

UNIVERSIDAD FERNANDO PESSOA CANARIAS



**PERFIL NEUROPSICOLÓGICO DE NIÑOS SUPERVIVIENTES A LA LEUCEMIA
LINFOBLÁSTICA AGUDA: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA**

Janet Carrasco Falcón
Zaira González Amador
Grado en Psicología
Curso 2021-2022

ÍNDICE

1. Resumen.....	1
2. Introducción	3
3. Formulación del problema y justificación.....	8
4. Método.....	10
4.1. Criterios de selección de los estudios	10
4.2. Estrategia de búsqueda y fuentes de información.....	11
4.3. Evaluación del riesgo de sesgos.....	13
4.4. Análisis y síntesis de datos	13
5. Resultados	14
5.1. Estudios seleccionados	14
5.2. Descripción de las características de los estudios.....	16
5.3. Riesgo de sesgos de los estudios incluidos.....	22
5.4. Principales efectos de las intervenciones.....	24
5.4.1. <i>Perfil neuropsicológico asociado a la Leucemia Linfoblástica Aguda</i>	24
5.4.2. <i>Cambios cerebrales asociados a la Leucemia Linfoblástica Aguda</i>	26
5.4.2. <i>Influencia de variables sociodemográficas y clínicas sobre el perfil neuropsicológico asociado a la leucemia</i>	26
5.4.2. <i>Evolución de los déficits</i>	28
6. Discusión.....	29
7. Conclusiones	33
8. Referencias	35

ÍNDICE DE FIGURAS Y TABLAS

Figura 1. Diagrama de flujo	15
Figura 2. Gráfico resumen de calidades metodológicas.....	24
Tabla 1. Formulación PICO para la pregunta de investigación.....	10
Tabla 2. Estrategias de búsqueda.....	12
Tabla 3. Principales características de los artículos incluidos.....	18
Tabla 4. Resumen de calidades metodológicas	23

1. Resumen

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es el tipo de cáncer pediátrico más frecuente. Se ha demostrado que la enfermedad y el tratamiento asociado afectan a la estructura y al funcionamiento cerebral. La presente revisión sistemática ha sido realizada siguiendo las recomendaciones de la declaración PRISMA y tiene como objetivo analizar el perfil neuropsicológico de los niños y adolescentes supervivientes a la LLA. Se seleccionaron 11 artículos de calidad media y alta para la revisión, de los cuales se concluye que los menores supervivientes a la enfermedad presentan afectación del estado cognitivo general y en diferentes dominios cognitivos. En este sentido, se evidencian deficiencias en inteligencia, velocidad de procesamiento, atención sostenida, funciones ejecutivas y habilidades motoras finas. Asimismo, presentan cambios a nivel cerebral como un volumen cerebeloso medio reducido, deterioro de la sustancia blanca y una activación anómala asociada a los déficits o a estrategias compensatorias. Se han puesto de manifiesto diferencias entre sexos, observándose mayores alteraciones en inteligencia y funciones ejecutivas en mujeres, y en velocidad de procesamiento en varones. Del mismo modo, se ha objetivado un deterioro mayor en pacientes sometidos a tratamientos de mayor intensidad y en los diagnosticados a menor edad, lo que demuestra la toxicidad del tratamiento y su influencia en la cognición y funcionalidad de los supervivientes. Finalmente, se considera necesario establecer líneas futuras de investigación que incluyan el estudio de otros dominios cognitivos y medidas pre y post tratamiento e investigación sobre posibles protocolos de intervención preventiva y rehabilitación para los pacientes de LLA.

Palabras clave: leucemia linfoblástica aguda, cáncer pediátrico, cognición, cambios cerebrales, neurotoxicidad.

Abstract

Acute lymphoblastic leukemia (ALL) is the most common type of pediatric cancer. The disease and the treatment associated to ALL have shown to affect brain structure and function. This systematic review has been carried out following the recommendations of the PRISMA statement and it aims to analyse the neuropsychological profile of children and adolescent survivors of ALL. Eleven medium and high quality articles were selected for the review, from which it is concluded that the survivors of the disease present affectation of the general cognitive status and in different cognitive domains. In this sense, deficiencies in intelligence, processing speed, attention, executive functions, and fine motor skills were evinced. Likewise, survivors present cerebral changes such as a reduced mean cerebellar volume, white matter deterioration and abnormal brain activation. This brain activation pattern is associated with deficits or with compensatory strategies. Differences between sexes have been revealed. Women have greater alterations in intelligence and executive functions, whereas men have greater alterations in processing speed. Additionally, a greater deterioration has been observed in patients who were treated with higher intensity treatments and in those diagnosed at a younger age. This fact demonstrates the toxicity of the treatment and its influence on the cognition and functionality of the survivors. Finally, it is necessary to establish future lines of research that include the study of other cognitive domains and pre- and post-treatment measures and it is vital to research on possible preventive intervention and rehabilitation protocols for ALL patients.

Keywords: acute lymphoblastic leukemia, pediatric cancer, cognition, brain changes, neurotoxicity.

2. Introducción

La leucemia linfoblástica aguda o leucemia linfocítica aguda infantil (LLA) es un tipo de cáncer pediátrico de la médula ósea y de la sangre que provoca que la médula produzca demasiados linfoblastos que se convertirán, posteriormente, en linfocitos inmaduros (glóbulos blancos) de dos tipos: linfocitos B, que son productores de anticuerpos; o linfocitos T, que ayudan a los anteriores en la producción de anticuerpos. La sobreproducción de estos linfocitos o células leucémicas disminuye el espacio destinado para los glóbulos blancos, los glóbulos rojos y las plaquetas sanas. Además, estos linfocitos inmaduros no generan anticuerpos efectivos como lo harían los sanos, por lo que el organismo del niño presentaría dificultades para combatir las infecciones (Instituto Nacional del Cáncer, 2022).

Según indica Lassaletta (2016) los pacientes se clasifican según su pronóstico en tres grupos y, en base a estos, se les administra un protocolo de tratamiento u otro:

- Bajo riesgo: pacientes con un buen pronóstico. Niños de entre 1 y 9 años que presentan LLA tipo B (que produce linfocitos B inmaduros), un recuento leucocitario menor de $50 \times 10^9/L$ y la fusión TELAML1 (fusión de los oncogenes TEL y AML1) y/o hiperdiploidia (trisomías 4, 10 y/o 17), es decir, presencia de más de 50 cromosomas en el cariotipo de las células leucémicas (Instituto Nacional del Cáncer, 2022).

- Riesgo estándar: pacientes que presentan las mismas características que los de bajo riesgo, pero sin la fusión TELAML1 y/o hiperdiploidia (trisomías 4, 10 y/o 17). La hiperdiploidia es un factor de buen pronóstico de la enfermedad, ya que las células leucémicas de este tipo acumulan mayor concentración de metabolitos activos de metotrexato (fármaco ampliamente empleado como tratamiento contra la leucemia).

- Alto riesgo: el resto de pacientes con LLA tipo B y tipo T (que produce linfocitos T inmaduros).

- Muy alto riesgo: pacientes que no responden bien a la quimioterapia, es decir, que presentan un elevado número de células leucémicas residuales que persisten al tratamiento, a esto se le denomina enfermedad mínima residual (EMR).

Atienza (2016) expone que el tratamiento está dividido en tres fases, de una duración total de dos años, y que se va adaptando en cada una de ellas: inducción, intensificación

o consolidación y mantenimiento. Durante la fase de inducción, en la que se pretende eliminar más del 99% de las células leucémicas, el paciente recibe quimioterapia intravenosa y oral. Se ha demostrado la eficacia, en esta fase, de la administración de dexametasona, ciclosfamida y asparraginasa. En cuanto a la fase de intensificación, en la que se pretende eliminar las células leucémicas residuales, los pacientes reciben ciclos de quimioterapia en el hospital y, posteriormente, se repite el tratamiento de inducción. Finalmente, se pasa a la fase de mantenimiento durante, al menos dos años, para evitar posibles recaídas y asegurarse de la remisión completa (que no exista evidencia de células leucémicas en ninguno de los análisis y que no exista afección del sistema nervioso central (SNC) o extramedular). En esta fase se administra mercaptopurina a diario y metotrexato semanalmente.

La prevalencia de la LLA se ve influenciada por variables sociodemográficas. En concreto, presenta una leve predominancia en varones. Además, existen diferencias geográficas según el tipo de enfermedad: en los países en vías de desarrollo (Norte de África y Oriente medio) se diagnostican más casos de LLA de tipo T y en los países industrializados predomina el de estirpe B. En países con poblaciones conformadas por diferentes etnias, las personas blancas presentan mayores probabilidades de presentar este tipo de cáncer (Instituto Nacional del Cáncer, 2022).

En el estudio de la LLA, se ha demostrado que la enfermedad y su tratamiento tienen un impacto cognitivo y cerebral en los pacientes. En concreto, muestran un peor rendimiento en tareas relacionadas con diferentes dominios y diferencias a nivel estructural y funcional en determinadas regiones cerebrales en comparación a su grupo normativo (Cheung et al., 2016; Reddy y Witek, 2003).

Esta revisión se centra en estudiar el perfil neuropsicológico asociado a la leucemia con el fin de describir los déficits cognitivos asociados a dicha enfermedad en niños y adolescentes (Cheung et al., 2016; Reddy y Witek, 2003). En lo referente al estado cognitivo general, se han detectado déficits en inteligencia, pues los supervivientes presentan un cociente intelectual (CI) menor al esperado para su edad (Duncan y Owen, 2000; Reddick et al., 2006). Asimismo, los niños y adolescentes presentan un peor rendimiento en tareas que evalúan el tiempo de reacción, demostrando dificultades en velocidad de procesamiento (Buizer et al., 2005; Kesler et al., 2018). En lo referente a las funciones atencionales, los supervivientes muestran mayores fluctuaciones en tareas de

atención sostenida (Daams et al., 2012; Krull et al., 2013). Asimismo, Kesler et al., (2018) y Daams et al., (2012) observaron un peor desempeño en tareas en las que se medían funciones ejecutivas tales como memoria de trabajo, flexibilidad e inhibición de respuesta. También se ha demostrado cierta afectación de las habilidades visomotoras (Buizer et al., 2005).

El citado perfil de afectación cognitiva puede verse influenciado por variables sociodemográficas y clínicas. Así, se ha evidenciado una mayor afectación en pacientes diagnosticados a menor edad (Buizer et al., 2005; Duncan y Owen, 2000; Krull et al., 2013; Lähteenmäki et al., 2001). Análogamente, Halsey et al., (2011) afirman que los niños menores de 5 años son más vulnerables a los efectos neurotóxicos del tratamiento contra la LLA. Buizer et al., (2005) encuentran, además, que los varones diagnosticados a una edad menor presentan déficits en atención sostenida. En relación con la posible influencia del sexo, Buizer et al., (2005) encuentran que ser del sexo femenino es un factor de riesgo para un peor desempeño en tareas de velocidad de procesamiento y de control visomotor, mientras que ser varón es un factor de riesgo para el desarrollo de déficits en atención sostenida (Buizer et al., 2005). Krull et al., (2013) y Von derWeid et al., (2003) afirman, además, que pertenecer al sexo femenino supone un factor de riesgo para desarrollar déficits en inteligencia y, Brown et al., (1998), en habilidades visomotoras.

De manera adicional, estudios previos han encontrado asociaciones entre la intensidad del tratamiento para la LLA y el grado de afectación cognitiva. Específicamente, los pacientes tratados con mayores dosis de metotrexato presentan un mayor deterioro cognitivo en velocidad de procesamiento (Krull et al., 2013; Kesler et al., 2018), en atención sostenida y en habilidades de control visomotor (Buizer et al., 2005). Del mismo modo, la exposición a dexametadona está asociada con un mayor riesgo para el desarrollo de déficits en atención y en funciones ejecutivas (Krull et al., 2013). En estudios de neuroimagen se han evidenciado anomalías en la sustancia blanca en pacientes tratados con metotrexato para la LLA infantil (Paakko et al., 2001; Loyblad et al., 1998). Un volumen menor de sustancia blanca correlaciona con un peor rendimiento en tareas de atención e inteligencia (Halsey y Buck, 2011; Reddick et al., 2006). Asimismo, los supervivientes muestran una mayor activación en las regiones prefrontales durante las tareas de memoria de trabajo, ya que necesitan una mayor cantidad de sangre oxigenada en tareas que implican un rendimiento mayor (Daams et al., 2012; Robinson et al., 2010). En relación con la conectividad de las diferentes regiones cerebrales, Kesler

et al., (2018) hallaron que la eficiencia global de la conectividad cerebral en el procesamiento de la información era significativamente menor en supervivientes a la LLA; sin embargo, la eficiencia a nivel local era moderadamente superior en supervivientes con disfunción en funciones ejecutivas. Además, se demostró una correlación positiva entre la eficiencia global y las puntuaciones de los test en funciones ejecutivas y una correlación negativa entre eficiencia local/regional y las puntuaciones de los test de funciones ejecutivas (Kesler et al., 2018). Del mismo modo, el análisis de la conectividad de las diferentes regiones mostró una hiperconectividad de la red mesial-lateral-posterior en supervivientes con disfunción cognitiva (Kesler et al., 2018). No obstante, a nivel de volumen cerebral no se hallaron afectaciones (Kesler et al., 2010).

Se han realizado tres revisiones bibliográficas previas a la que nos ocupa, abordando el perfil neuropsicológico de los pacientes de LLA desde diversos puntos de vista y analizando diferentes aspectos relacionados con la enfermedad, con su tratamiento y con sus consecuencias (Cheung y Krull 2015; Marusak et al., 2017 y Reddy y Witek, 2003). Marusak et al., (2017) estudian las consecuencias del cáncer pediátrico en el neurodesarrollo de niños y adolescentes. Tras el análisis de diversos estudios, logran caracterizar los daños que supone la exposición temprana al tratamiento del cáncer, objetivando una concentración de dichos daños en el hipocampo. Además, observaban déficits, principalmente, en atención, en funciones ejecutivas y en velocidad de procesamiento.

La revisión de Reddy y Witek (2003) se centra en las consecuencias neurológicas del cáncer y de su tratamiento. En este estudio se observa que los pacientes pediátricos de cáncer que son sometidos a quimioterapia experimentan una amplia variedad de complicaciones neurológicas tales como alteraciones agudas de la conciencia, leucoencefalopatía, convulsiones, infartos cerebrales, parálisis, neuropatía y ototoxicidad. Por ello, concluyen que estos pacientes requieren una evaluación cuidadosa para descartar dichas complicaciones asociadas al tratamiento.

La revisión sistemática de Cheung y Krull (2015) analiza las consecuencias de la LLA de estripe B en niños y adolescentes, comenzando por una comparación del impacto causado con la terapia empleada antes del año 2000 para este tipo de cáncer (la radiación craneal) con la terapia actual (basada en su mayoría en la administración de metotrexato y de dexametasona). Esta revisión concluye que los pacientes que reciben protocolos

actuales de quimioterapia presentan una afectación cognitiva menor que aquellos tratados con radiación craneal. Sin embargo, los participantes que recibieron quimioterapia también presentaban déficits, sobre todo, aquellos a los que se le había administrado un tratamiento más intensivo. Los sujetos presentaron un peor desempeño en tareas de inteligencia, atención y velocidad de procesamiento, así como un volumen menor de sustancia blanca y una mayor activación en regiones relacionadas con la memoria de trabajo en tareas que evaluaban este dominio (a mayor exigencia de la tarea, mayor activación).

En la presente revisión bibliográfica se formulará el problema que se va a abordar, justificando la elección de este. Posteriormente, se expondrá la metodología seguida: los criterios de inclusión de los estudios, la estrategia de búsqueda empleada, la evaluación de riesgo de sesgos, y el análisis y tratamiento de la información. En el apartado de resultados, se incluirá una descripción de las características de los estudios seleccionados, el riesgo de sesgos y los principales efectos de las intervenciones. Dentro de los efectos, se analizará el perfil neuropsicológico asociado a la LLA, estudiando el estado cognitivo global e inteligencia, así como dominios cognitivos específicos. Además, se presentarán resultados relacionados con cambios cerebrales funcionales y estructurales en los supervivientes a la enfermedad. También se tendrán en cuenta las variables sociodemográficas y clínicas que afectan al perfil de los participantes. Se finalizará integrando los resultados hallados a los estudios previos en la discusión y planteando una conclusión.

3. Formulación del problema y justificación

La leucemia linfoblástica aguda es el tipo de cáncer pediátrico más frecuente, tratándose del 30% de los tumores y del 75-80% de las leucemias en la infancia. Se produce con mayor frecuencia entre los 2 y los 5 años. En España, se diagnostican 1400 nuevos casos de cáncer cada año en personas de entre 0 y 18 años y, pese a que el cáncer es la primera causa de muerte por enfermedad en la infancia y en la adolescencia, la tasa de supervivencia en la actualidad es del 80% (Instituto Nacional del Cáncer, 2022).

Los tratamientos previos de la LLA iban enfocados a mejorar la supervivencia de los pacientes. Sin embargo, el tratamiento empleado era la radiación craneal, un abordaje invasivo y con numerosas consecuencias negativas en la cognición de los pacientes (Pui et al., 2004; Simone, 2006). Por este motivo, una vez alcanzado el objetivo de aumentar la supervivencia, se buscan nuevos tratamientos que generen el menor impacto posible en niños y adolescentes (Cheung y Krull, 2015).

Como se ha expuesto anteriormente, diversos estudios demuestran que la LLA y el tratamiento asociado, afectan a la estructura y funcionamiento cerebral. La realización de una revisión sistemática sobre el perfil neuropsicológico de los niños y adolescentes supervivientes a la LLA permitirá recoger el conocimiento actual del perfil neuropsicológico asociado a la enfermedad y las consecuencias de su tratamiento. Obtener un registro de los déficits y de las afectaciones tras la enfermedad es el primer paso para realizar posteriores investigaciones sobre posibles protocolos de rehabilitación cognitiva con el fin de reducir el impacto de la enfermedad en la calidad de vida de los supervivientes.

Si se revisa la bibliografía relacionada con el tema objeto de estudio, se pueden encontrar tres revisiones al respecto, pero solo una de ellas se trata de una revisión sistemática (Cheung y Krull, 2015). Que una revisión sea sistemática permite recoger y realizar una síntesis de la evidencia científica garantizando su replicabilidad y disminuyendo los sesgos y las limitaciones.

De manera más específica, la revisión de Marusak et al., (2017) presenta ciertas limitaciones. En concreto, se trata de una revisión no sistemática que incluye todo tipo de cánceres (incluyendo cánceres del sistema nervioso central), y que, además, relaciona los déficits con la calidad de vida los pacientes y con su posterior desarrollo emocional de manera cualitativa. Además, incluye diversos protocolos de tratamiento entre los que

se incluye la radiación craneal y no se centra en una sola enfermedad tratada con un único tratamiento estandarizado. Por otro lado, la revisión de Reddy y Witek (2003) tampoco es sistemática, ni aborda las consecuencias neuropsicológicas asociadas a la LLA. Además, incluye todo tipo de cánceres y, en consecuencia, tratamientos variados para ellos. Finalmente, el estudio de Cheung y Krull (2015) sí es una revisión sistemática, pero solo incluye a pacientes tratados con radiación craneal y con LLA de estirpe B. Además, incluye a pacientes mayores de 18 años.

Si se analiza la situación actual del tema que se va a tratar en la presente revisión, se puede destacar la importancia de actualizar la evidencia científica en este ámbito, ya que la última revisión sistemática es de hace ocho años. Además, es necesario realizar un análisis que incluya pruebas estandarizadas del estado cognitivo y de los cambios que se producen a nivel cerebral en la población infantil superviviente de LLA, incluyendo todos sus subtipos. Asimismo, sería necesario incluir una comparación de los déficits a corto y a largo plazo en esta población, teniendo en cuenta el tipo de tratamiento administrado y sus dosis.

Por tanto, el objetivo general de esta revisión es analizar el perfil neuropsicológico de los niños y adolescentes supervivientes a la LLA. Como objetivos específicos se plantean: a) analizar el rendimiento cognitivo global y por dominios específicos; b) estudiar posibles cambios a nivel cerebral; c) analizar la influencia de variables clínicas y sociodemográficas; d) estudiar el curso temporal de los posibles déficits objetivados.

4. Método

La presente revisión sistemática se ha llevado a cabo teniendo en cuenta las recomendaciones propuestas en la declaración *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta Analysis* (PRISMA) (Liberati et al., 2009), con el fin de expresar el motivo de la revisión, los pasos llevados a cabo y los resultados hallados de manera transparente.

4.1. Criterios de selección de los estudios

Se ha establecido la pregunta de investigación para la revisión sistemática mediante la metodología PICO (*Patient, Intervention, Comparison, Outcome*) que se trata de una pregunta estructurada que se divide en componentes con el fin de seleccionar los términos apropiados para buscar una respuesta a esta en las diferentes bases de datos. En cuanto a los componentes que conforman la pregunta PICO, la población de estudio (P) son pacientes menores de 18 años, supervivientes a la LLA y que han sido tratados para dicha enfermedad (I). Se comparará su rendimiento cognitivo y medidas de neuroimagen (O), con población sana de la misma edad (C) (Tabla 1).

Tabla 1

Formulación PICO para la pregunta de investigación

P: Población	Niños y adolescentes menores de 18 años
I: Intervención	Leucemia y tratamiento de la leucemia
C: Comparador	Sin leucemia
O: Medidas de resultado	Rendimiento cognitivo y medidas de neuroimagen

Atendiendo a la formulación PICO se han establecido los criterios de inclusión de la presente revisión. En cuanto a los participantes, se seleccionaron aquellos estudios en los que se incluía a niños y adolescentes menores de 18 años. Teniendo en cuenta el factor de exposición, se escogieron aquellos artículos en los que los participantes habían sido diagnosticados con leucemia y tratados con quimioterapia y/o radioterapia pero que, en el momento del estudio, hubieran superado la enfermedad y ya no se encontraran en tratamiento. Además, se tuvo en cuenta que los sujetos no presentaran otros trastornos comórbidos. En lo referente al comparador, debían ser niños y adolescentes menores de 18 años que no presentaran diagnóstico de leucemia ni de otro trastorno comórbido. Las

medidas de resultado debían incluir, al menos, la evaluación de una función cognitiva mediante instrumentos validados para la correspondiente función. Asimismo, se valoró la inclusión de medidas de neuroimagen. Los estudios seleccionados debían comparar los resultados con un grupo control o con valores normativos, estar redactados en inglés o en español, haber sido publicados en los últimos 10 años y presentar una calidad metodológica media o alta.

Del mismo modo, se han tenido en cuenta criterios de exclusión para cada uno de los componentes de la pregunta. Se excluyeron estudios con participantes mayores de 18 años y con sujetos que habían sido diagnosticados con leucemia después de los 18 años, sin diagnóstico de cáncer, que habían sido tratados mediante cirugía o que siguieran con el tratamiento, así como con algún trastorno comórbido. Se comparó a la población de estudio con población que no hubiese sido diagnosticada ni de cáncer ni de otro trastorno comórbido. En cuanto a los resultados, se excluyeron estudios que empleaban instrumentos no validados para la evaluación de las funciones cognitivas o el uso de medidas objetivas. Finalmente, se excluyeron estudios sin grupo control o que no comparasen los resultados con datos normativos, estudios cualitativos, revisiones sistemáticas, metaanálisis y estudios de caso único, artículos en idiomas diferentes al inglés o al español, ensayos publicados hace más de 10 años y artículos de calidad metodológica baja.

4.2. Estrategia de búsqueda y fuentes de información

Una vez se establecidos los criterios de inclusión y de exclusión, se procedió a la búsqueda de artículos en tres bases de datos diferentes: *Pubmed*, que contiene la literatura biomédica de MEDLINE y el contenido ofrecido por la biblioteca Nacional de Medicina (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>); *Web Of Science* (WOS) (<http://wos.fecyt.es/>), base de datos de información científica suministrada por Clarivate Analytics; y *Scopus*, base de datos de Elsevier (<https://www.scopus.com/search/form.uri?display=basic#basic>). Estas dos últimas forman parte de los recursos científicos ofrecidos por la FECYT (Fundación Española para la Ciencia y la Tecnología).

La estrategia de búsqueda consistió en el uso de combinaciones de palabras clave en inglés como “*childhood cancer survivors*” o “*pediatric cancer*” junto a los términos MeSH (*Medical Subject Headings*) “*nervous system*” y “*cognition*”. Estos términos son los encabezamientos de materia médicos y conforman el vocabulario controlado

elaborado por la *National Library of Medicine* de Estados Unidos. Este vocabulario permite organizar, describir y proveer acceso a la información con mayor facilidad. Todos estos términos y palabras claves se han combinado con los operadores booleanos "AND", "OR" y "NOT". Además, se han incluido filtros de idioma (inglés y español) y de fecha (menos de 10 años). La búsqueda en las tres bases de datos se realizó el día 9 de abril de 2022 (Tabla 2).

Una vez realizadas las búsquedas, se exportaron los resultados al gestor de referencias Zotero (2022) (versión 6.0 para Windows 10). Se eliminaron los duplicados y se exportaron las referencias en formato CSV a Excel (Microsoft Office 2016) para realizar el posterior cribado de artículos.

A continuación, se realizó una primera selección de artículos por título y *abstract* de acuerdo con los criterios de inclusión y exclusión anteriormente descritos. Posteriormente, se procedió a la lectura de los estudios completos para seleccionar aquellos que cumplieran con los requisitos de la revisión sistemática.

Tabla 2

Estrategias de búsqueda

Base de datos	Fórmula	Filtros
Pubmed	(((childhood cancer survivors[Title/Abstract])OR (pediatric cancer[Title/Abstract]))NOT (nervous system[MeSH Terms]))AND (cognition[MeSHTerms])	Intervalo de 10 años Idiomas inglés y español
WOS	(TS=(childhood cancer survivors) OR TS=(pediatric cancer) NOT TS=(nervous system)) AND TS=(cognition)	Intervalo de 10 años Idiomas inglés y español
Scopus	(((TITLE-ABS-KEY ("childhood cancer survivors")) OR (TITLE-ABS-KEY ("pediatric cancer")))) AND NOT (INDEXTERMS ("nervous system")) AND (INDEXTERMS ("cognition"))	Intervalo de 10 años Idiomas inglés y español

4.3. Evaluación del riesgo de sesgos

Con el fin de evaluar la calidad metodológica de los artículos seleccionados, se han empleado fichas de lectura crítica a través de la aplicación FLC 3.0. (López de Argumedo, 2017) que permite jerarquizar los estudios en función de su calidad.

Esta aplicación permite analizar siete tipos de diseños de investigación: pruebas diagnósticas, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos, casos y controles, cohortes, evaluación económica y serie de casos. Cada ficha se puede clasificar por tema e incluye los siguientes contenidos para evaluar la calidad de cada estudio: referencias, descripción del estudio, pregunta de investigación, método, resultados, conclusiones, conflicto de interés, validez externa y evaluación de la calidad del estudio. Esta última área se representa a modo de tablas para tener una imagen global del estudio y de su calidad.

En la presente revisión sistemática, se han empleado las plantillas de casos y controles para los estudios que incluían grupo control. Asimismo, se utilizó la plantilla de serie de casos para aquellos estudios en los que se comparaban los resultados con datos de grupos normativos. Una vez realizada una plantilla para cada artículo, se analizaron los resultados obtenidos para la realización de una síntesis cualitativa de los datos.

4.4. Análisis y síntesis de datos

Mediante la lectura crítica de los artículos, se extrajo información relativa al tipo de diseño, las características sociodemográficas y clínicas de los participantes, instrumentos de medida utilizados, principales resultados y conclusiones, fiabilidad y validez metodológica y la existencia o no de conflictos de interés por parte de los investigadores. Posteriormente, se realizó un análisis de dicha información para realizar una síntesis cualitativa.

5. Resultados

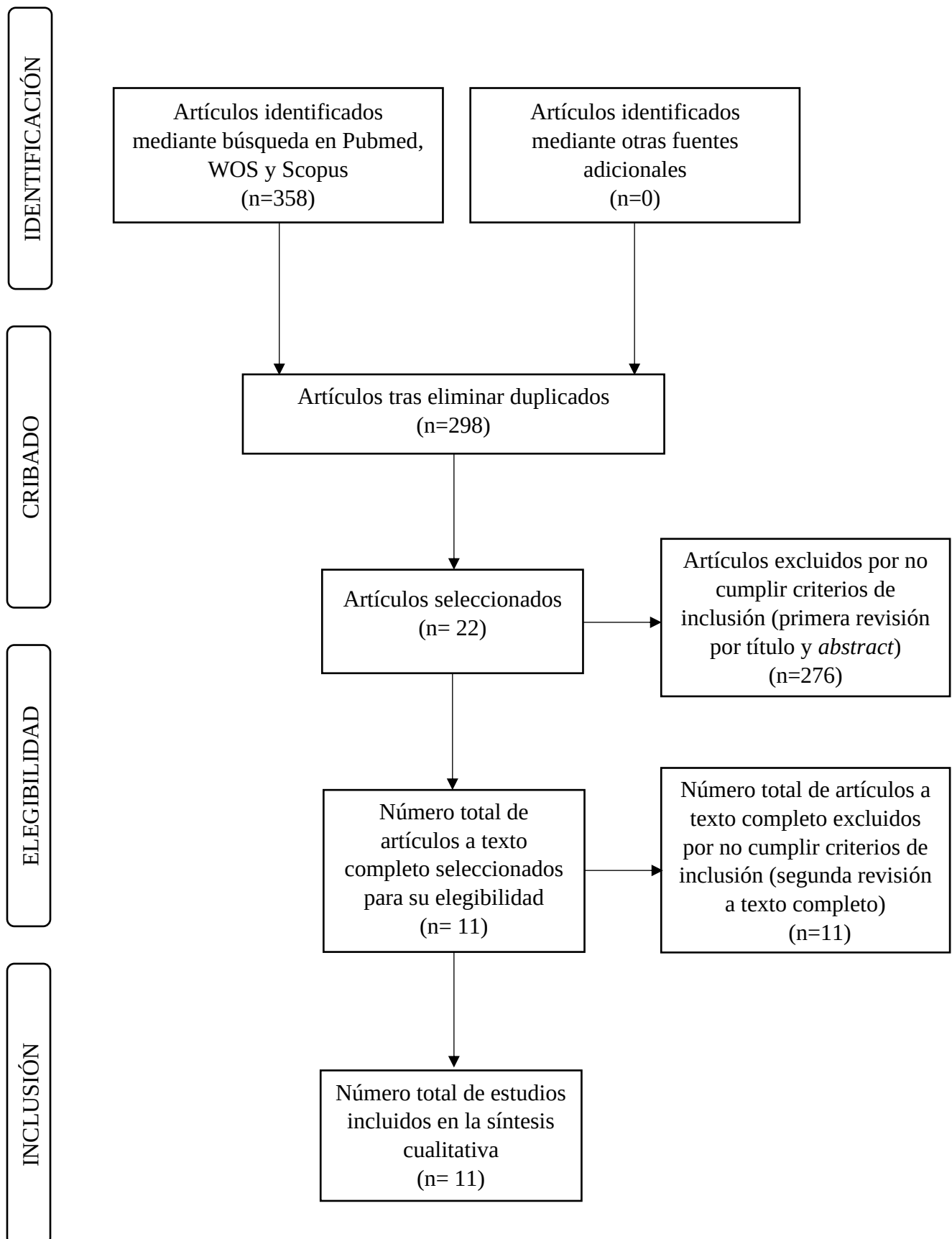
5.1. Estudios seleccionados

La estrategia de búsqueda arrojó 34 resultados en *Pubmed*, 191 en *Web Of Science* y 133 en *Scopus*, lo que supuso un total de 358 resultados que, tras fusionar duplicados, se redujeron a 298. Tras la primera selección de artículos por título y resumen, se excluyeron 276 resultados (73 por no corresponder con el tema de estudio, 46 por tratarse de estudios cualitativos, revisiones sistemáticas, metaanálisis y estudios de caso único; 7 por no cumplir con el criterio de edad, 56 por no emplear instrumentos validados, 65 por incluir otros tipos de cánceres y 29 por estudiar a población que todavía se encuentra en tratamiento).

En el segundo cribado, tras leer el artículo completo, se excluyeron 11 artículos (2 por no comparar ni con grupos normativos ni con un grupo control, 3 por no emplear instrumentos validados, 3 por no especificar el tipo de tratamiento, 3 porque el grupo de estudio se encontraba todavía en tratamiento). Por lo tanto, se seleccionaron 11 artículos para ser incluidos en la presente revisión sistemática (Figura 1).

Figura 1

Diagrama de flujo



5.2. Descripción de las características de los estudios

Se va a realizar una descripción de las principales características de los estudios incluidos en esta revisión sistemática y que se encuentran resumidos en la Tabla 3. Entre dichos estudios se encuentran 6 estudios de casos y controles (Darling et al., 2018; Philips et al., 2020; Sherif et al., 2018 y van der Plas et al., 2016, 2017, 2021), 2 series de casos longitudinales (Hardy et al., 2017; Liu et al., 2018) y 3 series de casos transversales (Fellah et al., 2018; Kahalley et al., 2013; Krawczuk-Rybak et al., 2012).

La muestra total de participantes varía en función del artículo, siendo el artículo de menor número participantes el de Darling et al., (2018) con 21 casos para las pruebas neuropsicológicas y 17 para pruebas de neuroimagen, y el de mayor muestra el artículo de Philips et al., (2020) con 218 casos para pruebas neuropsicológicas y 176 para pruebas de neuroimagen. El primero de estos artículos, también se corresponde con el que presenta menos personas en el grupo control, con 18 participantes para pruebas neuropsicológicas y 15 para neuroimagen. Sin embargo, se trata del artículo de van der Plas et al., (2017) el que tiene un grupo control mayor, con 130 participantes. Ambos grupos, el control y el de supervivientes, no están equilibrados en ninguno de los estudios. Los artículos de Darling et al., (2018), Kahalley et al., (2013), Krawczuk-Rybak et al., (2012), Sherief et al., (2018) y van der Plas et al., (2016, 2021) recogieron una muestra de 100 participantes o menos, y los artículos de Fellah et al., (2018), Hardy et al., (2017), Liu et al., (2018), Philips et al., (2020) y van der Plas et al., (2017) recogieron una muestra de más de 100 participantes.

Los participantes de todos los estudios son niños y adolescentes con una edad media de 13.07 años y con una media de edad en el momento del diagnóstico de 6.27 años. El estudio con la muestra más joven es el Sherief et al., (2018) con una media de edad de 10.75 años y, el de la muestra de mayor edad, es el de Kahalley et al., (2013) con una edad media de 15 años. En cuanto al sexo de estos, se ha encontrado un estudio en el que todos los participantes pertenecen al sexo masculino (van der Plas et al., 2016). En el resto, la diferencia entre sexos no es significativa.

En lo referente a las variables sociodemográficas que se han tenido en cuenta en los estudios, se observan 2 artículos que tienen en cuenta la educación de los progenitores (Darling et al., 2018; Liu et al., 2018). Además, Hardy et al., (2017) distingue a los

participantes en función de su seguro médico (militar o privado, público, no estadounidense o desconocido).

Asimismo, se ha tenido en cuenta el tipo de quimioterapia que han recibido los pacientes, excepto en uno de los estudios (Kahalley et al., 2013). En los demás casos, a todos los pacientes se les ha administrado metotrexato (MTX) por vía intravenosa y/o intratecal en diferentes dosis dependiendo del riesgo de la enfermedad. Otros fármacos bastante comunes entre los estudios son los glucocorticoides, entre ellos, la dexametasona o la prednisona. De hecho, la dexametasona ha sido empleada en los participantes de 6 de los estudios (Darling et al., 2018; Fella et al., 2018; Hardy et al., 2017; Liu et al., 2018; Philips et al., 2010; Sherief et al., 2018).

Los dominios cognitivos más evaluados fueron las funciones ejecutivas (inhibición de respuestas, memoria de trabajo y flexibilidad cognitiva) y la velocidad de procesamiento. De hecho, fueron analizadas en la totalidad de los estudios incluidos. La inteligencia, conceptualizada como una medida de estado global cognitivo, también ha estado ampliamente estudiada (Hardy et al., 2017; Kahalley et al., 2013; Sherief et al., 2018; van der Plas et al., 2017, 2021). Finalmente, la atención ha sido medida en los estudios de Darling et al., (2018), Fella et al., (2018) y Liu et al., (2018). Por otro lado, hay trabajos que incluyeron la realización de estudios de Resonancia Magnética para estudiar los cambios funcionales y estructurales a nivel cerebral asociados a la LLA (Darling et al., 2018; Fella et al., 2018; Philips et al., 2010; van der Plas et al., 2016).

Para el estudio de los dominios cognitivos se emplearon diversas pruebas de evaluación como la Escala Wechsler de Inteligencia para Niños (WISC) en menores de hasta 15.9 años y la Escala Wechsler para adultos (WAIS) cuando los adolescentes tienen 16 años o más, excepto en Liu et al., (2018) y van der Plas et al., (2016). También se empleó el Test de función ejecutiva de Delis Kaplan (D-KEFS), el test *Grooved Pegboard* (Fella et al., 2018; Liu et al., 2018; Philips et al., 2010; van der Plas et al., 2017, 2021), la prueba *n-back* y la tarea *Stop Signal Task* (SST) (van der Plas et al., 2016, 2017). Asimismo, en los estudios de Liu et al. (2018) y Philips et al. (2010), se usó el Test de la Figura Compleja de Rey.

Los criterios de inclusión y de exclusión de los participantes del estudio incluyen, en todos los casos, ser menor de edad (<18 años), haber sido diagnosticado de LLA antes de los 18 años y no estar en tratamiento en el momento del estudio. En algunos de los

artículos se tiene en cuenta, además, que los participantes no hayan sido tratados únicamente con quimioterapia y que no se hayan sometido a radiación craneal o trasplante de médula ósea (Darling et al., 2018; Fellah et al., 2018; Krawczuk-Rybak et al., 2012; Sherief et al., 2018; van der Plas et al., 2016, 2017, 2021). También se controla que los supervivientes no presenten trastornos comórbidos, trastornos neuropsicológicos o daño cerebral (Darling et al., 2018; Sherief et al., 2018; van der Plas et al., 2017, 2021) y que no presenten Síndrome de Down (van der Plas et al., 2017, 2021) o alguna discapacidad intelectual (Kahalley et al., 2013). Del mismo modo, se excluye a aquellos participantes que presenten dificultades en el lenguaje o en el aprendizaje que impidan la administración de las pruebas (van der Plas et al., 2017) y que no hablen inglés (Fellah et al., 2018; Kahalley et al., 2013). Un último criterio que se tiene en cuenta es que la leucemia no tenga implicaciones del sistema nervioso central (SNC) (Krawczuk-Rybak et al., 2012; Sherief et al., 2018).

En el caso de los grupos control, se han incluido a niños y a adolescentes que no presentaran trastornos comórbidos, trastornos neuropsicológicos o daño cerebral (Darling et al., 2018) y que no hayan sido diagnosticados con algún trastorno del desarrollo o psiquiátrico (Sherief et al., 2018; van der Plas et al., 2016, 2017, 2021).

Tabla 3
Principales características de los artículos incluidos

Cita abreviada	Diseño	Tamaño de la muestra	Edad de la muestra	Tratamiento	Medidas de resultados	Pruebas
Darling et al. (2018)	Estudio de casos y controles retrospectivo	Estudio nps: - N casos =21 - N GC: 18 RM: - N casos: 17 - N GC: 15	Estudio nps: 4-16 años RM: 7-16 años ED: 8.30 años (media)	Dosis alta de MTX/ capizzi MTX o dexametasona/ prednisona) IT	- Funciones ejecutivas - Atención y velocidad de procesamiento - Cambios cerebrales estructurales y funcionales	- WISC-IV - WAIS-IV - WASI-II - CANTAB (subtest RVP y RTI) - RM
Fellah et al. (2018)	Serie de casos transversales	N casos = 165	≥8años ED: <10 años		- Funciones ejecutivas - Atención	- WISC-IV - DKEFS - RMf

Hardy et al. (2017)	Serie de casos longitudinales	N casos = 192	12.9años (media) ED: <10años	Dosis alta de MTX con leucovorina de rescate Dosis escalada de MTX con PEG asparaginasa sin leucovina de rescate Terapia de corticoesteroides (dexametasona o prednisona).	- Inteligencia - Velocidad de procesamiento - Funciones ejecutivas (memoria de trabajo)	- WISC-IV
Kahalley et al. (2013)	Serie de casos transversales	N casos = 50	12 -17 años ED: 2.0– 15.2 años	Quimioterapia	- Inteligencia - Velocidad de procesamiento	- WISC-IV - WAIS-III - WASI-I
Krawczuk -Rybak et al. (2012)	Serie de casos transversales	N casos = 31	11.83 años (media) ED: 6.98 años (media)	Protocolo M: MTX IV en cuatro ocasiones y simultáneamente MTX IT Protocolo I: tratamiento de MTX IT Protocolo II: - Pacientes con riesgo estándar (n = 21): dosis de 2g/m ² - Pacientes con riesgo intermedio (n=10): dosis de 5g/m ² .	- Estado cognitivo global - Niveles de proteína TAU	- WISC-R - WAIS-R
Liu et al. (2018)	Serie de casos longitudinales	N casos=158	13.7 años (media) ED: 6.6 años (media)	- Riesgo alto: dosis altas de metotrexato IV, terapia triple IT (MTX,	- Atención y velocidad de procesamiento	- WISC-IV - WAIS-IV - WASI-III - DKEFS

				hidrocortisona y citarabina), tratamiento por vía oral de dexametasona y otros agentes quimioterápicos	-	Funciones ejecutivas (flexibilidad y fluidez)	-Figura Compleja de Rey (copia) - <i>Grooved Pegboard Test</i>
				- Riesgo bajo o estándar: cuatro dosis de MTX IV a 2,5 y 5 g/ m2 por dosis respectivamente			
Philips et al. (2020)	Estudio de casos y controles retrospectivo	N casos=218 N GC= 100	5-15 años ED: 6.8 años (media)	Protocolo Total XV de quimioterapia para la LLA (dexametasona oral y glucocorticoides y MTX IT).	-	Funciones ejecutivas Estructura cerebral y conexiones	- WISC-IV - WAIS-IV - DKEFS -Figura Compleja de Rey (copia)
Sherief et al. (2018)	Estudio de casos y controles retrospectivo	N casos=100 N GC= 50	5-15 años ED: No especificado	Quimioterapia para LLA (Total XV o CCG). - Protocolo CCG (n=50) VCR IV, dexametasona, L Asp, Ara C y Dox. con una dosis baja de MTX como terapia de inducción. Seguido de un tratamiento de consolidación con 6MP y VCR. Luego mantenimiento intermedio fase I,	-	Inteligencia Funciones ejecutivas	- WISC-III

mantenimiento
intermedio fase II, y
ciclos de
mantenimiento.

- Protocolo Total
XV (n=50)
predisilona, VCR, L
Asp, Dox ARA C,
6MP y
ciclofosfamida
como fase de
inducción, seguida
de una fase de
consolidación y
continuada con
mantenimiento
intermedio fase I y
II.

van der Plas et al. (2016)	Estudio de casos y controles retrospectivo	N casos=24 N GC= 21	8-18años ED: ≥ 2 años	Quimioterapia para LLA de alto riesgo y riesgo estándar.	- Funciones ejecutivas (control inhibitorio y memoria de trabajo) - Estructura cerebral	- n-back - SST - DKEFS - <i>Grooved Pegboard Test</i> - RM
van der Plas et al. (2017)	Estudio de casos y controles retrospectivo	N casos=158 N GC= 130	8-18 años ED: No se especifica	Quimioterapia	- Inteligencia - Funciones ejecutivas (control inhibitorio y memoria de trabajo)	- WISC-IV - SST - n-back - DKEFS - <i>Grooved Pegboard Test</i>

van der Plas et al. (2021)	Estudio de casos y controles retrospectivo	N casos=71 N GC= 83	8-18años	Quimioterapia	-	Estado cognitivo global e inteligencia	- WISC-IV - WAIS-IV - WIAT-III - <i>Grooved Pegboard Test</i>
----------------------------	--	------------------------	----------	---------------	---	--	--

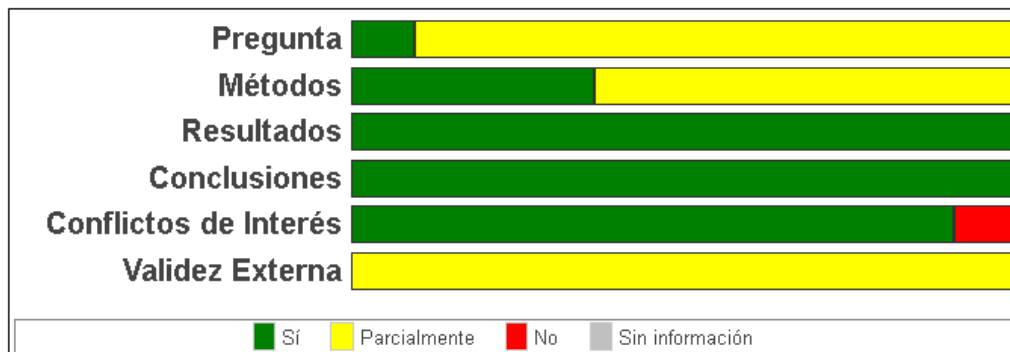
Nota. Nps = neuropsicológica; GC = grupo control; RM = resonancia magnética; RMf = resonancia magnética funcional; ED = edad de diagnóstico; MTX = metotrexato; IV = intravenoso; IT=intratecal; VCR = vincristina; L. Asp = L-asparaginasa; Dox ARA = doxorubicina; MP = mercaptopurina; PEG = pegaspargasa; CCG = Children's Cancer Group; WISC = Escala Wechsler de Inteligencia para Niños; WAIS = Escala Wechsler de Inteligencia para adultos; WASI = Escala Wechsler de Inteligencia Abreviada; CANTAB = *Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery*; RVP = Procesamiento rápido de información visual; RTI = tiempo de reacción; DEKEFS = Test de función ejecutiva de Delis Kaplan.

5.3. Riesgo de sesgos de los estudios incluidos

Se ha analizado la calidad metodológica de los estudios a través de la aplicación FLC 3.0. (López de Argumedo, 2017) y se ha obtenido una calidad alta en 4 de los estudios y una calidad media en los 7 restantes como se encuentra representado en la Tabla 3 y en la Figura 2. Los artículos presentan una calidad media puesto que la pregunta de investigación no está claramente definida, ya que faltan datos sobre la enfermedad de estudio. Además, el método ha permitido minimizar los sesgos solo de manera parcial, puesto que no se estima el tamaño de la muestra (Darling et al., 2018; Philips et al., 2020; van der Plas et al., 2016, 2017, 2021) o no se especifican correctamente los criterios para definir el caso (Hardy et al., 2017; Liu et al., 2018). Por último, los resultados no son completamente generalizables, bien porque la muestra no es muy amplia (Darling et al., 2018; van der Plas et al., 2016, 2021) o porque es muy homogénea (Hardy et al., 2017; Liu et al., 2018; Philips et al., 2020; van der Plas et al., 2017).

Tabla 4
Resumen de calidades metodológicas

Referencia	Tipo Ficha	Pregunta	Métodos	Resultados	Conclusiones	Conflictos de Interés	Validez Externa	Calidad del Estudio
van der Plas (2017)	Casos y controles	Parcialmente	Parcialmente	Sí	Sí	Sí	Parcialmente	MEDIA
Darling (2018)	Casos y controles	Parcialmente	Parcialmente	Sí	Sí	Sí	Parcialmente	MEDIA
Liu (2018)	Serie de casos	Parcialmente	Parcialmente	Sí	Sí	Sí	Parcialmente	MEDIA
Krawczuk-Rybak (2012)	Serie de casos	Parcialmente	Sí	Sí	Sí	No	Parcialmente	ALTA
Hardy (2017)	Serie de casos	Parcialmente	Parcialmente	Sí	Sí	Sí	Parcialmente	MEDIA
Kahalley (2013)	Serie de casos	Parcialmente	Sí	Sí	Sí	Sí	Parcialmente	ALTA
Fellah (2018)	Serie de casos	Parcialmente	Sí	Sí	Sí	Sí	Parcialmente	ALTA
van der Plas (2021)	Casos y controles	Parcialmente	Parcialmente	Sí	Sí	Sí	Parcialmente	MEDIA
van der Plas (2016)	Casos y controles	Parcialmente	Parcialmente	Sí	Sí	Sí	Parcialmente	MEDIA
Sherief (2018)	Casos y controles	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Parcialmente	ALTA
Phillips (2020)	Casos y controles	Parcialmente	Parcialmente	Sí	Sí	Sí	Parcialmente	MEDIA

Figura 2
Gráfico resumen de calidades metodológicas


5.4. Principales efectos de las intervenciones

5.4.1. Perfil neuropsicológico asociado a la Leucemia Linfoblástica Aguda

5.4.1.1. Estado cognitivo general / inteligencia

En relación con el estado cognitivo global de los niños y adolescentes con LLA, estos presentaron un peor rendimiento en las escalas de inteligencia WISC-IV (Wechsler, 2003), WISC-III (Wechsler, 1991) y WAIS-IV (Wechsler, 2008) que los grupos control y que los grupos normativos (Sherief et al., 2018; van der Plas et al., 2017, 2021), siendo los niños diagnosticados a una edad menor los que presentaron un mayor déficit en esta área (Hardy et al., 2017; Sherief et al., 2018). Por el contrario, en el estudio de Kahalley et al. (2013) se muestra que el CI de los supervivientes de LLA no difiere significativamente del de su grupo normativo empleando las mismas escalas que los estudios anteriores.

5.4.1.2. Atención y velocidad de procesamiento

Los supervivientes presentan una velocidad de procesamiento inferior a la esperada para su edad que se ve reflejada en un bajo rendimiento en el test *n-back* (Owen et al., 2005) y en la *Stop Signal Task* en el estudio de van der Plas et al., (2017), así como en la tarea de búsqueda de símbolos y clave de números de las escalas de Wechsler de inteligencia en el estudio de Kahalley et al., (2013).

En cuanto a la atención, Darling et al., (2018) y Liu et al., (2018) sostienen que los supervivientes presentan un peor desempeño en atención sostenida que su grupo

normativo. Darling et al., (2018) observaron un peor desempeño en la tarea de dígitos directos de las escalas Wechsler y en el subtest RVP del CANTAB (2018) (que mide atención sostenida visual). Liu et al., (2018) evaluaron atención sostenida con la prueba *Conners' Continuous Performance* (CPT II) (Conners, 2008) en la cual los supervivientes obtuvieron puntuaciones por debajo de lo esperado para su grupo de edad.

En el estudio de Darling et al., (2018) se observan dificultades en el procesamiento en cuanto al volumen de información que son capaces de procesar simultáneamente, pero no en la velocidad de procesamiento a corto plazo tras el tratamiento (3-4 meses). Estas dificultades de procesamiento se ven reflejadas en las bajas puntuaciones registradas en las tareas de atención y memoria de trabajo, puesto que se trata de dos procesos cognitivos estrechamente vinculados a la capacidad de procesamiento.

5.4.1.4. Funciones ejecutivas

El rendimiento en tareas que miden las funciones ejecutivas de los niños y adolescentes supervivientes a la LLA, como el test DKEFS (Delis et al., 2001), es inferior al del grupo control y al del grupo normativo. Se observan menores puntuaciones en el test *n-back* o en la tarea de dígitos inverso de la escala de Wechsler (que evalúan memoria de trabajo), así como en tareas de inhibición de respuesta como la *Stop Signal Task* (van der Plas et al., 2016, 2017, 2021). Además, se encontraron mayores dificultades en las funciones ejecutivas (flexibilidad y fluidez) a largo plazo tras la finalización del tratamiento (5 años después) (Liu et al., 2018). Sin embargo, la habilidad de razonamiento general permanece intacta según los resultados obtenidos en el WISC-IV y en el WAIS-III (Wechsler, 1991) (Kahalley et al., 2013).

5.4.1.5. Funciones visoperceptivas, visoconstructivas y visoespaciales

Los participantes de los estudios mostraron puntuaciones significativamente inferiores al grupo control en la tarea *Grooved Pegboard* (Gardner y Broman; 1979) (tarea manipulativa), lo que indica un peor rendimiento en habilidades motoras finas (Philips et al., 2020; van del Plas et al., 2021).

5.4.2. Cambios cerebrales asociados a la Leucemia Linfoblástica Aguda

5.4.2.1. Cambios estructurales

En cuanto a la morfología cerebral, no se aprecian diferencias en el volumen total del cerebro de los supervivientes en comparación con el del grupo control (Darling et al., 2018; Philips et al., 2020). No obstante, Philips et al., (2020) observaron una disminución de los volúmenes cerebelosos medios en ambos sexos. En las participantes de sexo femenino, este volumen inferior estaba asociado con un peor rendimiento en la tarea de copia de la Figura Compleja de Rey (Rey, 2012), que mide la organización perceptual y la memoria visual, así como con una menor velocidad de procesamiento motor de la mano dominante en el test *Grooved Pegboard* (Gardner y Broman, 1979).

5.4.2.2. Cambios funcionales

Philips et al., (2020) afirman que la disfunción ejecutiva se correlacionó con un aumento en la eficiencia global entre regiones cerebrales más pequeñas en comparación con individuos sin disfunción. Además, encontraron que los glucocorticoides intratecales y el metotrexato, así como la dexametasona oral, se asocian con una disrupción de la conectividad cerebral y un peor desempeño neurocognitivo en mujeres supervivientes a la LLA infantil.

El análisis de la función neuropsicológica de los supervivientes en relación con los niveles de proteína TAU (que permite la estabilidad y el movimiento de cargas por los microtúbulos de las neuronas facilitando el transporte neuronal) mostró cierto deterioro de la sustancia blanca, lo que produce afectación en las funciones neurocognitivas y en el estado intelectual general de los niños y adolescentes (Krawczuk-Rybak et al., 2012).

5.4.2. Influencia de variables sociodemográficas y clínicas sobre el perfil neuropsicológico asociado a la leucemia

Los participantes de los estudios que habían estado expuestos a mayores dosis de metotrexato presentaban más déficits en funciones ejecutivas y en velocidad de procesamiento (Fellah et al., 2018; Liu et al., 2018), así como un menor rendimiento en pruebas de inteligencia (Sherief et al., 2018). Además, mostraban una menor activación cerebral en las áreas mediofrontales bilaterales, en el área parietal y en la temporal derecha durante la realización de la tarea *Continuous Performance Test* (CPT) (Fellah et

al., 2018). Por otro lado, durante la *Attention Network Task* (ANT), que mide tres componentes de la atención (alerta, orientación y atención ejecutiva), los pacientes expuestos a mayores dosis de metotrexato mostraban una mayor activación del córtex frontal bilateral, del córtex cingulado anterior y de los ganglios basales (Fellah et al., 2018). Los patrones de mayor o menor activación en las diferentes áreas podrían sugerir, en los casos de mayor activación, una estrategia compensatoria (Fellah et al., 2018). Krawczuk-Rybak et al., (2012) también demostraron mayores índices de distracción, es decir, déficits atencionales, en pacientes a los que se les había administrado dosis más elevadas de metotrexato. En cuanto a la vía de administración de dicho fármaco, Hardy et al., (2017) no hallaron correlación entre esta y las diferencias en resultados neurocognitivos. A nivel cerebral, según el estudio de Fellah et al., (2018), no existe correlación entre la dosis de metotrexato administrada y el rendimiento en las tareas de atención.

La edad de diagnóstico de LLA y, por tanto, la edad a la que los niños y adolescentes se exponen al tratamiento, es una variable que se encuentra relacionada con las posteriores dificultades a nivel neurocognitivo de los supervivientes. Los pacientes que tenían una menor edad en el momento del diagnóstico presentan mayores omisiones en las tareas CPT y ANT. Es decir, los niños que comienzan antes con el tratamiento presentan mayores déficits atencionales (Fellah et al., 2018). También se observa, en este grupo de edad, una menor activación en la corteza temporal superior bilateral y en la corteza parietal durante la tarea de atención y vigilancia (Fellah et al., 2018) y menores puntajes estimados de CI en los diagnosticados con menos de 10 años (Hardy et al., 2017).

Según los resultados obtenidos en el estudio de Fellah et al., (2018) no existe correlación entre el sexo y el rendimiento en las tareas de atención a nivel cerebral. No obstante, Kahalley et al., (2013) observaron una mayor vulnerabilidad de los varones a presentar deficiencias en el procesamiento de información y una mayor discrepancia entre este dominio y el cociente intelectual (CI). Philip et al., (2020) afirman que los glucocorticoides intratecales y el metotrexato, así como la dexametasona oral, se asocian con una disrupción de la conectividad cerebral y, por tanto, unas funciones ejecutivas deterioradas en mujeres supervivientes a la LLA infantil, que mostraron una menor velocidad de procesamiento motor de la mano dominante que los del sexo masculino en el *Grooved Pegboard Test* (Gardner y Broman, 1979). Además, Fellah et al., (2018)

encuentran diferencias significativas en los resultados de las escalas de inteligencia del WISC-III (Weschler, 1991) entre sexos. Según estos autores, las mujeres presentan menores puntuaciones que los varones.

Pese a que según Kahalley et al., (2013) las diferencias en el CI de los supervivientes y de su grupo normativo no fuesen significativas, una menor puntuación en esta área se relacionaba con haber repetido algún curso del ciclo escolar, mayor tiempo desde el diagnóstico y mayor tiempo desde la finalización del tratamiento. Por último, se observó una mayor discrepancia entre el CI y la velocidad de procesamiento en niños que habían sido diagnosticados a menores edades, así mismo ocurría teniendo en cuenta únicamente la velocidad de procesamiento (Kahalley et al., 2013).

Finalmente, los participantes que estaban cubiertos por el seguro médico público de los EE.UU. tenían coeficientes intelectuales estimados que eran significativamente menores que aquellos con seguro privado o militar de EE según las escalas WAIS y WISC (Hardy et al., 2017).

5.4.2. Evolución de los déficits

Se producen problemas atencionales tanto a corto, como a largo plazo, tras el tratamiento para la LLA mientras que, a largo plazo, se detectan mayores déficits relacionados con la velocidad de procesamiento en los supervivientes respecto a la población general. Estos problemas atencionales están relacionados con los déficits a largo plazo en las funciones ejecutivas y mejoran a lo largo del tiempo (Darling et al., 2018; Liu et al., 2018).

6. Discusión

En el presente trabajo se ha realizado una revisión sistemática con el objetivo de caracterizar el perfil neuropsicológico de niños y adolescentes supervivientes a la leucemia linfoblástica aguda, así como la influencia de variables clínicas y sociodemográficas.

Tras el análisis de los resultados obtenidos, se puede concluir que los supervivientes de LLA presentan afectación en el estado cognitivo general y en diferentes dominios cognitivos. En este sentido, la mayoría de los estudios en los que se incluye una medida global de inteligencia concluyen que los supervivientes de LLA presentan un CI bajo y que las deficiencias en inteligencia se hacen más patentes cuanto menor es la edad de diagnóstico (Hardy et al., 2017; Sherief et al., 2018, van der Plas et al., 2017, 2021). Sin embargo, Kahalley et al., (2013) no encuentran diferencias significativas en las pruebas de inteligencia. Esta discrepancia puede deberse a que en el estudio de Kahalley et al., (2013) se excluyeron a aquellos pacientes con deterioro cognitivo severo ($CI < 70$), lo que sugiere que la muestra no es representativa de aquellos pacientes más afectados tras el tratamiento. Estudios previos, como las publicaciones de Duncan y Owen (2000) y Reddick et al., (2006), respaldan los resultados que indican un CI menor en los supervivientes.

Con relación a la velocidad de procesamiento, la mayoría de los estudios incluidos en la presente revisión parecen objetivar la presencia de déficits en este dominio cognitivo (Kahalley et al., 2013; van der Plas et al., 2016, 2017). Sin embargo, Darling et al., (2018) observaron dificultades de procesamiento en relación con el volumen de información que son capaces de procesar simultáneamente, pero no con la velocidad de procesamiento, demostrado con los déficits de los participantes en atención y memoria de trabajo. Cabe destacar que el estudio de Darling et al., (2018) presenta una muestra de pacientes bastante menor que la del resto de estudios, exponiendo en sus limitaciones que, pese al intento conservador de evaluar el impacto del tratamiento, es posible que los análisis no presentaran el poder estadístico suficiente, lo que podría explicar la discrepancia de resultados. Previamente, Buizer et al., (2005) también hallaron déficits en el tiempo de reacción, demostrando dificultades en la velocidad de procesamiento de los pacientes de LLA, tal como afirman Kesler et al., (2018) y Krull et al., (2013).

Las investigaciones sobre atención también ponen de manifiesto déficits en este dominio en supervivientes a la LLA. Darling et al., (2018) y Liu et al., (2018) demuestran en sus estudios que los supervivientes presentan déficits en atención sostenida, tal como se había evidenciado anteriormente en los estudios de Buizer et al., (2005), Daams et al., (2012) y Krull et al., (2013).

En el estudio de las funciones ejecutivas de los niños y adolescentes que han padecido LLA, se observan alteraciones en memoria de trabajo e inhibición de respuestas (van der Plas et al., 2016, 2017, 2021), así como en flexibilidad y fluidez (Liu et al., 2018). Estos resultados se corresponden con los obtenidos en los estudios de Daams et al., (2012) y Krull et al., (2013) realizados previamente.

En lo referente a las habilidades motoras finas, se han evidenciado déficits en este dominio en los supervivientes (Philips et al., 2020; van del Plas et al., 2021), tal y como se había evidenciado anteriormente en el estudio de Buizer et al., (2005). En concreto, estos autores objetivaron un peor rendimiento de los pacientes sometidos a mayores dosis de metotrexato en habilidades de control visomotor.

En cuanto a la morfología cerebral, los resultados de los estudios de la presente revisión indican un volumen total cerebral sin alteraciones (Darling et al., 2018; Philips et al., 2020), pero sí en el volumen cerebeloso medio en el estudio de Philips et al., (2020), lo que repercutía, en el sexo femenino, en un peor rendimiento en organización perceptual, memoria visual y velocidad de procesamiento. El estudio previo de Kesler et al., (2010) confirma que el volumen total del cerebro no se ve afectado por la leucemia.

A nivel funcional, sin embargo, sí se evidencian cambios asociados a la LLA y/o su tratamiento. Así, se ha objetivado una disrupción de la conectividad cerebral asociada al tratamiento con glucocorticoides intratecales, metotrexato y dexametasona oral que causaba un peor desempeño neurocognitivo en mujeres supervivientes a la LLA infantil (Philips et al., 2020). En relación con los niveles de proteína TAU, se halló cierto deterioro de la sustancia blanca, lo que produce afectación en las funciones neurocognitivas y en el estado intelectual general de los niños y adolescentes (Krawczuk-Rybak et al., 2012). Este menor volumen en la sustancia blanca y su correlación con los niveles de inteligencia también fue detectado en estudios previos de neuroimagen en pacientes tratados con metotrexato para la LLA (Halsey y Buck et al., 2011; Loyblad et al., 1998; Paakko et al., 2001; Reddick et al., 2006).

Análogamente, se halló una mayor activación en las regiones prefrontales durante las tareas de memoria de trabajo, ya que necesitan una mayor cantidad de sangre oxigenada en tareas que implican un rendimiento mayor (Daams et al., 2012; Robinson et al., 2010). Esta mayor activación en pacientes con déficit correlaciona con los resultados encontrados por Kesler et al., (2018) que observaron que la eficiencia global de la conectividad cerebral en el procesamiento de la información era significativamente menor en supervivientes a la LLA, mientras que la eficiencia a nivel local era moderadamente superior en supervivientes con disfunción en funciones ejecutivas. Del mismo modo, se demostró una correlación directa entre la eficiencia global y las puntuaciones de los test en funciones ejecutivas y una correlación negativa entre eficiencia local/regional y dichas puntuaciones (Kesler et al., 2018). Además, el análisis de la conectividad de las diferentes regiones mostró una hiperconectividad de la red mesial-lateral-posterior en supervivientes con disfunción cognitiva (Kesler et al., 2018). Estos patrones de mayor activación en las diferentes áreas mencionadas sugieren una estrategia compensatoria de los supervivientes (Fellah et al., 2018).

Finalmente, y en consonancia con el segundo objetivo planteado en la presente revisión, se ha evidenciado la existencia de variables sociodemográficas y clínicas que influyen en los cambios cognitivos y de neuroimagen asociados a la LLA.

Existen hallazgos sólidos que asocian la edad de diagnóstico con déficits neurocognitivos en supervivientes a la LLA. Los niños diagnosticados en edades más tempranas presentaron mayores déficits atencionales y una menor activación en la corteza temporal superior bilateral y en la corteza parietal durante tareas de atención y vigilancia (Fellah et al., 2018), así como alteraciones del CI y de la velocidad de procesamiento (Hardy et al., 2017). En estudios previos, ya se había planteado que los niños diagnosticados a menor edad presentaban mayores déficits en el estado global cognitivo tras el tratamiento, puesto que presentan una especial vulnerabilidad a los efectos neurotóxicos del tratamiento contra la LLA (Buizer et al., 2005; Duncan y Owen, 2000; Krull et al., 2013; Lähteenmäki et al., 2001).

Otra de las variables estudiadas es el tratamiento al que han sido sometidos los pacientes de LLA, ya que existe una clara evidencia que correlaciona los tratamientos más intensivos con una mayor afectación cognitiva. Aquellos expuestos a mayores dosis de metotrexato presentaban más déficits en funciones ejecutivas y en velocidad de procesamiento (Fellah et al. 2018; Liu et al., 2018), además de alteraciones en inteligencia

(Sherief et al., 2018) y mostraban una menor activación cerebral en las áreas mediofrontales bilaterales, en el área parietal y en la temporal derecha en tareas de atención (Fellah et al., 2018). En la investigación previa, también se halló una correlación positiva entre los déficits a nivel neuropsicológico de los pacientes y la dosis de tratamiento recibida (Kesler et al., 2018; Krull et al., 2013). Los pacientes expuestos a tratamientos más intensivos de metotrexato presentaron un mayor deterioro cognitivo en velocidad de procesamiento, en atención sostenida y en habilidades de control visomotor (Buizer et al., 2005). Además, una mayor exposición a la dexametasona está asociada con un mayor riesgo para los déficits en atención y en funciones ejecutivas (Krull et al., 2013).

En cuanto a las diferencias según el sexo de los participantes, los estudios han puesto de manifiesto que las mujeres presentan mayores déficits en inteligencia, velocidad de procesamiento y funciones ejecutivas, y los varones en atención sostenida y procesamiento de la información. Fellah et al., (2018) no encontraron correlación entre el sexo y el rendimiento en las tareas de atención a nivel cerebral. No obstante, Kahalley et al., (2013) observaron una mayor vulnerabilidad de los varones a presentar deficiencias en el procesamiento de información y una mayor discrepancia entre este dominio y el cociente intelectual (CI), al contrario que Fellah et al., (2018) que hallaron menores puntuaciones en inteligencia en el sexo femenino. Este último estudio queda respaldado por los hallazgos previos de Krull et al., (2013), que afirman que ser mujer es lo que representa un factor de riesgo para desarrollar déficits en inteligencia y en velocidad de procesamiento. Además, Philip et al., (2020) afirman que las mujeres supervivientes a la LLA presentan unas funciones ejecutivas deterioradas debido a la disrupción de la conectividad cerebral asociada al tratamiento con glucocorticoides intratecales, metotrexato y dexametasona oral. En otros estudios, también se observan discrepancias entre sexos y los déficits asociados a estos. Por ejemplo, Buizer et al., (2005) consideraron que ser varón supone un factor de riesgo para el desarrollo de déficits en atención sostenida y que la edad de diagnóstico también se considera un factor de riesgo en este grupo para desarrollar déficits de atención. Y en estudios previos se consideró el sexo femenino como factor de riesgo para desarrollar déficits en inteligencia global (Von derWeid et al., 2003) o habilidades no verbales (Brown et al., 1998) en pacientes tratado para la LLA solo con quimioterapia.

7. Conclusiones

En la presente revisión bibliográfica se ha podido evidenciar la presencia de déficits cognitivos y cambios cerebrales asociados a la leucemia linfoblástica aguda en niños y adolescentes, así como la influencia de variables sociodemográficas sobre el perfil neuropsicológico asociado a dicha enfermedad y la evolución de los déficits. Se han encontrado deficiencias en el estado cognitivo general de los supervivientes, quienes presentan un CI inferior al esperado para su edad. Asimismo, se han puesto de manifiesto déficits en velocidad de procesamiento, atención sostenida, funciones ejecutivas y habilidades motoras finas. En cuanto a los cambios cerebrales, se ha observado un volumen cerebeloso medio reducido, deterioro del volumen de la sustancia blanca y una activación anómala en diferentes regiones, asociada a los déficits o a la puesta en marcha de estrategias compensatorias. Se han hallado diferencias entre sexos en relación con los déficits, siendo las mujeres más propensas a alteraciones en inteligencia y funciones ejecutivas, y los varones, en velocidad de procesamiento. Finalmente, se ha evidenciado un mayor deterioro en pacientes sometidos a tratamientos de mayor intensidad y en los diagnosticados a menor edad, lo que evidencia la toxicidad del tratamiento y su influencia en la cognición y funcionalidad de los supervivientes.

Es necesario tener en cuenta que la presente revisión se ha llevado a cabo por un único revisor, lo que supone una limitación de la investigación puesto que podría ser un factor de riesgo de posibles sesgos. Es importante tener en cuenta, además, las limitaciones de los estudios incluidos en la revisión. Alrededor de la mitad de los estudios seleccionados son de corte transversal, no tienen grupo control y/o presentan una muestra pequeña. Por otro lado, la mayoría de los estudios no emplearon medidas de evaluación previas al tratamiento o durante el transcurso de este. Sin embargo, no existen discrepancias significativas con los resultados obtenidos por estudios carentes de dichas limitaciones. Por lo tanto, parece que han tenido un impacto menor sobre el desarrollo de la presente revisión.

Se considera primordial establecer líneas futuras de investigación que incluyan el estudio de los déficits asociados a dominios cognitivos que se han dejado de lado en los estudios realizados hasta el momento, como la memoria, el lenguaje o las funciones visoperceptivas, visoconstructivas y visoespaciales, con el fin de obtener un perfil más completo de la afectación cognitiva vinculada a la LLA y poder crear programas de

investigación más eficaces. Asimismo, es necesario que se incluyan medidas neurocognitivas pre y post tratamiento en los estudios y que se considere la intervención preventiva, particularmente, en los casos en los que los pacientes van a ser sometidos a terapias más intensivas. Además, se debería realizar un seguimiento a los supervivientes para detectar de manera precoz posibles déficits neurocognitivos incluso si no han manifestado síntomas al finalizar el tratamiento, ya que se ha puesto de manifiesto la posibilidad de desarrollarlos a largo plazo. En relación con esto, sería recomendable investigar para la realización de protocolos de rehabilitación cognitiva con los supervivientes a la LLA con el fin de mejorar su calidad de vida y reducir el impacto de la enfermedad.

La investigación realizada ha permitido recoger el conocimiento actual del perfil neuropsicológico asociado a la LLA, las consecuencias de su tratamiento y la afectación de las diferentes variables sociodemográficas al desarrollo de déficits debidos a la enfermedad y a su tratamiento. Los resultados encontrados, no solo dejan patente que la enfermedad y su tratamiento dejan secuelas neuropsicológicas en los pacientes a corto y largo plazo, sino que permiten obtener un registro de dichas secuelas. Esto último es primordial como base para el desarrollo de programas de rehabilitación para niños y adolescentes supervivientes a la LLA.

8. Referencias

- Asato, R., Akiyama, Y., Ito, M., Kubota, M., Okumura, R., Miki, Y., Konishi, J., y Mikawa, H. (1992). Nuclear magnetic resonance abnormalities of the cerebral white matter in children with acute lymphoblastic leukemia and malignant lymphoma during and after central nervous system prophylactic treatment with intrathecal methotrexate. *Cancer*, 70(7), 1997–2004. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19921001\)70:7<1997::aid-cncr2820700732>3.0.co;2-g](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19921001)70:7<1997::aid-cncr2820700732>3.0.co;2-g)
- Buizer, A. I., de Sonnevile, L. M., van den Heuvel-Eibrink, M. M., y Veerman, A. J. (2005). Chemotherapy and attentional dysfunction in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: Effect of treatment intensity. *Pediatric Blood & Cancer*, 45(3), 281–290. <https://doi.org/10.1002/pbc.20397>
- Brown, R. T., Madan-Swain, A., Walco, G. A., Cherrick, I., Ievers, C. E., Conte, P. M., Vega, R., Bell, B., & Lauer, S. J. (1998). Cognitive and Academic Late Effects Among Children Previously Treated for Acute Lymphocytic Leukemia Receiving Chemotherapy as CNS Prophylaxis. *Journal of Pediatric Psychology*, 23(5), 333–340. <https://doi.org/10.1093/jpepsy/23.5.333>
- CANTAB (2018). [Cognitive assessment software]. Cambridge Cognition. All rights reserved. <http://www.cantab.com>
- Conners, C (2008). Conners 3 Manual 3rd ed. *Multi-Health Systems Inc.*, Toronto, ON.
- Cheung, Y. T., y Krull, K. R. (2015). Neurocognitive outcomes in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia treated on contemporary treatment protocols: A systematic review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 53, 108–120. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2015.03.016>
- Cheung, Y. T., Sabin, N. D., Reddick, W. E., Bhojwani, D., Liu, W., Brinkman, T. M., Glass, J. O., Hwang, S. N., Srivastava, D., Pui, C. H., Robison, L. L., Hudson, M. M., y Krull, K. R. (2016). Leukoencephalopathy and long-term neurobehavioural, neurocognitive, and brain imaging outcomes in survivors of childhood acute lymphoblastic leukaemia treated with chemotherapy: a longitudinal analysis. *The Lancet Haematology*, 3(10), e456-e466. [https://doi.org/10.1016/s2352-3026\(16\)30110-7](https://doi.org/10.1016/s2352-3026(16)30110-7)

- Daams, M., Schuitema, I., van Dijk, B. W., van Dulmen-den Broeder, E., Veerman, A. J., van den Bos, C., y de Sonnevile, L. M. (2012). Long-term effects of cranial irradiation and intrathecal chemotherapy in treatment of childhood leukemia: a MEG study of power spectrum and correlated cognitive dysfunction. *BMC Neurology*, 12(1). <https://doi.org/10.1186/1471-2377-12-84>
- Darling, S., de Luca, C. R., Anderson, V., McCarthy, M., Hearps, S., y Seal, M. (2018). Brain morphology and information processing at the completion of chemotherapy-only treatment for pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Developmental Neurorehabilitation*, 22(5), 293–302. <https://doi.org/10.1080/17518423.2018.1492988>
- Delis, D. C., Kaplan, E., & Kramer, J. H. (2001). Delis-Kaplan executive function system (D-KEFS). San Antonio, TX: Psychological Corporation.
- Duncan, J., y Owen, A. M. (2000). Common regions of the human frontal lobe recruited by diverse cognitive demands. *Trends in Neurosciences*, 23(10), 475–483. [https://doi.org/10.1016/s0166-2236\(00\)01633-7](https://doi.org/10.1016/s0166-2236(00)01633-7)
- Fellah, S., Cheung, Y. T., Scoggins, M. A., Zou, P., Sabin, N. D., Pui, C. H., Robison, L. L., Hudson, M. M., Ogg, R. J., y Krull, K. R. (2018). Brain Activity Associated With Attention Deficits Following Chemotherapy for Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 111(2), 201–209. <https://doi.org/10.1093/jnci/djy089>
- Gardner, R. A. y Broman, M. (1979). The Purdue pegboard: normative data on 1334 school children. *J. Clin. Child Psychol.* 8, 156–162.
- Halsey, C., Richards, S., Vargha-Khadem, F., Hill, F., y Gibson, B. (2011). The impact of therapy for childhood acute lymphoblastic leukaemia on intelligence quotients; results of the risk-stratified randomized central nervous system treatment trial MRC UKALL XI. *Journal of Hematology & Oncology*, 4(1). <https://doi.org/10.1186/1756-8722-4-42>
- Hardy, K. K., Embry, L., Kairalla, J. A., Helian, S., Devidas, M., Armstrong, D., Hunger, S., Carroll, W. L., Larsen, E., Raetz, E. A., Loh, M. L., Yang, W., Relling, M. V., Noll, R. B., y Winick, N. (2017). Neurocognitive Functioning of Children Treated for High-Risk B-Acute Lymphoblastic Leukemia Randomly Assigned to

- Different Methotrexate and Corticosteroid Treatment Strategies: A Report From the Children's Oncology Group. *Journal of Clinical Oncology*, 35(23), 2700–2707. <https://doi.org/10.1200/jco.2016.71.7587>
- Hardy, K. K., Embry, L., Kairalla, J. A., Helian, S., Devidas, M., Armstrong, D., Hunger, S., Carroll, W. L., Larsen, E., Raetz, E. A., Loh, M. L., Yang, W., Relling, M. V., Noll, R. B., y Winick, N. (2017). Neurocognitive Functioning of Children Treated for High-Risk B-Acute Lymphoblastic Leukemia Randomly Assigned to Different Methotrexate and Corticosteroid Treatment Strategies: A Report From the Children's Oncology Group. *Journal of Clinical Oncology*, 35(23), 2700–2707. <https://doi.org/10.1200/jco.2016.71.7587>
- Kahalley, L. S., Conklin, H. M., Tyc, V. L., Hudson, M. M., Wilson, S. J., Wu, S., Xiong, X., y Hinds, P. S. (2013). Slower processing speed after treatment for pediatric brain tumor and acute lymphoblastic leukemia. *Psycho-Oncology*, 22(9), 1979–1986. <https://doi.org/10.1002/pon.3255>
- Kesler, S. R., Ogg, R., Reddick, W. E., Phillips, N., Scoggins, M., Glass, J. O., Cheung, Y. T., Pui, C. H., Robison, L. L., Hudson, M. M., y Krull, K. R. (2018). Brain Network Connectivity and Executive Function in Long-Term Survivors of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *Brain Connectivity*, 8(6), 333–342. <https://doi.org/10.1089/brain.2017.0574>
- Kesler, S. R., Tanaka, H., y Koovakkattu, D. (2010). Cognitive reserve and brain volumes in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Brain Imaging and Behavior*, 4(3–4), 256–269. <https://doi.org/10.1007/s11682-010-9104-1>
- Krull, K. R., Brinkman, T. M., Li, C., Armstrong, G. T., Ness, K. K., Srivastava, D. K., Gurney, J. G., Kimberg, C., Krasin, M. J., Pui, C. H., Robison, L. L., y Hudson, M. M. (2013). Neurocognitive Outcomes Decades After Treatment for Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: A Report From the St Jude Lifetime Cohort Study. *Journal of Clinical Oncology*, 31(35), 4407–4415. <https://doi.org/10.1200/jco.2012.48.2315>
- Lassaletta, A. (2016). Leucemias. Leucemia linfoblástica aguda. *Pediatría Integral*, 20(6)380-389.

- Lähteenmäki, P. M., Holopainen, I., Krause, C. M., Helenius, H., Salmi, T. T., y Heikki, L. A. (2001). Cognitive functions of adolescent childhood cancer survivors assessed by event-related potentials. *Medical and Pediatric Oncology*, 36(4), 442–450. <https://doi.org/10.1002/mpo.1108>
- Liberati, A., Altman, D. G., Tetzlaff, J., Mulrow, C., Gøtzsche, P. C., Ioannidis, J. P. A., Clarke, M., Devereaux, P. J., Kleijnen, J., & Moher, D. (2009). The PRISMA Statement for Reporting Systematic Reviews and Meta-Analyses of Studies That Evaluate Health Care Interventions: Explanation and Elaboration. *PLoS Medicine*, 6(7), e1000100. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000100>
- Liu, W., Cheung, Y. T., Conklin, H. M., Jacola, L. M., Srivastava, D., Nolan, V. G., Zhang, H., Gurney, J. G., Huang, I. C., Robison, L. L., Pui, C. H., Hudson, M. M., y Krull, K. R. (2018). Evolution of neurocognitive function in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia treated with chemotherapy only. *Journal of Cancer Survivorship*, 12(3), 398–406. <https://doi.org/10.1007/s11764-018-0679-7>
- López de Argumedo, M. Reviriego, E., Gutiérrez, A. y Bayón, J. (2017). Programa Actualización del Sistema de Trabajo Compartido para Revisiones Sistemáticas de Evidencia Científica y Lectura Crítica. Disponible en: www.lecturacritica.com
- Lövsblad, K., Kelkar, P., Ozdoba, C., Ramelli, G., Remonda, L., & Schroth, G. (1998). Pure methotrexate encephalopathy presenting with seizures: CT and MRI features. *Pediatric radiology*, 28(2), 86–91. <https://doi.org/10.1007/s002470050299>
- Marusak, H. A., Iadipalo, A. S., Harper, F. W., Elrahal, F., Taub, J. W., Goldberg, E., y Rabinak, C. A. (2017). Neurodevelopmental consequences of pediatric cancer and its treatment: applying an early adversity framework to understanding cognitive, behavioral, and emotional outcomes. *Neuropsychology Review*, 28(2), 123–175. <https://doi.org/10.1007/s11065-017-9365-1>
- Owen, A. M., McMillan, K. M., Laird, A. R., y Bullmore, E. (2005). N-back working memory paradigm: A meta-analysis of normative functional neuroimaging studies. *Human Brain Mapping*, 25(1), 46–59. <https://doi.org/10.1002/hbm.20131>

- Pääkkö, E., Harila-Saari, A., Vanionpää, L., Himanen, S., Pyhtinen, J., & Lanning, M. (2000). White matter changes on MRI during treatment in children with acute lymphoblastic leukemia: correlation with neuropsychological findings. *Medical and pediatric oncology*, 35(5), 456–461. [https://doi.org/10.1002/1096-911x\(20001101\)35:5<456::aid-mpo3>3.0.co;2-1](https://doi.org/10.1002/1096-911x(20001101)35:5<456::aid-mpo3>3.0.co;2-1)
- Phillips, N. S., Kesler, S. R., Scoggins, M. A., Glass, J. O., Cheung, Y. T., Liu, W., Banerjee, P., Ogg, R. J., Srivastava, D., Pui, C. H., Robison, L. L., Reddick, W. E., Hudson, M. M., y Krull, K. R. (2020). Connectivity of the Cerebello-Thalamo-Cortical Pathway in Survivors of Childhood Leukemia Treated With Chemotherapy Only. *JAMA Network Open*, 3(11), e2025839. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.25839>
- Pui, C. H., Sandlund, J. T., Pei, D., Campana, D., Rivera, G. K., Ribeiro, R. C., Rubnitz, J. E., Razzouk, B. I., Howard, S. C., Hudson, M. M., Cheng, C., Kun, L. E., Raimondi, S. C., Behm, F. G., Downing, J. R., Relling, M. V., Evans, W. E., & Total Therapy Study XIII B at St Jude Children's Research Hospital (2004). Improved outcome for children with acute lymphoblastic leukemia: results of Total Therapy Study XIII B at St Jude Children's Research Hospital. *Blood*, 104(9), 2690–2696. <https://doi.org/10.1182/blood-2004-04-1616>
- Reddick, W. E., Shan, Z. Y., Glass, J. O., Helton, S., Xiong, X., Wu, S., Bonner, M. J., Howard, S. C., Christensen, R., Khan, R. B., Pui, C. H., y Mulhern, R. K. (2006). Smaller white-matter volumes are associated with larger deficits in attention and learning among long-term survivors of acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*, 106(4), 941–949. <https://doi.org/10.1002/cncr.21679>
- Reddy, A. T., y Witek, K. (2003). Neurologic complications of chemotherapy for children with cancer. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 3(2), 137–142. <https://doi.org/10.1007/s11910-003-0065-2>
- Robinson, K. E., Livesay, K. L., Campbell, L. K., Scaduto, M., Cannistraci, C. J., Anderson, A. W., Whitlock, J. A., y Compas, B. E. (2009). Working memory in survivors of childhood acute lymphocytic Leukemia: Functional neuroimaging analyses. *Pediatric Blood & Cancer*, 54(4), 585–590. <https://doi.org/10.1002/pbc.22362>

Sherief, L. M., Sanad, R., ElHaddad, A., Shebl, A., Abdelkhalek, E. R., Elsafy, E. R., Hassan, T. H., Raafat, N., Kamal, N. M., y Attia, E. I. (2018a). A Cross-sectional Study of Two Chemotherapy Protocols on Long Term Neurocognitive Functions in Egyptian Children Surviving Acute Lymphoblastic Leukemia. *Current Pediatric Reviews*, 14(4), 253–260. <https://doi.org/10.2174/1573396314666181031134919>

Simone J. V. (2006). History of the treatment of childhood ALL: a paradigm for cancer cure. Best practice & research. *Clinical haematology*, 19(2), 353–359. <https://doi.org/10.1016/j.beha.2005.11.003>

Tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda infantil (PDQ®)–Versión para pacientes. (2022, 16 marzo). Instituto Nacional del Cáncer. https://www.cancer.gov/espanol/tipos/leucemia/paciente/tratamiento-lla-infantil-pdq#_3

van der Plas, E., Erdman, L., Nieman, B. J., Weksberg, R., Butcher, D. T., O’connor, D. L., Aufreiter, S., Hitzler, J., Guger, S. L., Schachar, R. J., Ito, S., y Spiegler, B. J. (2017). Characterizing neurocognitive late effects in childhood leukemia survivors using a combination of neuropsychological and cognitive neuroscience measures. *Child Neuropsychology*, 24(8), 999–1014. <https://doi.org/10.1080/09297049.2017.1386170>

van der Plas, E., Schachar, R. J., Hitzler, J., Crosbie, J., Guger, S. L., Spiegler, B. J., Ito, S., y Nieman, B. J. (2016a). Brain structure, working memory and response inhibition in childhood leukemia survivors. *Brain and Behavior*, 7(2), e00621. <https://doi.org/10.1002/brb3.621>

van der Plas, E., Spencer Noakes, T. L., Butcher, D. T., Weksberg, R., Galin-Corini, L., Wanstall, E. A., Te, P., Hopf, L., Guger, S., Hitzler, J., Schachar, R. J., Ito, S., y Nieman, B. J. (2020). Cognitive and behavioral risk factors for low quality of life in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric Research*, 90(2), 419–426. <https://doi.org/10.1038/s41390-020-01230-7>

Vlacha, V., Eliopoulou, M., Haidas, S., y Beratis, N. G. (2004). Correlation of cerebrospinal fluid beta-glucuronidase activity with plasma methotrexate

concentrations in leukemic children receiving high-dose methotrexate. *Pediatric blood & cancer*, 42(4), 350–356. <https://doi.org/10.1002/pbc.20002>

von der Weid, N., Mosimann, I., Hirt, A., Wacker, P., Nenadov Beck, M., Imbach, P., Caflisch, U., Niggli, F., Feldges, A., & Wagner, H. (2003). Intellectual outcome in children and adolescents with acute lymphoblastic leukaemia treated with chemotherapy alone: age- and sex-related differences. *European Journal of Cancer*, 39(3), 359–365. [https://doi.org/10.1016/s0959-8049\(02\)00260-5](https://doi.org/10.1016/s0959-8049(02)00260-5)

Wechsler D, Coalson DL, Raiford SE. (2008). WAIS-IV: Wechsler adult intelligence scale. San Antonio (TX): Pearson.

Wechsler D. (2003) Wechsler intelligence scale for children. 4th ed. Bloomington (MN): Pearson; 53.

Wechsler D. (1991) Wechsler intelligence scale for children. 3th ed. Bloomington (MN): Pearson; 53.

Zotero (6.0). (2022). [Gestor de referencias bibliográficas]. Center for History and New Media de la Universidad George Mason.