el CIT, CIV y CIE.

Estos resultados indican cuando la QT IT se administra después de los cinco años de edad no se afectan las habilidades de la escala verbal y de la de ejecución que participan en la capacidad de inteligencia general. Posiblemente esto se deba a que se ha señalado que el desarrollo de las áreas secundarias motoras y sensoriales finaliza hacia el quinto año de vida, siendo estas estructuras corticales las principales encargadas del aprendizaje durante los primeros años de vida. Básicamente, el desarrollo de las áreas secundarias marca el inicio del proceso de lateralización de funciones, señala el paso de los procesos sensoriomotores simples a modelos más complejos de actividad perceptivomotora (Hooper y Boyd, 1986). De manera que

podría ser que una vez que estas regiones cerebrales han madurado, disminuya el nivel de susceptibilidad a los fármacos.

En cuanto a las subpruebas de la escala verbal del WISC-RM, encontramos que el grupo de inicio temprano obtuvo un desempeño significativamente menor al de sus controles en las tareas de comprensión y dígitos, mientras que en el grupo de inicio tardío las diferencias se presentaron en las subpruebas de información y aritmética.

Los resultados anteriores nos indican que los niños que recibieron la QT IT antes de los cuatro años tienen dificultades en *evaluar y hacer uso de experiencias previas y de información práctica (juicio social)* y en la *memoria auditiva a corto plazo*; mientras que los que recibieron el tratamiento después de los cinco años presentan una alteración en tareas que implican *adquisición de conocimientos, memoria a largo plazo y cálculo aritmético*.

Es importante mencionar que los niños que iniciaron el tratamiento tardíamente presentaron únicamente dificultades en las subpruebas de información y aritmética del WISC-RM, las cuales están ampliamente influenciadas por el aprendizaje escolar y la riqueza del ambiente (Kaufman, 1982), así como por la inasistencia escolar y factores psicosociales que implica la enfermedad de LAL. Esto nos puede sugerir, que el momento en que se administró la QT IT era un período crítico en donde se tenía que estimular el desarrollo de las habilidades indispensables para la adquisición de los aprendizajes escolares. Estos resultados podrían fundamentarse de acuerdo al desarrollo de las áreas terciarias de la segunda unidad funcional de Luria (áreas posteriores de la corteza cerebral), que se caracterizan por realizar una integración intermodal y por la producción de esquemas funcionales complejos. Esta es una zona esencial para los aprendizajes escolares (Hooper y Boyd, 1986).

Con respecto a la escala de ejecución del WISC-RM, el grupo de tardío no mostró ninguna diferencia en comparación a sus controles, mientras que el de inicio temprano presentó un desempeño significativamente menor que el de su grupo control en las subpruebas de diseño con cubos, rompecabezas y claves, lo cual podría sugerir que la QT IT administrada antes de los cuatro años produce una alteración en la coordinación visomotora. Las dificultades en las tareas de diseño con cubos, rompecabezas y claves

sugieren una alteración en la capacidad de organización perceptual de los estímulos, en las funciones espaciales, en los procesos de síntesis visual, en la reproducción de un modelo y en la percepción visual de estímulos abstractos.

En resumen, los niños con LAL que recibieron la QT IT antes de los cuatro años presentan una menor capacidad intelectual en comparación a los que la recibieron después de los cinco años. Las dificultades se observan tanto en las habilidades verbales como en las perceptuales. Sin embargo, se observa una mayor alteración en los procesos de percepción visuoespacial y de coordinación visomotora. Por otra parte, las dificultades de los niños que recibieron el tratamiento después de los cinco años están asociadas principalmente con el aprendizaje escolar.

Nuestros resultados son consistentes, en parte, con los de Copeland y colaboradores (1996), quienes reportaron que la administración de QT IT sólo afecta significativamente el CIE y las habilidades perceptivomotoras en los niños que recibieron el tratamiento cuando eran más jóvenes. En este estudio no señalan la edad aproximada pero al parecer se observa una alteración más de tipo perceptual.

En conclusión, la edad en que se administra el tratamiento profiláctico en el SNC es un factor que debe considerarse en la evaluación de los procesos neuropsicológicos y en la elaboración de programas de rehabilitación, ya que si bien, se observa que los niños pequeños tienen mayores alteraciones, los más grandes no están exentos de presentar alguna dificultad.

### ***Procesos de atención***

Los sujetos de nuestro estudio presentaron cambios en su desempeño a lo largo de la tarea de ejecución continua. Sin embargo, al comparar al GE de inicio temprano y al de inicio tardío con sus respectivos GC en la prueba de ejecución continua, encontramos un desempeño semejante a lo largo de la tarea en el número de aciertos, errores y omisiones, en el tiempo de reacción y en el índice A'. Estos resultados indican que la edad en la que se administra el tratamiento profiláctico del SNC no es un factor importante que afecte el sostenimiento de la atención de los niños con LAL.

En resumen, al parecer, la edad en la que se aplica el tratamiento profiláctico en el SNC no afecta la capacidad para sostener la atención durante un tiempo prolongado. Este hallazgo sugiere, de acuerdo a la teoría de Luria, que la administración de QT IT que generalmente se realiza después del primer año de vida, no afecta a las estructuras neuronales encargadas de mantener un estado de alertamiento y el sostenimiento de la atención (la primera unidad funcional del cerebro), posiblemente debido a que éstas han alcanzado su madurez durante el primer año de vida.

En la prueba de atención visuoespacial de Posner, se ha reportado que la detección de un estímulo visual es más eficiente cuando al sujeto se le indica con una pista el lugar dónde éste se presentará. Como se mencionó anteriormente, a este fenómeno se le ha denominado el efecto de beneficio y está caracterizado por una más clara disminución en el tiempo de reacción que en un aumento en el número de aciertos (Posner, 1980).

En nuestro estudio encontramos que los niños que empezaron el tratamiento antes de los cuatro años presentaron el mismo número de aciertos que el GC en los tres tipos de pista (válida, inválida y sin pista), pero no mostraron el efecto del beneficio en el tiempo de reacción, como los niños del grupo control. Es posible que la buena ejecución, en términos de aciertos, se deba a que únicamente se enfocaron en atender el estímulo sin tomar en cuenta la presentación de la pista, lo cual se ve reflejado en que los niños con LAL respondieron con la misma velocidad si el estímulo se presentaba en el lugar indicado por la pista que en el que no la presentaba. De esta forma, al parecer no se cumplió con los propósitos de la tarea, ya que la pista no les facilitó el dirigir y enfocar su atención hacia uno de los lados debido a que estaban atendiendo a ambos lados donde se podía presentar el estímulo, siendo casi nulo el efecto del beneficio que deberían recibir de la pista válida (43 mseg). Al parecer, los niños del GC de éstos pacientes, fueron los únicos que podrían haberse beneficiado de la pista ya que presentaron un ahorro de 184 mseg.

Los niños que iniciaron la QT IT posteriormente tuvieron un nivel de detección significativamente menor, en cuanto al número de aciertos, que el de sus controles en los ensayos que se presentaron sin pista. Sin embargo, en cuanto al tiempo de

reacción, ninguno de los dos grupos presentaron el efecto del beneficio, ya que los niños con LAL tuvieron un ahorro de 25 msec y el de los controles fue de 46. De tal forma, no queda claro porque a pesar de que ambos grupos utilizaron la misma estrategia de no atender la pista, los niños sanos tuvieron una mayor cantidad de aciertos que los niños con leucemia en ésta tarea.

En general, la tarea de Posner se utiliza para evaluar la atención enfocada, pero dado que los niños no siguieron la instrucción de primeramente centrarse en un punto de fijación y después atender a la presentación de la pista, entonces ésta prueba estaría valorando la atención dividida porque se está atendiendo simultáneamente a ambos lados del punto de fijación. De esta forma, la menor ejecución de los niños con LAL que empezaron el tratamiento después de los cinco, años indicaría que posiblemente tengan afectados los sistemas involucrados en los procesos de atención dividida, ya que aun cuando emplean la misma estrategia que los niños del grupo control, presentan una peor ejecución.

En conclusión, el funcionamiento de las estructuras cerebrales responsables de mantener el estado de alerta y el sostenimiento de la atención es independiente de la edad en la que se administró la QT IT en los sobrevivientes de LAL. Por otra parte, nuestros resultados en la prueba de Posner nos impiden determinar el estado de la atención enfocada, por lo que sugerimos que en futuros estudios se tenga un mejor control para que los sujetos sigan las instrucciones de la tarea, pero a la vez nos permiten señalar que la posible afectación de los sistemas que participan en la atención dividida es dependiente de la edad en que se administra la QT IT.

### ***Procesos de memoria y aprendizaje***

Los resultados en el TOMAL mostraron que los niños con LAL que recibieron la QT IT antes de los cuatro años presentaron un menor rendimiento que sus controles en los índices de memoria verbal, memoria no verbal y en el índice compuesto de memoria, mientras que los niños con LAL que la recibieron después no tuvieron diferencias en ninguno de los cuatro índices en comparación con sus controles. Como mencionamos anteriormente, pensamos que el análisis de las subpruebas y de los

procesos que proporciona mayor información de los elementos de la memoria que se encuentran afectados dependiendo de la edad en la que se administró el tratamiento.

En nuestro estudio, los niños que recibieron el tratamiento tempranamente presentaron dificultades, en comparación a sus controles, en las tareas de dígitos progresivos y en el recuerdo de pares, mientras que el grupo que lo recibió en una edad posterior sólo presentó una menor ejecución que su grupo control en la subprueba de letras progresivas.

De esta forma, los niños que recibieron la QT IT antes de los cuatro años parecen tener dificultades en la *memoria* y en el *aprendizaje asociativo*, mientras que ambos grupos de niños con LAL, independientemente de la edad en que recibieron la QT IT, presentan dificultades en la *memoria verbal a corto plazo* de acuerdo con los resultados del TOMAL.

El que los niños tratados antes de los cuatro años mostraran dificultades en la tarea de pares asociados podría sugerir una discapacidad para utilizar de manera efectiva las pistas verbales, mientras que el buen desempeño en las subpruebas de memoria para historias, recuerdo selectivo de palabras, recuerdo de objetos, retención de dígitos y de letras inversas podría indicar, en primera instancia, que la capacidad de recuerdo libre y la memoria para materiales verbales y secuenciales se encuentran conservadas.

Las dificultades que presentaron los sobrevivientes de LAL en las tareas de retención progresiva de dígitos (inicio temprano) y de letras (inicio tardío) contradicen nuestros hallazgos obtenidos en el WISC-RM, ya que en la prueba de dígitos se observaron diferencias solamente en los niños que recibieron la QT IT antes de los cuatro años de edad. Dadas las dificultades que mencionamos anteriormente en cuanto a la interpretación de las tareas de retención de dígitos y de letras del WISC-RM y del TOMAL, consideramos de importancia valorar en mayor detalle la memoria a corto plazo de los sobrevivientes de LAL, ya que los resultados de ésta investigación impiden determinar si este proceso está alterado y si es dependiente de la edad del tratamiento.

En la escala de memoria no verbal, los niños con LAL que empezaron el tratamiento temprano obtuvieron un menor desempeño en la tarea de memoria espacial, mientras que los que fueron tratados en una edad posterior, mostraron dificultades en la subprueba de memoria de rostros, en comparación con sus respectivos controles.

El que los niños que iniciaron la QT IT antes de los cuatro años presentaran una menor habilidad para recordar la *localización de los estímulos* puede estar correlacionado con las dificultades que observamos en las tareas del WISC-RM que requieren de visualización espacial. Sin embargo, por otra parte, estos hallazgos se oponen a los resultados que obtuvimos de la tarea visuoespacial de Posner, en donde estos niños tuvieron una adecuada ejecución.

Las dificultades en la habilidad para recordar rostros, nos sugieren que los niños tratados después de los cinco años tienen alterada la capacidad para *reconocer e identificar una serie de elementos que contienen un significado no verbal*. Este hallazgo no se corrobora con los resultados observados en el WISC-RM, ya que estos sujetos no mostraron diferencias en ninguna tarea de la escala de ejecución de WISC-RM. Sin embargo, es posible que exista una relación entre las dificultades que se presentaron en la detección de estímulos y en el reconocimiento de estímulos no verbales de la tarea de Posner.

En las tareas verbales y no verbales de recuerdo diferido ninguno de los GE presentaron diferencias en comparación con su respectivos controles. No obstante hay que recordar que el grupo que recibió la quimioterapia después de los cinco años de edad, presentó dificultades en las tareas del WISC-RM que evalúan la adquisición de conocimientos y la memoria a largo plazo. El que no se presentaran dificultades en las tareas de TOMAL podría explicarse en cuanto al periodo de retención de la información, ya que solamente transcurren 30 minutos a partir de que se terminó de aplicar la primera subprueba para administrar nuevamente las primeras cuatro subpruebas que conforman la escala de recuerdo diferido.

En resumen, encontramos que la *memoria y el aprendizaje verbal asociativo* y la *evocación con la ayuda de pistas verbales*, así como la habilidad para recordar la

*localización de los estímulos* están alteradas en los niños con LAL que recibieron QT IT antes de los cuatro años de edad, mientras que la memoria verbal y secuencial, la habilidad para la recuperación libre, así como la capacidad de recordar materiales visuales que contienen elementos secuenciales, abstractos y motores están conservadas.

Los niños tratados después de los cinco años de edad presentan una alteración aparente en la memoria a corto plazo y en la habilidad para *reconocer e identificar una serie de elementos que contienen un significado no verbal*, mientras que conservan la capacidad para recordar materiales verbales que contienen asociaciones y secuencias, la memoria a largo plazo, la evocación libre y mediante pistas, así como la capacidad de recuerdo de materiales visual que contienen elementos secuenciales, abstractos y motores.

De acuerdo a la literatura, solamente Giralt et al. (1992) han reportado que los niños menores de cinco años al recibir el tratamiento, presentan dificultades en la memoria no verbal en comparación a los niños de mayor edad. Nuestros resultados están en desacuerdo con este hallazgo debido a que nosotros encontramos que tanto los niños con LAL que recibieron la QT IT antes de los cuatro años, como los que la recibieron después presentan dificultades, aunque diferentes, tanto en la memoria verbal como en la no verbal. Sin embargo, cabe mencionar que en la investigación citada se reunieron los niños tratados con RT y los que recibieron QT IT debido a que los autores no encontraron diferencias entre la modalidad de tratamiento.

Dentro del marco de la neuropsicología infantil, el factor evolutivo que ha provocado mayor debate es la edad en la que ocurre una lesión cerebral (Obrzut y Hynd, 1986, citados en Obrzut y Hynd, 1986). Se ha encontrado que una lesión cerebral ocurrida durante el desarrollo de los procesos neuropsicológicos se puede conducir a tres posibilidades. La primera es que se interrumpan o bloqueen las funciones que están en vías de adquisición, la segunda posibilidad es que se presente un déficit en la función debido a un retraso en su aparición y finalmente, puede suceder que la lesión cause la pérdida de las funciones ya adquiridas (Lopera, 1992).

Por otra parte, se ha observado una disociación entre la edad en la que ocurre una la lesión y la edad en que aparece el síntoma. Se ha encontrado que el síntoma puede aparecer mucho tiempo después de que sucedió la lesión; por ejemplo, una lesión a los seis meses de edad no provoca alteraciones del lenguaje hasta la edad de adquisición del mismo.

En la mayoría de las investigaciones que consideran la influencia de la edad sobre el funcionamiento neuropsicológico, al momento de administrar el tratamiento profiláctico en el SNC, han utilizado RT además de QT IT (Eiser y Lansdown, 1977; Eiser, 1978,1980; Jannoun, 1983; Halberg, 1991). En estos estudios, no se ha determinado la edad en donde se manifiestan las diferencias, ni tampoco se ha concluido el tipo de alteración que se presenta con mayor consistencia. De tal forma que mientras algunos investigadores reportan que los pacientes que recibieron RT antes de los 5 años de edad tienen mayores dificultades en las habilidades cuantitativas, de memoria y motoras, mientras que las habilidades verbales están conservadas (Eiser y Lansdown, 1977), otros señalan que cuando se administra la RT antes de los 3 años se observa un menor desempeño en el CIV, CIE y CIT y en las subpruebas de semejanzas, aritmética, diseño con bloques y rompecabezas en comparación con los niños tratados entre los 3 y los seis años de edad, quienes a su vez, tienen mayores dificultades que sus controles, en la memoria a corto plazo, el razonamiento no verbal y en la velocidad en el procesamiento de la información; mientras que por otra parte, los niños que recibieron el tratamiento después de los siete años obtuvieron CI's semejantes a los de sus controles (Jannoun, 1983).

Solamente en la investigación de Jannoun (1983) se observó, al igual que en la nuestra, que la capacidad cognitiva general muestra un mayor deterioro en los niños que recibieron la profilaxis del SNC cuando eran más pequeños. No obstante, a diferencia este estudio, nosotros encontramos que también los niños que recibieron la QT IT en etapas posteriores presentan puntuaciones menores que sus controles en algunas tareas.

En general, los resultados de nuestro estudio muestran que una agresión al SNC en cualquier etapa de la infancia puede afectar el desempeño en tareas cognitivas. No

obstante, la distribución de las alteraciones parece estar relacionada con la edad de la agresión y al parecer, cuando la agresión ocurre más tempranamente las secuelas son más notables.

En conclusión, la edad en la que se administran los fármacos en el SNC es un factor de extrema importancia para el posterior desarrollo neuropsicológico de los sobrevivientes de LAL, ya que la maduración de las funciones cognitivas es un proceso que dura muchos años. Estas funciones se van desarrollando con el paso del tiempo y necesitan ir estableciéndose poco a poco debido a que es un proceso que no es posible sin el curso de la experiencia y de las relaciones con el mundo externo (Manga y Ramos, 1991; León-Carrión, 1995).

El que los niños posean un cerebro en desarrollo puede generar que el perfil resultante de una evaluación neuropsicológica durante la niñez varíe considerablemente a través del tiempo. Por lo que a futuro sería de gran interés revalorar a los sujetos de nuestra investigación utilizando los mismos instrumentos para poder detectar los posibles cambios. Sin embargo, dado que nuestro estudio no fue longitudinal, difícilmente podremos señalar en qué momento se hacen evidentes las alteraciones neuropsicológicas en los sobrevivientes de LAL que recibieron QT IT.

Con respecto a lo anterior, podríamos suponer que los efectos de la QT IT podrían manifestarse a través de una amplia diversidad en el perfil del funcionamiento neurocognitivo debido a que la organización cerebral y las capacidades del niño están en un proceso continuo y constante de desarrollo, ya que si bien es cierto que existen evidencias de que a la edad de 5 años el cerebro ha logrado en gran parte su madurez, también se sabe que diversas estructuras cerebrales continúan creciendo y modificándose aún en etapas tardías del desarrollo (Manga y Ramos, 1991). Esto podría dar como consecuencia dos posibles tendencias opuestas entre sí. La primera de ellas es que el efecto de una lesión temprana en el SNC sea menos severa que cuando ocurre en etapas posteriores, ya que el organismo en desarrollo utiliza diversos mecanismos compensatorios permitiendo que los déficits se recuperen con mayor rapidez y de forma más completa (Brailowsky y col., 1992). La segunda posibilidad es que el cerebro en desarrollo es más vulnerable a las influencias adversas, por lo que

en un momento dado pudieran establecerse una organización estructural y funcional deficiente, afectando así el desempeño cognitivo.

En la realización de nuestra investigación nos encontramos con la dificultad para controlar las variables que caracterizan a la población de niños con leucemia (edad de inicio de la enfermedad, duración del tratamiento y tiempo transcurrido desde la finalización del mismo), ya que en realidad en nuestra región, fueron pocos los pacientes que reunieron los criterios de inclusión y por lo tanto, fue imposible que tuvieran características totalmente homogéneas.

Otra dificultad fue que no tuvimos la posibilidad de comparar nuestros resultados obtenidos en las pruebas de atención y de memoria debido a que éstas no se han utilizado en la literatura citada. Posiblemente, no se han reportado datos de la población leucémica en la batería de memoria y aprendizaje (TOMAL) dada su reciente elaboración y publicación (Reynolds y Bigler, 1994).

Por otra parte, creemos que nuestro estudio proporciona valiosa información sobre el estado de las funciones neuropsicológicas de los niños sobrevivientes de LAL de nuestro país, ya que se desconocen investigaciones semejantes con éste tipo de pacientes. Asimismo, pensamos que nuestro estudio es relevante porque señala la importancia de valorar y dar seguimiento al desarrollo neuropsicológico de los niños que reciben tratamiento profiláctico del SNC a través de la administración directa de fármacos, con el propósito de brindarles el apoyo necesario para compensar las alteraciones que pudiesen presentar.

## Bibliografía

1. Abuchaibe, C. y Calvo, M. (1992). *La radioterapia en oncología pediátrica* (81-131). En Sierrasesúmaga, L., Calvo, F., Villa, I. y Cañadell, J. (eds.): *Oncología pediátrica*, cap. 5. España: Interamericana Mc Graw-Hill.
2. Banich, M., Levine, S., Kim, H. y Huttenlocher, P. The effects of developmental factors on IQ in hemiplegic children. *Neuropsychologia*, 28, 35-47, 1990.
3. Bleyer, A. Leucemia del sistema nervioso central. *Clínicas Pediátricas de Norteamérica*, 4, 851-879, 1988.
4. Brailowsky, S., Stein, D. y Will, B. (1992). *El cerebro averiado: Plasticidad cerebral y recuperación funcional*. México: Fondo de Cultura Económica.
5. Brouwers, P., Riccardi, R., Fedio, P. y Poplack, G. Long-term neuropsychologic sequelae of childhood leukemia: Correlation with CT brain scan abnormalities. *Journal of Pediatrics*, 106, 723-728, 1985.
6. Brown, R. y Madan-Swain, A. Cognitive, Neuropsychological, and Academic Sequelae in Children with Leukemia. *Journal of Learning Disabilities*, 26, 74-90, 1993.
7. Brown, R., Madan-Swain, A., Pais, R., Lambert, R., Baldwin, K., Casey, R., Frank., Sexson, S., Ragab, y Kamphaus, R. Cognitive Status of Children Trated with Central Nervous System Prophylactic Chemotherapy for Acute Lymphocytic Leukemia. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 7, 481-497, 1992a.
8. Brown, R., Madan-Swain, A., Pais, R., Lambert, R., Sexson, S. y Ragab, N. Chemotherapy for acute lymphocytic leukemia: Cognitive and academic sequelae. *Journal of Pediatrics*, 121, 885-889, 1992b.

9. Brown, R., Sawyer, M., Antoniou, G., Toogood, I., Rice, M., Thompson, N. y Madan-Swain, A. A 3-Year Follow-Up of the Intellectual and Academic Functioning of Children Receiving Central Nervous System Prophylactic Chemotherapy for Leukemia. *Developmental and Behavioral Pediatrics*, 17, 392-398, 1996.
10. Butler, R. y Copeland, D. Neuropsychological effects of central nervous system prophylactic treatment in childhood leukemia: methodological considerations. *Journal of Pediatric Psychology*, 8 (3), 319-338, 1993.
11. Copeland, D., Dowell, R., Fletcher, J., Sullivan, M., Jaffe, N., Cangir, A., Frankel, L. y Judd, B. Neuropsychological test performance of pediatric cancer patients at diagnosis and one year later. *Journal of Pediatric Psychology*, 13 (2), 183-196, 1988.
12. Copeland, D., Fletcher, J., Pfefferbaum-Levine, B., Jaffe, N., Ried, H. y Maor, M. Neuropsychological sequelae of childhood cancer in long-term survivors. *Pediatrics*, 75, 745-753, 1985.
13. Copeland, D. Moore, B., Francis, D., Jaffe, N. y Culbert, S. Neuropsychologic Effects of Chemotherapy on Children with cancer: A longitudinal Study. *Journal of Clinical Oncology*, 14 (10), 2826-2835, 1996.
14. Counsens, P. Waters, B., Said, J. y Stevens, M. Cognitive effects of cranial irradiation in leukaemia: A survey and meta-analysis. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 29, 839-852, 1988.
15. Crosley, C., Rorke, L., Evans, A. y Nigro, M. Central nervous system lesions in childhood leukemia. *Neurology*, 28, 678-685, 1978.
16. Dowell, R., Copeland, D. y Judd, B. Neuropsychological Effects of Chemoterapeutic Agents. *Developmental Neuropsychology*, 5 (1), 17-24, 1989.
17. Downie, P. Cancer in Children. *Australian Family Physician*, 26, 535-543, 1997.
18. Eiser, C. y Lansdown, R. Retrospective study of intellectual development in children treated for acute lymphoblastic leukaemia. *Archives of Disease in Childhood*, 52, 525-529, 1977.
19. Eiser, C. Intellectual abilities among survivors of childhood leukaemia as a function of CNS irradiation. *Archives of Disease in Childhood*, 53, 391-395, 1978.

20. Eiser, C. Effects of chronic illness on intellectual development: A comparison of normal children with those treated for childhood leukaemia and solid tumours. *Archives of Disease in Childhood*, 55, 766-1980.
21. Fletcher, J. y Copeland, D. Neurobehavioral effects of central nervous system prophylactic treatment of cancer in children. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 10 (4), 495-538, 1988.
22. Giráldez, J., Idoate, A., Sierrasesúmaga, L., Cerdá, J. y Villa, E. I. (1992). *Quimioterapia antitumoral (I). Conceptos generales de la quimioterapia (132-148)*. En Sierrasesúmaga, L., Calvo, F., Villa, I. y Cañadell, J. (eds.): *Oncología pediátrica*, cap. 6. España: Interamericana Mc Graw-Hill.
23. Giralt, J., Ortega, J. J., Olive, T., Verges, R., Forio, I. y Salvador, L. Long-term neuropsychologic sequelae of childhood leukemia: Comparison of two CNS prophylactic regimens. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, 24, 49-53, 1992.
24. Gómez, P., Padilla, E. y Roll, S. (1984). *WISC-RM Escala de Inteligencia Revisada para el Nivel Escolar*. México: Manual Moderno.
25. Grau, R. (1993). *La integración escolar del niño con neoplasias*. España: CEAC.
26. Guyton, A. (1977). *Tratado de Fisiología Médica*. México: Interamericana.
27. Halberg, F., Kramer, J., Moore, I., Wara, W., Matthay, K. y Ablin, A. Prophylactic cranial irradiation dose effects on late cognitive function in children for acute lymphoblastic leukemia. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, 22, 13-16, 1991.
28. Haupt, R., Fears, T., Robison, L., Mills, J., Nicholson, N., Zeltzer, L., Meadows, A. y Byrne, J. Educational Attainment in long-term survivors of childhood Acute lymphoblastic leukemia. *JAMA*, 272, 1427-1432, 1994.
29. Hertzberg, H., Huk, W., Ueberall, M., Langer, T., Meier, W., Dopfer, R., Skalej, M., Lackner, H., Bode, U., Janben, G., Zintl, F. y Beck, J. CNS late effects after ALL therapy in childhood. Part I: Neuroradiological findings in long-term survivors of childhood ALL - An evaluation of the interferences between morphology and neuropsychologica performance. *Medical and Pediatric Oncology*, 28, 387-400, 1997.

30. Hynd, G. y Obrzut, J. (1986). *Clinical Child Neuropsychology: Issues and Perspectives*. En: Obrzut, J. y Hynd, G. *Child Neuropsychology*, cap. 1 (Vol. 2) U.S.A.: Academic Press.
31. Invik, R., Colligan, R., Obetz, S. Y Smithson, W. Neuropsychologic performance among children in remission from acute lymphocytic leukemia. *Developmental and Behavioral Pediatrics*, 2 (2), 29-34, 1981.
32. Jaffe, N. Efectos colaterales tardíos del tratamiento. *Pediatr. Clin. North Am.*, 23, 233-244, 1976.
33. Jannoun, L. Are cognitive and educational development affected by age at which prophylactic therapy is given in acute lymphoblastic leukaemia? *Archives of Disease in Childhood*, 58, 953-958, 1983.
34. Kaufman, A. (1982). *Psicometría razonada con el WISC-RM*. México: Manual Moderno.
35. León-Carrión, J. (1995). *Manual de neuropsicología humana*. España: Siglo XXI de España Editores.
36. Lopera, F. (1992). Secuelas de lesión cerebral durante la primera infancia (237-252). En Rosell, M., Ardila, A., Pineda, D. y Lopera, F. (Eds.) *Neuropsicología infantil*. Colombia: Prensa Creativa.
37. Luria, A. R. (1983). *Organización funcional del cerebro*. En Smirnov, A., Lúria, A. y Nebylitzin, V. (Eds.) *Fundamentos de psicofisiología*. España: Siglo veintiuno de España Editores.
38. Luria (1976). *Atención y memoria*. México: Planeta.
39. Manga, D. y Ramos, F. (1991). *Neuropsicología de la edad escolar. Aplicaciones de la teoría de A. R. Luria a niños a través de la batería LURIA-DNI*. España: Visor.
40. Mariscal, I. (1993). *La leucemia en los niños*. México: PILAC.
41. Meadows, A., Massari, D., Fergusson, J., Gordon, J., Littman, P. y Moss, K. Declines in IQ scores and cognitive dysfunctions in children with acute lymphocytic leukaemia treated with cranial irradiation. *The Lancet*, 1015-1018, 1981.

42. Morales, G. (1999). Evaluación de la atención en niños normales y con déficit de la atención con hiperactividad (ADHD). Tesis de Maestría en Ciencia del Comportamiento, Universidad de Guadalajara, Jal.
43. Moss, H., Nannis, E. y Poplack, D. The effects of prophylactic treatment of the central nervous system on the intellectual functionin of children with acute lymphocytic leukemia, *The American Journal of Medicine*, 71, 47-52, 1981.
44. Noback, C., Strominger, N. y Demarest, R. (1993). Sistema Nervioso Humano. México: Interamericana-McGraw-Hill.
45. Obetz, S., Smithson, W., Groover, R., Houser, O., Klass, D. Ivnik, R., Colligan, R., Gilchrist, G. y Burgert, E. Neuropsychologic follow-up study of children with acute lymphocytic leukemia. *The American Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, 1 (3), 207-213, 1979.
46. Obrzut, J. y Hynd, G. (1986). *Child Neuropsychology: An Introduction to Theory and Research*. En: Obrzut, J. y Hynd, G. *Child Neuropsychology*, cap. 1 (Vol. 1) U.S.A.: Academic Press.
47. Ochs, J. y Mulhern, R. Efectos tardíos del tratamiento antileucémico. *Clínicas Pediátricas de Norteamérica*, 881-901, 1988.
48. Ochs, J. y Mulhern, R., Fairclough, D., Parvey, L., Whitaker, J., Ch'ien, L., Mauer, A. y Simone, J. Comparison of neuropsychologic functioning and clinical indicators of neurotoxicity in long-term survivors of childhood leukemia given cranial radiation or parenteral methotrexate: A prospective Study. *Journal of Clinical Oncology*, 9 (1), 145-151, 1991.
49. Ortega, A. J. (1992). *Leucemia aguda linfoblástica*. En Sierrasesúmaga, L., Calvo, F., Villa, I. y Cañadell, (eds.): *Oncología pediátrica*, cap. 12. España: Interamericana Mc Graw-Hill.
50. Pavlovsky, S., Fisman, N., Arizaga, R., Castaño, J., Chamoles, N., Leiguarda, R. y Moreno, R. Neuropsychological study in patients with ALL. Two different CNS prevention therapies - Cranial irradiation plus IT methotrexate vs. IT Methotrexate alone. *The American Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, 5 (1), 79-86, 1983.

51. Peckham, V., Meadows, A., Bartel, N. y Marrero, O. Educational late effects in long-term survivors of childhood of acute lymphocytic leukemia. *Pediatrics*, 81, 127-133, 1988.
52. Peyland-Ramu, N., Poplack, D., Pizzo, P., Adornato, B. y Di Chiro, G. Abnormal CT scan of the brain in asymptomatic children with acute lymphocytic leukemia after prophylactic treatment of the central nervous system with radiation and intrathecal chemotherapy. *The New England Journal of medicine*, (15), 815-818, 1978.
53. Pinkel, D. Treatment of acute leukemia. *Pediatr. Clin. North Am.*, 23, 117-131, 1976.
54. Pirozzolo, F. y Papanicolau, A. (1986). *Plasticity and recovery of function in the central nervous system*. En: Obrzut, J. y Hynd, G. *Child Neuropsychology*, cap. 7 (Vol. 1) U.S.A.: Academic Press.
55. Posner, M. y Presti, D. Selective attention and cognitive control. *Trends in Neuroscience*, 10, 13-17, 1987.
56. Posner, M., Snyder, C. y Davison, B. Attention and the detection of signals. *Journal of Experimental Psychology*, 109, 160- 174, 1980.
57. Mirsky, A. (1988). Behavioral and psychophysiological effects of petit mal epilepsy in the light of a neuropsychologically-based theory of attention. En Myslobodsky, M. y Mirsky, A. (Eds). *Elements of petit mal epilepsy*.
58. Prassopoulos, P., Cavouras, D., Golfopoulos, S., Evlogias, N., Theodoropoulos, V. y Panagiotou, J. Quantitative assessment of cerebral atrophy during and after treatment in children with acute lymphoblastic leukemia. *Investigative Radiology*, 31, 749-754, 1996.
59. Price, R. y Jamieson, P. The central nervous system in childhood leukemia. II. Subacute Leukoencephalopathy. *Cancer*, 35, 306-318, 1975.
60. Pui, C-H. y Crist, W. Biology and treatment of acute lymphoblastic leukemia. *J. Pediatrics*, 124, 491-1994.
61. Reynolds, C. y Bigler, E. (1994). *Test of Memory and Learning. Examiner's Manual*. Texas: PRO-ED.

62. Rowland, J. (1989). *Developmental Stage and Adaptation: Child and Adolescent Model*. En Holland, J. and Rowland, J. (eds.): *Handbook of Psychooncology*, cap. 43. New York: Oxford University Press.
63. Rowland, J., Glidewell, O., Sibley, R., Holland, J., Tul, R., Berman, A., Brecher, M., Harris, M., Glicksman, A., Forman, E., Jones, B., Cohen, M., Duffner, P. and Freeman, A. Effects of diferents forms of central nervous system prophylaxis on neuropsychologic funcion in childhood leukemia. *J. Clin. Oncol*, 2 (12), 1984.
64. Schuler, D., Bakos, M., Borsi, J., Gacsály, I., Kálmánchey, R., Kardos, G., Koós, R., Nagy, Cs., Revesz, T., Somló, P. y Gebauer, E. Neuropsychologic and CT Examinations in Leukemic Patients Surviving 10 or more years. *Medical and Pediatric Oncology*, 18, 123-125, 1990.
65. Sierrasesúmaga, L., Cerdá, J., Martín, I., Barona, P. y Villa, I. (1992). *Introducción a la oncología pediátrica. Aspectos generales*. En Sierrasesúmaga, L., Calvo, F., Villa, I. y Cañadell, J. (Eds.): *Oncología pediátrica*, cap. 1. España: Interamericana Mc Graw-Hill.
66. Stoddart, C. y Knights, R. (1986). *Neuropsychological Assessment of Children: Alternative Approaches*. En: Obrzut, J. y Hynd, G. *Child Neuropsychology*, cap. 8 (Vol. 2) U.S.A.: Academic Press.
67. Tamaroff , M., Miller, D., Murphy, M., Salwen, R. y Ghayimi, F. Immediate and long-term posttherapy neuropsychologic performance in children with acute lymphoblastic leukemia treated without central nervous system radiation. *Journal of Pediatrics*, 101, 524-529, 1982.
68. Taylor, G., Fletcher, J. y Satz, P. (1988). *La evaluación neuropsicológica de los niños*. En: Matute, E. (comp.) México: UNED.
69. Ueberall, M., Wenzel, D. Hertzberg, H., Langer, T., Meier, W., Berger-Jones, K., Huk, W., Neuhauser, G., Lampert, F. Beck, J. y Korinthenberg, R. CNS late effects after ALL therapy in childhood. Part II: Conventional EEG recordings in asymptomatic long-term survivors of childhood ALL - An evaluation of the interferences between neurophysiology, neurology, psychology and CNS morphology. *Medical and Pediatric Oncology*, 29, 121-131, 1997.

70. Vietti, T. y Valeriote, F. Bases conceptuales para el uso de agentes quimioterapeúticos y su farmacología. *Pediatr. Clin. North Am.*, 23, 67-92, 1976.
71. Waber, D., Tarbell, N., Kahn, C., Gelber, R. y Sallan, S. The relationship of sex and treatment modality to neuropsychologic outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Journal of Clinical Oncology*, 810-817, 1992.
72. Wechsler, D. (1984). Escala de Inteligencia Revisada para el Nivel Escolar. El Manual Moderno.

## Glosario

1. **Adenomegalia.** Hipertrofia de una glándula o ganglio.
2. **Adenopatía.** Enfermedad de los ganglios linfáticos.
3. **Anticuerpo.** Sustancia específica de la sangre y de las globulinas que aparece tras la inyección de antígenos sobre los que actúa específicamente: aglutinándolos, destruyéndolos, neutralizándolos o precipitándolos.
4. **Antígenos.** Sustancia que introducida en el organismo provoca la formación de anticuerpos.
5. **Células B.** Células plasmáticas que segregan grandes cantidades de inmunoglobulina.
6. **Células T.** Algunas de las células inmunológicas que van de la médula al timo, donde son transformadas en células T. La T significa derivadas del timo.
7. **Célula linfoide.** Leucocito emigrante.
8. **Citoquímica.** Química de la célula.
9. **Esplenomegalia.** Aumento del volumen o hipertrofia del bazo.
10. **Fenotipo.** Totalidad de la naturaleza física, bioquímica y fisiológica de un individuo, tal como viene determinado por su genotipo y el ambiente dentro del cual se desarrolla.
11. **Ganglio.** Engrosamiento de forma, tamaño y estructura diferentes en el trayecto de un bazo linfático o nervio.
12. **Ganglio linfático.** Organo situado en el trayecto de los vasos linfáticos, aislado o reunido en grupos de volumen y forma variables, compuesto de una envoltura propia de tejido conjuntivo, sustancia cortical y sustancia medular formada por tejido adenoideo cuyas mayas contienen células linfoides.
13. **Glóbulos blancos.** Leucocitos.

14. **Glóbulos rojos.** Hematíe.
15. **Hematopoyesis.** Formación o producción de sangre, especialmente de sus elementos celulares.
16. **Hepatomegalia.** Aumento de volumen del hígado.
17. **Hiperuricemia.** Exceso de ácido úrico en la sangre.
18. **Diploidía.** Constitución cromosómica por pares, en las células somáticas.
19. **Ionización.** Disociación de una sustancia en solución en sus componentes iónicos.
20. **Láctico.** Acido hidroxipropiónico que se produce en diversos procesos metabólicos, especialmente en la contracción muscular, cuando falta oxígeno.
21. **Lámina cribiforme.** Porción de la esclerótica por la que las fibras del nervio óptico entran al ojo.
22. **Leucoblasto.** Leucocito no maduro; célula que se desarrolla en leucocito.
23. **Leucocitos.** Góbulos blancos de la sangre.
24. **Linfoblastos.** Linfocito no maduro o joven.
25. **Linfocito.** Variedad de leucocito originada en los ganglios linfáticos. Hay dos variedades: microlinfocitos y linfoblastos.
26. **Líquido cefalorraquídeo.** Líquido contenido en los ventrículos cerebrales, espacios subaracnoideos y conducto raquídeo.
27. **Mediastino.** Espacio comprendido entre ambas pleuras en la línea media de la cavidad torácica.
28. **Plaqueta.** Elemento que contribuye a la coagulación de la sangre. Trombocito.
29. **Púrpura.** Formación de manchas rojas en la piel constituidas por diminutos extravasados sanguíneos subcutáneos.
30. **Tejido linfoide.** Tejido linfático que se forma en puntos anormales.
31. **Trombocitopenia.** Disminución de la coagulabilidad de la sangre. Ausencia de plaquetas.
32. **Visceromegalia.** Aumento de volumen de las vísceras.

**Anexo 1**

# TOMAL

## Prueba de Memoria y Aprendizaje

(Versión en Español)

### FORMA DE REGISTRO Y FOLLETO DE ADMINISTRACION

#### Sección I. Ficha de Identificación

Nombre \_\_\_\_\_ Sexo \_\_\_\_\_

Año    Mes    Día

Fecha de Evaluación    \_\_\_\_\_

Fecha de Nacimiento    \_\_\_\_\_

Edad de Evaluación    \_\_\_\_\_

Lugar de la Evaluación \_\_\_\_\_

Nombre del Evaluador \_\_\_\_\_

#### Sección II. Registro de Puntuaciones de Subtest

	Puntaje	
	Bruto	Normal
<b>SUBTESTS VERBALES</b>		
Memoria para Historias (MPH)	_____	_____
Recuerdo Selectivo de Palabras (RSP)	_____	_____
Recuerdo de Objetos (RO)	_____	_____
Dígitos Progresivos (DP)	_____	_____
Recuerdo de Pares (RP)	_____	_____
Letras progresivas (LP)	_____	_____
Dígitos Inversos (DI)	_____	_____
Letras Inversas (LI)	_____	_____
Suma de Puntuaciones Normales Verbales	_____	_____
<b>SUBTEST NO VERBALES</b>		
Memoria de Rostros (MR)	_____	_____
Recuerdo Selectivo Visual (RSV)	_____	_____
Memoria Visual Abstracta (MVA)	_____	_____
Memoria Secuencial Visual (MSV)	_____	_____
Memoria Espacial (ME)	_____	_____
Imitación Manual (IM)	_____	_____
Suma de Puntuaciones Normales No Verbales	_____	_____

#### Sección III. Registro de Indices Compuestos

	Suma de Puntajes Normales	Índice de Memoria
Índice de Memoria Verbal (IMV)*	_____	_____
Índice de Memoria No Verbal (IMN)*	_____	_____
Índice de Memoria Compuesto (IMC)**	_____	_____
Índice de Recuerdo Diferido (IRD)	_____	_____

\* Solamente 5 subtests.  
\*\* Suma de los puntajes normales de IMV e IMN.

#### Sección IV. Registro de Puntuaciones de Recuerdo Diferido

	Puntaje	
	Bruto	Normal
Memoria para Historias (MPH)	_____	_____
Memoria de Rostros (MR)	_____	_____
Recuerdo Selectivo de Palabras (RSP)	_____	_____
Recuerdo Selectivo Visual (RSV)	_____	_____
Suma de Puntuaciones Normales de Recuerdo Diferido	_____	_____

#### Sección V. Registro de Comparaciones de las Escalas Globales

Comparaciones	Diferencia	Nivel de Significancia (Ver manual, Tabla 3.4)	Frecuencia de Discrepancia (Ver manual, Tabla 3.3)
IMV vs. IMN	_____	NS .05 .01	_____
IMV vs. IRD	_____	NS .05 .01	_____
IMN vs. IRD	_____	NS .05 .01	_____
IMC vs. IRD	_____	NS .05 .01	_____

## SUBTEST I: MEMORIA PARA HISTORIAS

Localiza la primera historia de acuerdo a la edad del examinador y di: "TE VOY A CONTAR UNA HISTORIA. ESCUCHA CON MUCHO CUIDADO, PORQUE CUANDO SE TERMINE LA HISTORIA, QUIERO QUE ME CUENTES TODO LO QUE RECUERDES SOBRE LA HISTORIA. TE VOY A CONTAR LA PRIMERA HISTORIA AHORA." Al final de la primera historia, di, "AHORA CUENTAME LA HISTORIA LO MEJOR QUE TU PUEDAS." Empieza la segunda y la tercera historia con "AHORA VAMOS A INTENTAR CON OTRA. RECUERDA QUE ME LA VAS A CONTAR TAL Y COMO LA ESCUCHASTE." Al final de la historia, di, "AHORA CUENTAMELA LO MEJOR QUE TU PUEDAS." Descontinúa la prueba si el examinado obtiene una puntuación de 0 en alguna historia o después de haber administrado las tres historias.

### HISTORIA 1 - NATACION

Empieza de 5-8 años

	Puntuación	Max. Punt. Esta Linea	Recuerdo Diferido
Un día caluroso / de junio, / el Profesor José /	<input type="text"/>	(3)	_____
llevó a sus alumnos de kinder / a nadar / para celebrar / el fin / de año escolar. /	<input type="text"/>	(5)	_____
Todos / se divertieron mucho / excepto Luis / quién le tenía miedo /	<input type="text"/>	(4)	_____
al agua. / Su profesor / le ayudó, / y al final /	<input type="text"/>	(4)	_____
del día / Luis / se divirtió igual /	<input type="text"/>	(3)	_____
que los otros niños. /	<input type="text"/>	(1)	_____
Total de la Historia 1	<input type="text"/>	(20)	_____

### HISTORIA 2 - DIA DEL NIÑO

Empieza de 9-11 años

	Puntuación	Max. Punt. Esta Linea	Recuerdo Diferido
Ya casi era el día / de la Fiesta / del Día del Niño / en la escuela, /	<input type="text"/>	(4)	_____
y Jaime / apenas podía esperar. / Era su fiesta escolar /	<input type="text"/>	(3)	_____
favorita. / El guardó / sus domingos / de todo un mes /	<input type="text"/>	(4)	_____
para comprar los boletos / para jugar a la lotería. / El sábado en la tarde /	<input type="text"/>	(3)	_____
la tarde de la Fiesta, /	<input type="text"/>	(1)	_____
el estaba ahí cuando / las puertas se abrieron. / El gastó /	<input type="text"/>	(3)	_____
sus domingos / de todo el mes / en la lotería; / y ganó /	<input type="text"/>	(4)	_____
sus tres / cosas favoritas: / un pastel de chocolate, / un pastel de chocolate, /	<input type="text"/>	(4)	_____
y un pastel de chocolate. /	<input type="text"/>	(1)	_____
Total de la Historia 2	<input type="text"/>	(27)	_____

**HISTORIA 3 - BICICLETA**

Empieza de 12-19 años

	Puntuación	Max. Punt. Esta Línea	Recuerdo Diferido
Juan, / que tenía 8 años, / vió a su mejor amigo, /	<input type="text"/>	(3)	_____
Pedro, / que también tenía 8 años, / chocar / su bici / roja / cuando bajaba /	<input type="text"/>	(6)	_____
con rapidéz / una cuesta difícil / y empinada. / Pedro / chocó contra el suelo /	<input type="text"/>	(5)	_____
fuertemente / pero solo se raspó la rodilla / y se cortó / en un dedo. / Juan /	<input type="text"/>	(5)	_____
corrió hacia él / para asegurarse de que estaba bien. / La bici /	<input type="text"/>	(3)	_____
no tuvo tanta suerte. / La rueda del frente / estaba desinflada, /	<input type="text"/>	(3)	_____
y los manubrios / estaban doblados. / Juan y Pedro /	<input type="text"/>	(3)	_____
trataron de arreglar / la bici / que una vez había sido roja / y brillante /	<input type="text"/>	(4)	_____
pero terminaron / empujándola / a la casa. /	<input type="text"/>	(3)	_____
<b>Total de la Historia 3</b>	<input type="text"/>	<b>(35)</b>	_____

**HISTORIA 4 - TIENDA DE JUGUETES**

	Puntuación	Max. Punt. Esta Línea	Recuerdo Diferido
Martha, / que esta en cuarto año, / fue a Disnelandia /	<input type="text"/>	(3)	_____
con su mamá, / su papá, / y su hermano, / Marcos. /	<input type="text"/>	(4)	_____
Casi era el tiempo de Navidad, / y el parque / estaba lleno. /	<input type="text"/>	(3)	_____
A Martha / le encantaba ver / a toda la gente / caminando apuradamente. /	<input type="text"/>	(4)	_____
Lo que más le gustaba hacer / era visitar las tiendas de juguetes /	<input type="text"/>	(2)	_____
en la Avenida Principal. / El pobre Marcos / estaba muy chaparrito / para ver /	<input type="text"/>	(4)	_____
los juguetes. / La coronilla / de su cabeza / apenas alcanzaba /	<input type="text"/>	(4)	_____
los mostradores, / y parecía que todo lo que él podía ver /	<input type="text"/>	(2)	_____
entre la atareada / muchedumbre / eran rodillas / y piernas / pasando, /	<input type="text"/>	(5)	_____
pasando por todas partes. /	<input type="text"/>	(1)	_____
<b>Total de la Historia 4</b>	<input type="text"/>	<b>(32)</b>	_____

## HISTORIA 5 - LA TORMENTA

	Puntuación	Max. Punt. Esta Línea	Recuerdo Diferido
Mariana / vivía en un rancho / al Oeste / de Colima. /	<input type="text"/>	(4)	_____
En octubre / su escuela, /	<input type="text"/>	(2)	_____
la Primaria Niños Héroes, / había sido cerrada / debido a que una tormenta /	<input type="text"/>	(3)	_____
asotaba ese lugar. / Sus dos hermanos / mayores /	<input type="text"/>	(3)	_____
estaban afuera en el tractor / con su papá / dejando pastura extra /	<input type="text"/>	(3)	_____
para las vacas. / Ella también quería ir / pero su mamá le dijo /	<input type="text"/>	(3)	_____
que estaba muy pequeña. / ¿Qué no sabían ellos que estar en sexto año /	<input type="text"/>	(2)	_____
era casi como ser grande? / Sin embargo, Mariana también tenía sus obligaciones. /	<input type="text"/>	(2)	_____
Ella estaba en el granero / con una gran / pala / esparciendo /	<input type="text"/>	(4)	_____
pastura / para los caballos. / Podrían pasar días /	<input type="text"/>	(3)	_____
antes de que escuela abriera otra vez. / Las tormentas / pueden durar una semana. /	<input type="text"/>	(3)	_____
	<input type="text"/>		
Total de la Historia 5	<input type="text"/>	(32)	_____
<b>Total del Subtest</b>	<input type="text"/>		_____

Registro de la hora \_\_\_\_\_ En 30 minutos, administrar el componente de Recuerdo Diferido de los Subtests I-IV.

## SUBTEST II: MEMORIA DE ROSTROS

*Item de Práctica*

Dale al examinador una ficha, presenta el Item de Práctica, y mientras señalas la foto dile, "MIRA ESTA CARA." Permite 5 segundos para que la vea. Después dale vuelta a la página y dile, "PON LA FICHA EN LA PERSONA QUE TU VISTE." Para tarjetas con más de una cara, modifica la presentación diciendo, "MIRA ESTAS CARAS. PON LAS FICHAS EN LAS CARAS QUE TU VISTE." Dale al examinado el número correcto de fichas para cada item. Administra todos los items.

Item	Tiempo de Ver en Segundos	Número de Fichas	Clave (Marca el número de cada foto recordada correctamente)	Puntuación
1	5	2	2, 8	
2	5	3	3, 5, 11	
3	5	4	4, 6, 9, 14	
4	5	5	3, 7, 10, 11, 16	
5	10	6	8, 11, 12, 15, 16, 18	
6	15	9	1, 4, 7, 8, 10, 16, 18, 19, 20	
7	20	12	3, 6, 8, 9, 11, 13, 17, 18, 20, 23, 28, 29	
Total Máximo = 41				
Recuerdo Diferido	Tiempo límite de 2 minutos para responder		1, 3, 6, 9, 12, 13, 15, 16, 18, 20, 21, 23, 25, 26, 29	

### SUBTEST III: RECUERDO SELECTIVO DE PALABRAS

Dile al examinado, "TE VOY A DECIR ALGUNAS PALABRAS, Y CUANDO TERMINE, QUIERO QUE ME LAS REPITAS TODAS." Después de que leas la lista de palabras al examinado, espera a que el examinado responda y dile, "TU OMITISTE ALGUNAS PALABRAS, ESTAS SON \_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_, ... AHORA DI TODAS LAS PALABRAS OTRA VEZ." Repite este procedimiento para cada ensayo. Si el examinado recuerda todas las palabras correctamente dile, "AHORA DI TODA LA LISTA UNA VEZ MAS." Descontinúa la prueba si la lista es recordada correctamente la segunda vez y otorga crédito para todos los ensayos restantes; si no, repite el procedimiento para el recuerdo como arriba. Mientras el examinado dice la palabra, indica el orden de recuerdo escribiendo el número en el cuadro con la palabra (p.e., si la primera palabra recordada es "manzana", escribe 1 abajo de "manzana" en el cuadro). Recuerda registrar las intrusiones debajo de cada ensayo en el cuadro proporcionado. Descontinúa la prueba después de los 8 ensayos o si la lista se recuerda correctamente en dos ensayos consecutivos.

		ENSAYOS								RECUERDO DIFERIDO			
		1	2	3	4	5	6	7	8	LIBRE	PISTA VERBAL	PISTA VISUAL	
5-8 años	1 Manzana	Manzana	Manzana	Manzana	Manzana	Manzana	Manzana	Manzana	Manzana				
	2 Víbora	Víbora	Víbora	Víbora	Víbora	Víbora	Víbora	Víbora	Víbora				
	3 Plato	Plato	Plato	Plato	Plato	Plato	Plato	Plato	Plato				
	4 Puerta	Puerta	Puerta	Puerta	Puerta	Puerta	Puerta	Puerta	Puerta				
	9-19 años	5 Pan	Pan	Pan	Pan	Pan	Pan	Pan	Pan	Pan			
		6 Chango	Chango	Chango	Chango	Chango	Chango	Chango	Chango	Chango			
	7 Lápiz	Lápiz	Lápiz	Lápiz	Lápiz	Lápiz	Lápiz	Lápiz	Lápiz				
	8 Cuchara	Cuchara	Cuchara	Cuchara	Cuchara	Cuchara	Cuchara	Cuchara	Cuchara				
	9 Silla	Silla	Silla	Silla	Silla	Silla	Silla	Silla	Silla				
	10 Navaja	Navaja	Navaja	Navaja	Navaja	Navaja	Navaja	Navaja	Navaja				
	11 Perro	Perro	Perro	Perro	Perro	Perro	Perro	Perro	Perro				
	12 Borrador	Borrador	Borrador	Borrador	Borrador	Borrador	Borrador	Borrador	Borrador				
TOTAL DE ENSAYOS													
		TOTAL ENSAYOS								TOTAL DIFERIDO			
		INTRUSIONES											
TOTAL DE ENSAYOS													

# SUBTEST IV: RECUERDO SELECTIVO VISUAL

Enseñale al sujeto el tablero de la prueba y dile, "OBSERVAME CON MUCHO CUIDADO." Toca los puntos en el patrón ilustrado abajo. Después de que le hayas enseñado el patrón al examinado, dile, "ENSEÑAME LOS PUNTOS QUE YO TOQUE." Cuando termine el examinado, dile, "ESTOS SON LOS PUNTOS QUE OLVIDASTE." Señala los puntos que olvidó, y dile, "AHORA SEÑALA TODOS LOS PUNTOS OTRA VEZ." Repite este procedimiento para todos los ensayos. Si el examinado señala correctamente todos los puntos, dile, "AHORA SEÑALA TODOS LOS PUNTOS OTRA VEZ." Descontinúa la prueba si el axaminado señala correctamente todos los puntos la segunda vez y otorga crédito a los ensayos restantes; si no, repite el procedimiento para recordar como se mencionó. Descontinúa después de ocho ensayos o cuando todos los puntos sean correctamente recordados en dos ensayos consecutivos.

BLOQUE	ENSAYOS								RECUERDO DIFERIDO	
	1	2	3	4	5	6	7	8		
1	4	4	4	4	4	4	4	4		
2	3	3	3	3	3	3	3	3		
3	2	2	2	2	2	2	2	2		
4	1	1	1	1	1	1	1	1		
5	4	4	4	4	4	4	4	4		
6	3	3	3	3	3	3	3	3		
7	2	2	2	2	2	2	2	2		
8	1	1	1	1	1	1	1	1		
TOTAL DE ENSAYOS									RECUERDO TOTAL	DIFERIDO TOTAL

5-8 años

9-19 años

**Ensayo 1**

**Ensayo 2**

**Ensayo 3**

**Ensayo 4**

**Ensayo 5**

**Ensayo 6**

**Ensayo 7**

**Ensayo 8**

## SUBTEST V: RECUERDO DE OBJETOS

Dile al examinado, "VOY A ENSEÑARTE UNA PAGINA CON DIBUJOS Y TE VOY A DECIR EL NOMBRE DE CADA DIBUJO. AQUÍ ESTA EL PRIMERO." Muestra al examinado la primera página y, señalando cada dibujo, dile, "MIRA CUIDADOSAMENTE, AQUÍ TENEMOS UN \_\_\_\_\_." Nombra los dibujos a una velocidad de uno por segundo. Cuando termines de nombrar, dale vuelta a la página en el libro de dibujos, y dile, "AHORA DIME LOS DIBUJOS QUE YO NOMBRE." Permite un máximo de 90 segundos por tarjeta para que el examinado los nombre. Si el examinado puntúa 0 en dos ensayos consecutivos, descontinúa la prueba. Si el examinado recuerda correctamente todos los dibujos de la página, descontinúa la prueba y dale crédito a todos los ítems restantes. Los ítems pueden ser recordados en cualquier orden.

Ensayo 1		Ensayo 2		Ensayo 3		Ensayo 4		Ensayo 5	
Clave	Puntos 1 o 0								
DEDO	___	PERA	___	TENEDOR	___	VENTILADOR	___	CABRA	___
NUBE	___	CARA	___	CABRA	___	ABEJA	___	DEDO	___
ABEJA	___	CHIMENEA	___	MOÑO	___	CARA	___	CADENA	___
PERA	___	CADENA	___	CHIMENEA	___	MOÑO	___	ELOTE	___
TENEDOR	___	ABEJA	___	HIELO	___	NUBE	___	HOJA	___
HOJA	___	ELOTE	___	PERA	___	CHIMENEA	___	ABEJA	___
HIELO	___	HOJA	___	NUBE	___	CABRA	___	PERA	___
VENTILADOR	___	DEDO	___	DEDO	___	CADENA	___	CHIMENEA	___
CHIMENEA	___	NUBE	___	PEZ	___	PERA	___	VENTILADOR	___
MOÑO	___	TENEDOR	___	HOJA	___	HIELO	___	MOÑO	___
PEZ	___	MOÑO	___	ABEJA	___	HOJA	___	CARA	___
CARA	___	VENTILADOR	___	ELOTE	___	PEZ	___	HIELO	___
CADENA	___	HIELO	___	CADENA	___	DEDO	___	NUBE	___
ELOTE	___	CABRA	___	CARA	___	TENEDOR	___	PEZ	___
CABRA	___	PEZ	___	VENTILADOR	___	ELOTE	___	TENEDOR	___

Total Máximo = 75

## SUBTEST VI: MEMORIA VISUAL ABSTRACTA

Presenta el primer símbolo estímulo del Libro de Dibujo, inicia el cronometraje, y mientras señalas el dibujo di, "MIRA ESTO". Permite al examinador ver el dibujo por 5 segundos, dale vuelta a la página para elegir la respuesta y dile, "ENCUENTRALO AQUÍ". Inicia la prueba con el ítem 1 para las edades de 5-8 años y con el ítem 11 para las otras edades. Descontinúa la prueba después de fallar en tres de cinco ítems consecutivos.

Inicia ítem 5-8 años	Clave	Puntos 1 o 0	Inicia ítem 9-19 años	Clave	Puntos 1 o 0	Ítem	Clave	Puntos 1 o 0	Ítem	Clave	Puntos 1 o 0
1	5	___	11	4	___	21	1	___	31	3	___
2	6	___	12	2	___	22	4	___	32	6	___
3	4	___	13	4	___	23	6	___	33	1	___
4	5	___	14	1	___	24	3	___	34	5	___
5	1	___	15	2	___	25	2	___	35	3	___
6	5	___	16	3	___	26	2	___	36	6	___
7	2	___	17	6	___	27	5	___	37	6	___
8	1	___	18	3	___	28	3	___	38	5	___
9	2	___	19	2	___	29	2	___	39	2	___
10	2	___	20	6	___	30	3	___	40	5	___

Total Máximo = 40

## SUBTEST VII: DIGITOS PROGRESIVOS

Dile al examinado, "TE VOY A DECIR ALGUNOS NUMEROS, ESCUCHA CON MUCHO CUIDADO, PORQUE CUANDO TERMINE, QUIERO QUE TU LOS DIGAS IGUAL QUE COMO YO LOS DIJE." Lee los dígitos de la siguiente lista a la velocidad de uno por segundo. Administra los ítems 1-4 a todos los examinados. Para los ítems restantes, descontinúa la prueba después que el examinado obtenga menos de 4 puntos en cada dos ítems consecutivos. La puntuación bruta es el número de dígitos recordados en la posición correcta.

Ítem	Clave	Puntuación	Ítem	Clave	Puntuación
1	8-5		10	4-3-5-1-6-4	
2	3-10		11	1-3-9-6-8-3-10	
3	6-8-3		12	6-5-10-1-8-3-1	
4	2-1-5		13	4-2-1-3-9-8-3-9	
5	4-6-1-9		14	9-4-10-1-2-8-10-3	
6	3-2-4-10		15	1-4-9-2-8-10-2-9-3	
7	6-9-1-3-5		16	9-1-3-10-5-2-8-4-6	
8	10-6-8-5-9		17	8-5-6-10-4-1-3-9-2-5	
9	6-4-9-2-1-8		18	2-1-5-3-8-4-9-2-6-10	
Total Máximo = 108					

## SUBTEST VIII: MEMORIA SECUENCIAL VISUAL

Presenta el ítem estímulo adecuado del Libro de Dibujos, inicia el cronometraje, y mientras señalas los diseños di, "MIRA ESTOS DIBUJOS." Permite que el examinado vea el juego de estímulos durante 5 segundos. Después de 5 segundos, da vuelta a la página y dile, "SEÑALA LOS DIBUJOS EN EL ORDEN QUE LOS VISTE EN LA PAGINA ANTERIOR." Administra los ítems 1-8 para los examinados de 5-8 años de edad, los ítems 3-12 a los de 9-1 años, y los ítems 5-13 para los que tienen de 12-19 años. Si el examinado obtiene dos puntuaciones consecutivas de 0, descontinúa la prueba. La puntuación bruta es el número de diseños recordados en la posición correcta.

Edad de Inicio	Ítem	Clave	Puntuación	Edad de Finalizar	Ítem	Clave	Puntuación
<b>De 5-8</b>	1	1-2			8	1-4-5-3-2	
	2	2-1			9	5-1-6-4-3-2	
<b>De 9-11</b>	3	3-1-2			10	2-3-4-1-6-5	
	4	2-1-3			11	6-2-3-7-5-4-1	
<b>De 12-19</b>	5	1-4-3-2			12	1-4-5-2-7-6-3	
	6	4-1-3-2			13	7-1-6-2-5-8-4-3	
	7	5-2-1-4-3		Total			

## SUBTEST IX: RECUERDO DE PARES

Dile al examinado, "ESCUCHA CUIDADOSAMENTE. VOY A DECIR PALABRAS DE DOS EN DOS A LA VEZ. CUANDO TERMINE, TE VOY A DECIR UNA DE LAS PALABRAS, Y QUIERO QUE TU ME DIGAS CUAL PALABRA VA CON ELLA. VAMOS A PRACTICAR CON UNA PEQUEÑA LISTA: NEGRO-BLANCO, NIÑO-NIÑA. ENTONCES, CUANDO YO DIGO 'NEGRO' TU CONTESTAS CON \_\_\_\_." Si el examinado responde correctamente, dile, "SI, ASI ESTA BIEN." Si esta incorrecto, dile, "NO, LA PALABRA FUE BLANCO. LA SIGUIENTE PALABRA ES 'NIÑO', ASI QUE TU DICES \_\_\_\_." Si esta correcto di, "SI, ASI ESTA BIEN." Si esta incorrecto, dile, "NO, LA PALABRA FUE NIÑA." Empieza el Ensayo 1 diciendo, "ESCUCHA CUIDADOSAMENTE MIENTRAS YO LEO LA LISTA". Lee cada lista a la velocidad de una palabra por segundo, con una pausa de 2 segundos entre los pares de palabras. Al final de la lista, has una pausa de dos segundos, luego lee cada palabra de la lista de recuerdo, haciendo una pausa para la respuesta después de cada palabra. Siempre que el examinado responda correctamente, dile, "BIEN." Siempre que el examinado responda incorrectamente, dile, "NO, LA PALABRA ES \_\_\_\_." Del segundo al cuarto ensayo, inicia cada lectura con "ESCUCHA CUIDADOSAMENTE MIENTRAS YO LEO LA LISTA OTRA VEZ PERO EN ORDEN DIFERENTE." Para los examinados de 5-8 años de edad usa la Lista 1. Para los examinados de 9-19, usa la Lista 2. Si el examinado recuerda correctamente todas las palabras en el mismo ensayo, descontinúa la prueba y dale crédito para todos los ensayos restantes.

LISTA 1				LISTA 2			
De 5-8 años				De 9-19 años			
<b>Ensayo 1</b>				<b>Ensayo 1</b>			
<i>Lectura</i>	<i>Recuerdo</i>	Fácil	Difícil	<i>Lectura</i>	<i>Recuerdo</i>	Fácil	Difícil
Caja-Lata	Arte-(cama)	___	___	Alto-Libro	Codo-(rodilla)	___	___
Estufa-Cocinar	Rápido-(lento)	___	___	Redondo-Rodar	Justo-(libra)	___	___
Morder-Nombre	Morder-(nombre)	___	___	Justo-Libra	Buscar-(encontrar)	___	___
Rápido-Lento	Frio-(caliente)	___	___	Abajo-Arriba	Niña-(bandera)	___	___
Arte-Cama	Caja-(lata)	___	___	Niña-Bandera	Redondo-(rodar)	___	___
Frio-Caliente	Estufa-(cocinar)	___	___	Codo-Rodilla	Pelota-(llave)	___	___
<b>Ensayo 2</b>				<b>Ensayo 2</b>			
<i>Lectura</i>	<i>Recuerdo</i>	Fácil	Difícil	<i>Lectura</i>	<i>Recuerdo</i>	Fácil	Difícil
Estufa-Cocinar	Frio-(caliente)	___	___	Codo-Rodilla	Pelota-(llave)	___	___
Arte-Cama	Morder-(nombre)	___	___	Niña-Bandera	Redondo-(rodar)	___	___
Rápido-Lento	Estufa-(cocinar)	___	___	Buscar-Encontrar	Justo-(libra)	___	___
Caja-Lata	Caja-(lata)	___	___	Pelota-Llave	Abajo-(arriba)	___	___
Frio-Caliente	Rápido-(lento)	___	___	Abajo-Arriba	Niña-(bandera)	___	___
Morder-Nombre	Arte-(cama)	___	___	Alto-Libro	Codo-(rodilla)	___	___
<b>Ensayo 3</b>				<b>Ensayo 3</b>			
<i>Lectura</i>	<i>Recuerdo</i>	Fácil	Difícil	<i>Lectura</i>	<i>Recuerdo</i>	Fácil	Difícil
Arte-Cama	Morder-(nombre)	___	___	Redondo-Rodar	Alto-(libro)	___	___
Frio-Caliente	Estufa-(cocinar)	___	___	Justo-Libra	Buscar-(encontrar)	___	___
Morder-Nombre	Arte-(cama)	___	___	<b>Ensayo 3</b>			
Rápido-Lento	Frio-(caliente)	___	___	<i>Lectura</i>	<i>Recuerdo</i>	Fácil	Difícil
Caja-Lata	Caja-(lata)	___	___	Pelota-Llave	Abajo-(arriba)	___	___
Estufa-Cocinar	Rápido-(lento)	___	___	Redondo-Rodar	Niña-(bandera)	___	___
<b>Ensayo 4</b>				<b>Ensayo 3</b>			
<i>Lectura</i>	<i>Recuerdo</i>	Fácil	Difícil	<i>Lectura</i>	<i>Recuerdo</i>	Fácil	Difícil
Frio-Caliente	Rápido-(lento)	___	___	Buscar-Encontrar	Pelota-(llave)	___	___
Arte-Cama	Caja-(lata)	___	___	Pelota-Llave	Redondo-(rodar)	___	___
Rápido-Lento	Estufa-(cocinar)	___	___	Codo-Rodilla	Alto-(libro)	___	___
Morder-Nombre	Morder-(nombre)	___	___	Niña-Bandera	Buscar-(encontrar)	___	___
Estufa-Cocinar	Frio-(caliente)	___	___	Abajo-Arriba	Justo-(libra)	___	___
Caja-Lata	Arte-(cama)	___	___	Justo-Libra	Abajo-(arriba)	___	___
				<b>Ensayo 3</b>			
				<i>Lectura</i>	<i>Recuerdo</i>	Fácil	Difícil
				Buscar-Encontrar	Pelota-(llave)	___	___
				Pelota-Llave	Redondo-(rodar)	___	___
				Codo-Rodilla	Alto-(libro)	___	___
				Niña-Bandera	Buscar-(encontrar)	___	___
				Abajo-Arriba	Justo-(libra)	___	___
				Justo-Libra	Abajo-(arriba)	___	___
				Buscar-Encontrar	Alto-(libro)	___	___
				Alto-Libro	Redondo-(rodar)	___	___
				Codo-Rodilla	Pelota-(llave)	___	___
				<b>Ensayo 3</b>			
				<i>Lectura</i>	<i>Recuerdo</i>	Fácil	Difícil
				Buscar-Encontrar	Pelota-(llave)	___	___
				Pelota-Llave	Redondo-(rodar)	___	___
				Codo-Rodilla	Alto-(libro)	___	___
				Niña-Bandera	Buscar-(encontrar)	___	___
				Abajo-Arriba	Justo-(libra)	___	___
				Justo-Libra	Abajo-(arriba)	___	___
				Redondo-Rodar	Niña-(bandera)	___	___
				Alto-Libro	Codo-(rodilla)	___	___

Lista 1	Máximo Fácil = 12	Máximo Difícil = 12	Máximo Total = 24
Total			

Lista 1	Máximo Fácil = 16	Máximo Difícil = 16	Máximo Total = 32
Total			

## SUBTEST X: MEMORIA ESPACIAL

Presenta el ítem apropiado del Libro de Dibujos, empieza el cronometraje, y di, "MIRA EL (LOS) PUNTO(S) GRANDE(S)." Permite que el examinado vea el patrón durante 5 segundos. Dale vuelta a la página y dile, "SEÑALA DONDE VISTE EL (LOS) PUNTO(S)." Empieza con el Ítem 1 para los examinados de 5-8 años de edad y con el Ítem 13 para los examinados de 9-19. Si los niños de 5-8 años fallan en el Ítem 1, repítelo y demuestra la respuesta correcta antes de continuar. Si los de 9-19 años fallan en el Ítem 13, repítelo y demuestra la respuesta correcta antes de continuar. Descontinúa la prueba después de fallar en tres de cinco ítems consecutivos. La Figura 2.3 del Manual del Examinador muestra un ejemplo del procedimiento de puntuación correcta.

Item	Clave	Puntuación 1 o 0	Item	Clave	Puntuación 1 o 0	Item	Clave	Puntuación 1 o 0
	Reja 1			Reja 2			Reja 3	
	Inicia de 5-8 años			Inicia de 9-19 años				
1	1		13	1-2-3-10-11-12		25	2-3-6-7-10-11-14-15	
2	4-5-6		14	3-4-5-11		26	1-4-5-8-9-12-13-16	
3	1-3-7-9		15	1-5-7-12		27	2-7-9-11-14	
4	2-4-5-6-8		16	2-6-9-10		28	1-6-7-14-16	
5	3-8		17	3-4-6-8-10		29	3-5-8-13-15	
6	2-7		18	2-6-7-9-11		30	1-2-7-9-10-16	
7	2-4-9		19	1-3-5-10-11		31	5-7-10-12-13-14	
8	1-6-8		20	1-2-5-6-7-12		32	2-3-5-8-10-15-16	
9	2-3-4-9		21	3-4-5-7-10-11		33	1-4-7-9-10-14-15	
10	1-3-4-8		22	2-3-6-7-8-12		34	1-3-6-8-9-11-13-16	
11	1-2-6-7-9		23	1-2-5-6-7-9-11		35	3-4-5-6-10-12-12-15	
12	2-3-4-6-7		24	3-4-5-8-9-10-11		36	4-5-6-8-10-11-12-13-16	
						37	2-3-6-9-10-12-13-15-16	
Total Máximo = 37								

## SUBTEST XI: IMITACION MANUAL

Antes de empezar el subtest, recuerda que el niño tiene que imitar cada uno de los cuatro movimientos, D-U-F-S, uno a la vez. Empieza diciendo, "MIRA MI MANO." Golpea ligeramente tu puño derecho dos veces en la superficie de la mesa a la velocidad de uno por segundo y después di, "AHORA TU HAS ESO." Si el examinado falla en el Ítem 1, repítelo y demuestra la respuesta correcta antes de continuar. Administra los ítems a una velocidad de un movimiento manual por segundo, levantando la mano de 30 a 35 centímetros sobre la superficie de la mesa. Administra los ítems 1-6 a todos los examinados. Descontinúa la prueba cuando el examinado obtenga menos de 4 puntos en cada uno de dos ítems consecutivos. La puntuación bruta es el número de movimientos repetidos en la posición correcta. La Figura 2.2 del Manual del Examinador muestra un ejemplo del procedimiento de puntuación correcta.

Item	Clave	Puntuación	Item	Clave	Puntuación	Item	Clave	Puntuación
1	F-F		7	S-F-S-F		13	S-S-F-F-S-F-S	
2	F-S		8	D-U-D-S		14	S-F-S-F-U-D-U	
3	F-S-F		9	D-F-F-F-D		15	D-S-F-U-D-S-F-U	
4	U-F-S		10	D-D-F-S-F		16	S-U-D-F-S-D-U-S	
5	S-D-F		11	F-S-S-D-D-F				
6	D-S-F		12	D-S-F-F-S-D				
Total Máximo = 76								

## SUBTEST XII: LETRAS PROGRESIVAS

Dile al examinado, "VOY A DECIR ALGUNAS LETRAS, ESCUCHA CON CUIDADO, PORQUE CUANDO YO TERMINE, QUIERO QUE TU ME LAS DIGAS DE LA MISMA FORMA EN QUE YO LAS DIJE." Lee las letras enlistadas a continuación a la velocidad de una por segundo. Administra los ítems 1-4 a todos los examinados. Para los ítems restantes, descontinúa la prueba cuando el examinado obtenga menos de cuatro puntos en cada dos ítems consecutivos. La puntuación bruta es el número de letras repetidas en la posición correcta. La Figura 2.2 del Manual del Examinador muestra un ejemplo del procedimiento de puntuación correcta.

SUBTEST XII. Continuación					
Item	Clave	Puntuación	Item	Clave	Puntuación
1	B-F		10	D-C-A-F-H-E	
2	D-B		11	E-A-C-F-B-G-D	
3	D-D-C		12	D-B-E-A-G-B-C	
4	F-D-H		13	A-E-C-H-D-B-G-C	
5	B-H-E-A		14	B-H-E-G-C-A-H-F	
6	C-G-H-F		15	E-D-B-C-A-H-D-G-B	
7	A-C-F-D-G		16	B-E-H-G-C-A-D-F-E	
8	C-G-D-A-E		17	C-O-B-E-F-D-A-C-H-B	
9	B-H-D-A-C-F		18	E-H-F-A-C-G-A-E-F-H	
					Total Máximo = 108

### SUBTEST XIII: DIGITOS INVERSOS

Dile al examinado, "VOY A DECIR ALGUNOS NUMEROS OTRA VEZ, PERO ESTA VEZ CUANDO YO TERMINE, QUIERO QUE TU DIGAS LOS NUMEROS HACIA ATRAS. ASI, SI YO DIGO 1-2, ¿TU QUE DIRIAS? Permite que el examinado responda (2-1). Si está correcto prosigue con el Item 1. Si está incorrecto, repite el ejemplo, explicándole al examinado el significado de *inverso* si es necesario. Lee los dígitos enlistados abajo a la velocidad de uno por segundo. Administra los Items 1-4 a todos los examinados. Para los items restantes, descontinúa la prueba cuando el examinado obtenga menos de cuatro puntos en cada dos items consecutivos. La puntuación bruta es el número de dígitos repetidos en la posición correcta. La Figura 2.2 del Manual del Examinador muestra un ejemplo del procedimiento de puntuación correcta.

Item	Estímulo	Clave	Puntuación	Item	Estímulo	Clave	Puntuación
1	1-4	4-1		9	9-6-4-8-10-1	1-10-8-4-6-9	
2	6-2	2-6		10	5-2-9-4-8-3	3-8-4-9-2-5	
3	1-8-5	5-8-1		11	6-3-9-4-10-1-8	8-1-10-4-9-3-6	
4	8-1-4	4-1-8		12	1-6-5-9-8-3-10	10-3-8-9-5-6-1	
5	9-5-1-8	8-1-5-9		13	2-5-3-6-10-1-4-9	9-4-1-10-6-3-5-2	
6	3-7-4-10	10-4-7-3		14	3-5-6-8-2-6-1-10	10-1-6-2-8-6-5-3	
7	4-8-9-1-3	3-1-9-8-4		15	1-6-5-9-8-3-6-4-8	8-4-6-3-8-9-5-6-1	
8	1-9-4-8-5	5-8-4-9-1		16	4-9-8-3-5-10-8-2-1	1-2-8-10-5-3-8-9-4	
							Total Máximo = 88

### SUBTEST XIV: LETRAS INVERSAS

Dile al examinado, "VOY A DECIR ALGUNAS LETRAS OTRA VEZ, PERO ESTA VEZ CUANDO YO TERMINE, QUIERO QUE TU DIGAS LAS LETRAS HACIA ATRAS. ASI, SI YO DIGO A-B, ¿TU QUE DIRIAS? Permite que el examinado responda (B-A). Si está correcto procede con el Item 1. Si está incorrecto, repite el ejemplo, explicándole al examinado el significado de *inverso* si es necesario. Lee las letras enlistadas abajo a la velocidad de una por segundo. Administra los Items 1-4 a todos los examinados. Para los items restantes, descontinúa la prueba cuando el examinado obtenga menos de cuatro puntos en cada dos items consecutivos. La puntuación bruta es el número de letras repetidas en la posición correcta. La Figura 2.2 del Manual del Examinador muestra un ejemplo del procedimiento de puntuación correcta.

Item	Estímulo	Clave	Puntuación	Item	Estímulo	Clave	Puntuación
1	U-O	O-U		9	G-O-A-O-I-A	A-I-O-A-O-G	
2	I-U	U-I		10	A-U-H-F-A-I	I-A-F-H-U-A	
3	E-B-I	I-B-E		11	O-A-B-U-E-C-U	U-C-E-U-B-A-O	
4	U-E-A	A-E-U		12	E-O-A-O-I-U-F	F-U-I-O-A-O-E	
5	I-E-U-A	A-U-E-I		13	H-U-F-A-G-E-O-I	I-O-E-G-A-F-U-H	
6	O-C-E-U	U-E-C-O		14	E-O-I-D-A-O-U-F	F-U-O-A-D-I-O-E	
7	U-A-D-O-F	F-O-D-A-U		15	D-A-U-E-G-O-E-B-O	O-B-E-O-G-E-U-A-D	
8	I-A-O-B-U	U-B-O-A-I		16	U-C-G-I-U-A-O-E-H	H-E-O-A-U-I-G-C-U	
							Total Máximo = 88