



Estudio de Caso

## Perfil neuropsicológico y efectos de la rehabilitación cognitiva en la leucemia linfoblástica aguda: A propósito de un caso

Neuropsychological profile and cognitive rehabilitation training effects on acute lymphoblastic leukaemia: a case study

Romero-Martínez, Á.<sup>1\*</sup>, Sariñana-González, P.<sup>2</sup>, Vitoria-Estruch, S.<sup>1</sup>, de Andrés-García, S.<sup>2</sup>,  
Soro-Conde, I.<sup>2</sup>, Gurruchaga, I.<sup>2</sup>, & Moya-Albiol, L.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Departamento de Psicobiología, Facultad de Psicología, Universitat de València, València, España.

<sup>2</sup> Neural, Clínica de Rehabilitación neurológica, València, España.

### Resumen

La Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) infantil es el cáncer pediátrico más frecuente. Actualmente cuenta con un alto porcentaje de supervivencia, pero dichos pacientes presentan secuelas cognitivas secundarias a la enfermedad debidas, principalmente, al tratamiento médico recibido para evitar la recidiva del cáncer. Por lo tanto, resulta necesaria la implementación de programas de rehabilitación cognitiva específicos para este tipo de población. Es por ello que el objetivo del presente estudio fue describir los déficits cognitivos en un varón de 17 años que fue diagnosticado con LLA a los 9 años. Tras la valoración neuropsicológica inicial se desarrolló un programa de rehabilitación cognitiva intensivo durante dos años consecutivos. Realizamos un estudio pre-post en el que administramos el *Conners Continuous Performance Test (CPT-II)* y la Escala de Inteligencia de Wechsler para niños (*WISC-IV*). Los resultados, antes de la intervención, mostraron que el paciente manifestaba una menor velocidad de procesamiento y dificultades de atención sostenida y alternante, comprensión verbal y razonamiento perceptivo. Además, también presentó un número considerable de errores perseverativos, signo de dificultades de flexibilidad cognitiva y control inhibitorio. Dichos déficits mejoraron notablemente tras el programa de rehabilitación cognitiva. En conclusión, nuestro estudio pone de manifiesto la necesidad de aplicar programas de rehabilitación cognitiva tempranos para paliar las secuelas cognitivas derivadas de la LLA y de su tratamiento médico, así como mejorar la calidad de vida del paciente, ya que las mejoras cognitivas redundarán en su rendimiento académico y en su funcionamiento cotidiano.

**Palabras clave:** déficits cognitivos, funciones ejecutivas, quimioterapia, leucemia linfoblástica aguda, rehabilitación

### Abstract

Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) is the most common pediatric cancer. It currently has a high survival rate, but these patients have cognitive sequelae secondary to the disease, mainly due to the medical treatment received to prevent cancer recurrence. Therefore, it is necessary to implement specific cognitive rehabilitation programs for this type of population. Hence, the main objective of this study was to describe cognitive deficits in a 17-year-old male who was diagnosed with ALL when he was 9 years old. After the initial neuropsychological evaluation, an intensive cognitive rehabilitation program was developed during two consecutive years. We conducted a pre-post study in which we administered the *Conners Continuous Performance Test (CPT-II)* and the *Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC-IV)*. Results, before the intervention, showed that the patient presented a lower processing speed and difficulties of sustained and alternating attention, verbal comprehension and perceptual reasoning; in addition to a large number of perseverative errors, sign of self-monitoring difficulties and inhibitory control. These deficits improved markedly after a program of cognitive rehabilitation. In conclusion, our study highlights the need to apply early cognitive rehabilitation programs to alleviate the cognitive sequelae derived from ALL and its medical treatment. In addition, any improvement in their cognitive capabilities will have a positive impact in their academic performance and quality of life.

**Keywords:** acute lymphoblastic leukaemia, cognitive deficits, chemotherapy, executive functions, rehabilitation

### Introducción

La Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) infantil es el tipo de cáncer pediátrico más frecuente. De hecho, constituye aproximadamente al 25% de los cánceres diagnosticados entre niños menores de 15 años. Las personas afectadas por esta enfermedad presentan una medula ósea que produce un exceso de linfocitos inmaduros (Board, 2018; Pui y Campana, 2000). Durante los últimos años el número de supervivientes a este tipo de cáncer ha aumentado por encima del 50%. Sin embargo, los supervivientes requieren de una estrecha vigilancia debido a la recidiva de la propia enfermedad, al mismo tiempo que a los efectos secundarios derivados de las terapias contra el cáncer como la radioterapia y la quimioterapia. Estos efectos secundarios

pueden desarrollarse durante los meses posteriores al tratamiento y persistir durante periodos prolongados de tiempo e incluso, en algunos casos, llegar a ser considerados irreversibles (Dellani et al., 2008; Ficek, Blamek, Sygula, Miszczyk, Sońta-Jakimczyk y Tarnawski, 2010; Porto et al., 2008; Reddick, Glass, Johnson, Laningham y Pui, 2009; Unal et al., 2004; Varedi, McKenna y Lamberg, 2017). Por lo tanto, el aumento de la tasa de supervivencia y, en concreto, la visibilidad de los efectos secundarios derivados de la enfermedad, incrementa la necesidad de desarrollar nuevas vías de intervención que mejoren la calidad de vida de los pacientes afectados por esta enfermedad.

El tratamiento mediante radioterapia y quimioterapia de la LLA infantil produce alteraciones a nivel cerebral, relacionándose de forma directa el daño estructural con la intensidad y duración del tratamiento (Reddick et al.

\* Correspondencia: Dr. Ángel Romero Martínez. Department of Psychobiology, University of Valencia. Avenida Blasco Ibañez, 21. 46010, Valencia (Spain). Tel. +34- 963864302, Fax +34-963864668. Email: Angel.Romero@uv.es

## Metodología

### Descripción completa del caso

2009). En particular, la mayor parte de los estudios han observado cambios en la sustancia blanca de estos pacientes (Dellani et al., 2008; Ficek et al., 2010; Porto et al., 2008; Reddick et al., 2009), aunque también existe cierta evidencia de que se producen alteraciones a nivel de sustancia gris (Porto et al., 2008). La radiación del tejido nervioso induce, aparte de los cambios vasculares y la eliminación de las células progenitoras periventriculares, la apoptosis temprana de los oligodendrocitos y daños en la mielinización (Dellani et al., 2008). Asimismo, otra hipótesis sugiere que la quimioterapia altera las rutas metabólicas del folato, lo que resulta en la desmielinización subclínica, del mismo modo, se relaciona con la producción de aminoácidos excitatorios y la alteración de la síntesis de dopamina y serotonina (Cheung y Krull, 2015; Kesler, Tanaka y Koovakkattu, 2010; Quinn, Griener, Bottiglieri, Hyland, Farrow y Kamen, 1997; Rodríguez-Reyes y Galván-Canchila, 2014; Surtees, Clelland y Hann, 1998). Por último, cabe resaltar que no solo se producen alteraciones a nivel estructural, sino que también se ha puesto de manifiesto que los pacientes con LLA que han recibido quimioterapia presentan una menor conectividad entre los lóbulos parietal y temporal bilaterales, del mismo modo que entre el lóbulo parietal izquierdo y el hipocampo derecho (Fellah et al., 2018).

Estas alteraciones cerebrales son las principales responsables de los déficits cognitivos observados en los niños supervivientes de la LLA que han recibido tratamiento (Darling, De Luca, Anderson, McCarthy, Hearps y Seal, 2018; Gómez-Cruz, 2011; Zajac-Spychala et al., 2018). De hecho, estas secuelas persisten muchos años después del tratamiento (Anderson y Kunin-Batson, 2009; Annet et al., 2015; Kanellopoulos et al., 2016). Es por ello que la neuropsicología se ha interesado en la evaluación y rehabilitación de estos déficits cognitivos para mejorar la vida de los pacientes, puesto que afectan al rendimiento académico y a la regulación del comportamiento (Buizer, de Sonneville y Veerman, 2009). En este sentido, los estudios que han analizado los déficits cognitivos en los niños con LLA concluyeron que estos pacientes presentan un patrón heterogéneo de deterioro cognitivo, pero algunos de los déficits que más se repiten sería un enlentecimiento en la velocidad de procesamiento, un empeoramiento de las habilidades verbales, déficits en la memoria de trabajo, en la atención sostenida, así como alteraciones del funcionamiento ejecutivo, en particular, de la flexibilidad cognitiva, de la fluidez verbal y de la capacidad de inhibición e incluso ligeros descensos del cociente intelectual (Buizer et al., 2009; Jain, Brouwers, Okcu, Cirino y Krull, 2009; Kunin-Batson, Kadan-Lottick y Neglia, 2014; Krull et al., 2013; Liu et al., 2018; Luxton, Brinkman, Kimberg, Robison, Hudson y Krull, 2014; Martínez-Triana, Guerra-González y González-Otero, 2013; Van Der Plas et al., 2017).

Tal y como se ha comentado anteriormente, los pacientes con LLA presentan un patrón heterogéneo de déficits cognitivos. Ello podría ser explicado por diversos factores moduladores que, en cierta medida, condicionarán la extensión y la evolución de esos déficits. Los estudios sugieren que las variables que mayor importancia parecen tener son la edad de aparición y diagnóstico de la enfermedad, el sexo, haber recibido radiación a nivel craneal, del mismo modo que el tiempo y la intensidad de los tratamientos recibidos (por ejemplo, dosis de quimioterapia) (Barahona, Grau, Cañete, Sapiña, Castel y Bernabeu, 2012; Buizer et al., 2009; Campbell et al., 2007; Farberman y Tassara, 2013; Gomes, Leite, Garcia, Maranhão y Hazin, 2012; Iyer, Balsamo, Bracken y Kadan-Lottick, 2015; Mantadakis, Cole y Kamen, 2005). Las conclusiones derivadas de estos estudios establecerían que el perfil de mayor riesgo para desarrollar los déficits cognitivos sería el de una chica, diagnóstica de LLA a una edad temprana, que han recibido radioterapia intracraneal y quimioterapia, así como un tratamiento más prolongado y con una mayor dosis y/o intensidad.

Por todo ello, es necesario el desarrollo y la implementación de programas de rehabilitación eficaces para mejorar los déficits cognitivos en estos niños. Así, el principal objetivo de este estudio fue precisamente describir los déficits cognitivos de un paciente tras superar la LLA, antes, durante (primer año) y después (segundo año) de la puesta en marcha de un programa de rehabilitación cognitiva. Los estudios que han llevado a cabo programas de intervención cognitiva en este tipo de población, han obtenido notables mejoras en atención y memoria tras la aplicación de las intervenciones (Conklin et al., 2018; Hardy, Willard, Allen y Bonner, 2013). Así, esperamos que tras la intervención el niño experimente notables mejoras en los dominios cognitivos afectados, con especial énfasis en la memoria, la atención y la velocidad de procesamiento.

Se trata de un varón de 17 años, que fue diagnosticado con LLA cuando tenía 9 años. El paciente vive con sus padres y cuenta con el nivel educativo normativo para su edad. Conviene destacar que el paciente no contaba con antecedentes médicos y/o quirúrgicos de interés para este estudio. Además, no existen antecedentes personales y/o familiares de primer grado de tipo psiquiátrico que repercutieran directamente sobre las conclusiones del estudio. La LLA fue tratada mediante un trasplante alogénico de un donante idéntico no directamente emparentado con el paciente (LLA-SHOP-08). La preparación del trasplante fue realizada mediante irradiación corporal total (TBI 12 Gy). Asimismo, para evitar la recidiva de la LLA, el paciente recibió quimioterapia, específicamente, Tiotepa 5 mg/Kg/día y Fluradabina. Finalmente, tras controles periódicos para analizar la evolución del paciente, fue dado de alta cuando tenía 11 años, tras una remisión continua de la LLA durante más de un año.

Una vez que le dieron de alta, fue remitido a la clínica de rehabilitación neuropsicológica Neural (Valencia) por los problemas en su rendimiento académico. La clínica Neural es un centro de neurorehabilitación especializado en diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los pacientes con deterioro cognitivo adquirido o problemas del neurodesarrollo, que ofrece asistencia individualizada desde un enfoque multidisciplinar: psicológico, logopédico, fisioterapéutico, ocupacional y médico. En concreto, el paciente recibió 3 sesiones semanales de tratamiento neuropsicológico y una sesión de logopedia (45 minutos/sesión), durante un periodo de 2 años (desde que el paciente tenía 15 años hasta que contaba con 17 años). Las sesiones se estructuran alternando los dominios cognitivos que debe entrenar durante las sesiones, con el fin de evitar la monotonía y el aburrimiento por parte del paciente. El material empleado consiste en pruebas de lápiz y papel, ampliamente validadas en estudios de rehabilitación cognitiva.

El paciente accedió de forma voluntaria a participar en la investigación, sin ser compensado económicamente por su participación, firmando sus progenitores un consentimiento informado dado que se trataba de un menor, acorde con las normas éticas de investigación con humanos acordados en la Declaración de Helsinki y aprobado por el comité de ética de la Universitat de València (H1348835571691).

### Procedimiento

El paciente participó en un programa de rehabilitación neuropsicológica planificado y enfocado en las secuelas cognitivas que presentaba cuando fue remitido a la clínica. El material presentado para la rehabilitación se administró de forma sistemática y se distribuyó de forma equitativa durante las sesiones. En primer lugar, se trabajaba con pruebas de una menor complejidad, pero que requerían altos niveles de atención y concentración como los ejercicios de cancelación, de identificación de números, de búsqueda de símbolos, de rastreo visual, etc. Posteriormente, se llevaban a cabo pruebas para mejorar la memoria tales como el recuerdo serial de palabras, objetos y/o imágenes, descripción de estímulos visuales, ordenar de forma creciente o decreciente letras y números, recuerdo de estímulos asociados, etc. Finalmente, se trabajaron pruebas relacionadas con la comprensión verbal y el razonamiento perceptivo (por ejemplo, oraciones inacabadas, antónimos, comprensión de textos, construcción de oraciones, pensamiento inferencial, localización espacial, descripción de estímulos visuales, identificación de objetos, realización de figuras geométricas de distinta complejidad, trazar recorridos en mapas, etc.).

Se llevó a cabo una evaluación durante tres momentos distintos. La primera de ellas, cuando el paciente fue remitido a la clínica. La siguiente se produjo durante la primera anualidad y la última evaluación una vez que finalizó la rehabilitación, es decir, tras dos años de intervención.

Se realizó un estudio pre-post en el que se administraron pruebas neuropsicológicas, tales como el Conners Continuous Performance Test (CPT-II) y la Escala de Inteligencia de Wechsler para niños (WISC-IV).

### Dominios cognitivos

#### a. Comprensión verbal y razonamiento perceptivo

El análisis de las capacidades de verbales (e.g., formación de conceptos, expresión de relaciones entre conceptos, riqueza y precisión en la definición de vocablos, comprensión social, juicio práctico y conocimientos adquiridos).

dos), así como las habilidades perceptivas (e.g., praxias constructivas, la formación y clasificación de conceptos no-verbales y el análisis visual), se llevaron a cabo mediante el WISC-IV (Wechsler, 2013).

**b. Procesos atencionales y funcionamiento ejecutivo**

Se empleó la prueba *Conners Continuous Performance Test (CPT-II)*, en la cual el paciente debe apretar la barra espaciadora del teclado del ordenador cada vez que vea una letra blanca que aparece con la pantalla en negro, menos cuando vea aparecer la letra X. De dicha prueba se obtuvieron las puntuaciones de omisiones, variabilidad y error estándar para atención sostenida, así como la detectabilidad para la valoración de la atención selectiva. Las puntuaciones típicas (puntuaciones T) superiores a 60 son consideradas de déficit (Conners, 2000).

Para evaluar la flexibilidad, o capacidad de adaptarse a los cambios del entorno, se empleó la medida de perseveraciones del *Conners Continuous Performance Test (CPT-II)*, así como para la capacidad de inhibición se registraron las comisiones en esta misma prueba (Conners, 2000).

**c. Velocidad de procesamiento**

Se utilizaron el subtest “Clave de Números” y el de “Búsqueda de Símbolos” de la cuarta edición de la Escala de Inteligencia de Wechsler para niños (*WISC-IV*) desarrollada por Wechsler (2013) en su última adaptación española. En el primero de ellos, la tarea consiste en copiar una serie de símbolos que aparecen emparejados cada uno con un número, y el sujeto debe dibujar debajo de cada número el símbolo que le corresponda, en un tiempo límite (120 s). Mientras que, en el segundo, el paciente debe responder si uno de los símbolos aparece en la misma fila donde aparecen varios más, lo más rápidamente posible y con un tiempo límite también de 120 s.

**d. Memoria de trabajo**

Para evaluar la memoria de trabajo se utilizó la escala de dígitos en orden inverso (DI) y la subescala Letras y Números (LN) de la versión española de la cuarta edición de la Escala de Inteligencia de Wechsler para niños (*WISC-IV*) (Wechsler, 2013). La serie más larga reproducida con éxito se registró en cada caso. En la tarea de DI, el participante debe repetir secuencias ascendentes de números. No obstante, debe comenzar a repetir desde el último elemento nombrado hasta el primero, en otras palabras, debe repetir la secuencia de números en el orden inverso en el que han sido presentados. En la tarea de LN, el paciente debe repetir series ascendentes de letras y números dadas por el examinador, pero deben decir primero los números en orden ascendente y después las letras ordenadas alfabéticamente.

*Análisis de datos*

Se analizaron las puntuaciones T para los procesos atencionales y el funcionamiento ejecutivo. Asimismo, se emplearon las puntuaciones centiles, ajustadas por edad, para la evaluación de la comprensión verbal, el razonamiento perceptivo, la velocidad de procesamiento y la memoria de trabajo.

Los valores en tablas y figuras se expresaron en media ± desviación típica, así como en puntuaciones centil o T (50 ± 10). Las representaciones gráficas de los resultados fueron llevadas a cabo mediante el software Microsoft Excel versión 2016.

**Resultados**

*Comprensión verbal y razonamiento perceptivo*

Tal y como puede apreciarse en la Figura 1, la comprensión verbal y el razonamiento perceptivo del paciente se encontraba por debajo de la normalidad antes de recibir la intervención neuropsicológica y, tras el programa intensivo, se produjeron notables mejorías en ambas capacidades. De hecho, se pueden apreciar las mejoras incluso tras un año de intervención.

*Procesos atencionales, velocidad de procesamiento y funcionamiento ejecutivo*

El análisis de las puntuaciones T del CPT-II puso de manifiesto que, tanto la atención alternante como la sostenida, mejoraron tras la intervención neuropsicológica. No obstante, las subescalas del test consideradas como correlatos de la flexibilidad cognitiva y la capacidad de inhibición de respuesta (perseveraciones y errores de comisión), no eran deficitarias antes de la intervención. Aun así, mejoraron ligeramente tras la intervención (Figura 2).

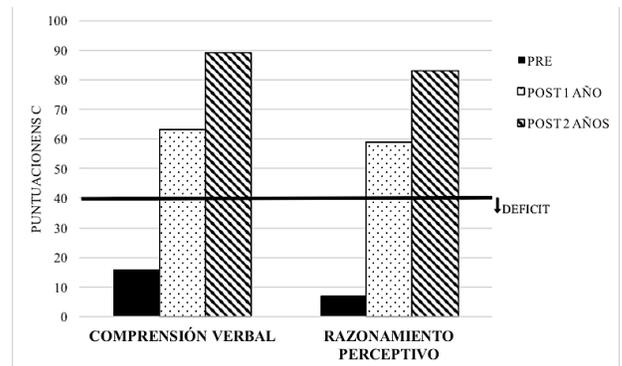


Figura 1. Comprensión verbal y razonamiento perceptivo a lo largo de la intervención

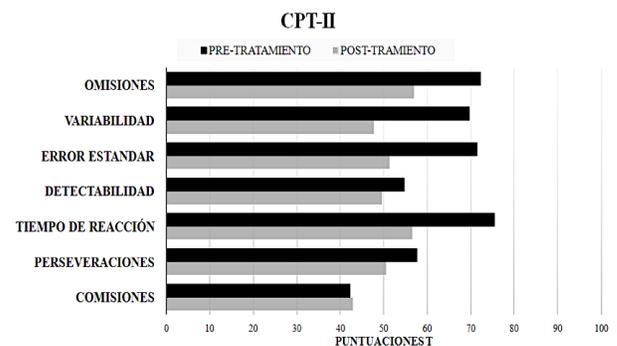


Figura 2. Puntuaciones CPT-II a lo largo de la intervención

*Velocidad de procesamiento y memoria de trabajo*

En relación con las subescalas del WISC-IV para la evaluación de la velocidad de procesamiento, puso de manifiesto que antes de la intervención el participante presentaba déficits, pero tras el primer año de intervención se produjeron notables mejorías que incrementaron durante la segunda anualidad (Figura 3). No obstante, las subescalas de dicho test para la evaluación de la memoria de trabajo, revelaron que a pesar de que no había déficits iniciales, tras el primer año de intervención intensiva mejoró la memoria de trabajo (Figura 4).

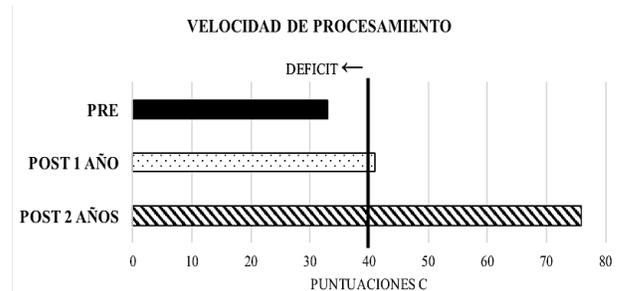


Figura 3. Puntuaciones para la velocidad de procesamiento del WISC-IV a lo largo de la intervención

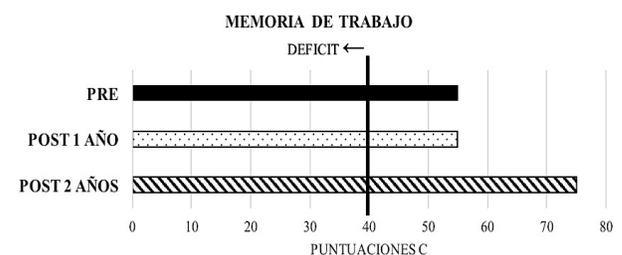


Figura 4. Puntuaciones de la memoria de trabajo del WISC-IV a lo largo de la intervención

## Discusión

Los resultados antes de la intervención pusieron de manifiesto que el paciente con LLA llegó a la clínica con problemas de atención sostenida y alternante, velocidad de procesamiento, comprensión verbal y razonamiento perceptivo. Además, mostró un considerable número de errores perseverativos y comisiones en el CPT-II, signo de dificultades de flexibilidad cognitiva y control inhibitorio, pero que no podían llegar a ser consideradas de déficit. Las alteraciones anteriormente mencionadas mejoraron notablemente tras el programa de rehabilitación cognitiva. Las mejoras se comenzaron a detectar durante el primer año de intervención, aun así, no se detuvieron ahí, sino que mejoraron tras las dos anualidades que duró la intervención. Por último, a pesar de que la memoria de trabajo (al menos para información no verbal) no se encontraba menoscabada, la rehabilitación cognitiva también produjo ligeras mejoras en ella, aunque tras los dos años de intervención.

Tal y como concluyeron tres estudios previos (Conklin et al., 2018; Cox et al., 2015; Hardy, Willard, Allen y Bonner, 2013), la hipótesis principal de nuestro estudio fue que el paciente mejoraría, específicamente, en la memoria, la atención y la velocidad de procesamiento. En este sentido, el paciente mejoró notablemente en todos estos dominios cognitivos, así como en la comprensión verbal, el razonamiento perceptivo y la flexibilidad cognitiva. Sin embargo, la ejecución del paciente en las subescalas de la memoria de trabajo no se encontraba inicialmente alterada. De hecho, sus puntuaciones se encontraban dentro de la normalidad. Estas conclusiones son similares a las obtenidas en las subescalas del CPT-II (perseveraciones y errores de comisión), en otras palabras, el paciente no presentó alteraciones de la flexibilidad cognitiva y la capacidad de inhibición. Aun así, tras la intervención su ejecución en las pruebas mejoró ligeramente tras el segundo año de intervención.

Conviene poner de manifiesto que Conklin et al. (2017); Cox et al. (2015) y Hardy et al. (2013) obtuvieron mejoras en los dominios cognitivos previamente mencionados tras intervenciones de aproximadamente tres meses, compuestas de sesiones de 45 minutos. No obstante, las mejoras en nuestro paciente no solo se produjeron durante el primer año, sino que también se produjeron durante la segunda anualidad e incluso en los dominios cognitivos que no se encontraban alterados. Ello es fruto de un programa intensivo de rehabilitación cognitiva y logopédica. Nuestros resultados ponen de manifiesto la necesidad de desarrollar programas de rehabilitación individualizados, con una extensión temporal variable en función de las necesidades del propio paciente. Asimismo, convendría desarrollar una batería sistematizada de valoración cognitiva para pacientes con LLA, dada la heterogeneidad de la muestra y que no está clara la extensión de los déficits en esta población. De hecho, la mayor parte de los estudios han empleado muy pocas pruebas, centradas principalmente en la valoración de la atención y la memoria. Asimismo, no han empleado pruebas específicas para la valoración del funcionamiento ejecutivo, cuyo funcionamiento tiene repercusiones directas sobre la regulación del comportamiento (Romero-Martínez y Moya-Albiol, 2013, 2015; Romero-Martínez, Ruiz-Robledillo, Sariñana-González, de Andrés-García, Vitoria-Estruch y Moya-Albiol, 2017).

Por último, a pesar del interés de desarrollar un estudio de caso único, no está exento de limitaciones inherentes a este tipo de diseño experimental (por ejemplo, tamaño de la muestra, ausencia de grupo control, etc.). En primer lugar, dado que solo se ha tratado en un paciente, la generalización de los resultados es cuestionable. En segundo lugar, cabe reconocer que las pruebas neuropsicológicas cuentan con el sesgo del aprendizaje, por lo tanto, el hecho de administrar las mismas pruebas en tres momentos diferentes, podría implicar que el paciente haya memorizado ciertas pautas o la respuesta a algunas de ellas. Sin embargo, para intentar controlar este efecto se intentó evitar ofrecer *feedback* al paciente respecto a la corrección de las mismas. En este sentido, la incorporación de pruebas de valoración neuropsicológica informatizadas con variaciones en los test, ayuda a controlar el efecto del aprendizaje. Por lo tanto, resulta necesario incluir este tipo de pruebas en las futuras valoraciones cognitivas. Por último, no hay que olvidar el hecho de que el paciente puede recibir estimulación cognitiva fuera de la clínica y realizar trabajo autónomo, es decir, puede leer, practicar con *Apps* en el móvil o estar en contacto con nuevas tecnologías que redunden en un beneficio cognitivo. Por todo ello, en ese caso no podríamos concluir que las mejoras fueran inherentes al propio programa de rehabilitación, sino a la combinación de la rehabilitación junto al trabajo autónomo del paciente. Asimismo, cabe tener en cuenta que los pacientes adolescentes y los niños están en periodos críticos en el desarrollo y que muy probablemente mejoran como resultado de los cambios normativos, aunque se ha sugerido que estos pacientes pueden mejorar en sus habilidades cognitivas, pero más lentamente que los niños y/o adolescentes normativos (Conklin et al., 2018;

Cox et al., 2015; Hardy, Willard, Allen y Bonner, 2013). Es por ello que urge la necesidad de desarrollar estudios controlando los factores anteriormente mencionados.

En conclusión, nuestro estudio pone de manifiesto la necesidad de aplicar programas de rehabilitación cognitiva tempranos para paliar las secuelas cognitivas derivadas de la LLA y de su tratamiento médico, así como mejorar la calidad de vida del paciente, ya que las mejoras cognitivas redundarán en su rendimiento académico y en su funcionamiento cotidiano.

## Referencias

- Anderson, F. S., & Kunin-Batson, A. S. (2009). Neurocognitive late effects of chemotherapy in children: the past 10 years of research on brain structure and function. *Pediatric blood & cancer*, 52(2), 159-164. doi: 10.1002/pbc.21700.
- Annett, R. D., Hile, S., Bedrick, E., Kunin-Batson, A. S., Krull, K. R., Embry, L., ... & Noll, R. B. (2015). Neuropsychological functioning of children treated for acute lymphoblastic leukemia: impact of whole brain radiation therapy. *Psycho-Oncology*, 24(2), 181-189. doi: 10.1002/pon.3586.
- Barahona, T., Grau, C., Cañete, A., Sapiña, A., Castel, V., & Bernabeu, J. (2012). Rehabilitación neuropsicológica en niños con tumores del sistema nervioso central y leucemias irradiadas. *Psicooncología*, 9(1), 81.
- Bernabeu, J., Cañete, A., Fournier, C., López, B., Barahona, T., Grau, C., ... & Castel, V. (2003). Evaluación y rehabilitación neuropsicológica en oncología pediátrica. *Psicooncología*, (1), 117-134.
- Board, P. P. T. E. (2018). Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment (PDQ®). In PDQ Cancer Information Summaries [Internet]. National Cancer Institute (US).
- Buizer, A. I., de Sonneville, L. M., & Veerman, A. J. (2009). Effects of chemotherapy on neurocognitive function in children with acute lymphoblastic leukemia: a critical review of the literature. *Pediatric blood & cancer*, 52(4), 447-454. <https://doi.org/10.1002/pbc.21869>
- Campbell, L. K., Scaduto, M., Sharp, W., Dufton, L., Van Slyke, D., Whitlock, J. A., ... & Compas, B. (2007). A meta-analysis of the neurocognitive sequelae of treatment for childhood acute lymphocytic leukemia. *Pediatric blood & cancer*, 49(1), 65-73. doi: <https://doi.org/10.1002/pbc.20860>
- Cheung, Y. T., & 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>
- Conklin, H. M., Ashford, J. M., Clark, K. N., Martin-Elbahesh, K., Hardy, K. K., Merchant, T. E., ... & Zhang, H. (2017). Long-term efficacy of computerized cognitive training among survivors of childhood cancer: A single-blind randomized controlled trial. *Journal of pediatric psychology*, 42(2), 220-231. doi: 10.1093/jpepsy/jsw057.
- Conners, C. K. (2000). *Continuous Performance Test (CPT II) Computer Program for Windows Technical Guide and Software Manual*. North Tonawanda, NY: Multi-Health Systems.
- Cox, L. E., Ashford, J. M., Clark, K. N., Martin-Elbahesh, K., Hardy, K. K., Merchant, T. E., ... & Zhang, H. (2015). Feasibility and acceptability of a remotely administered computerized intervention to address cognitive late effects among childhood cancer survivors. *Neuro-oncology practice*, 2(2), 78-87. doi: 10.1093/nop/npu036
- Darling, S. J., De Luca, C., Anderson, V., McCarthy, M., Hearn, S., & Seal, M. L. (2018). White matter microstructure and information processing at the completion of chemotherapy-only treatment for pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Developmental neuropsychology*, 1-18. doi: 10.1080/87565641.2018.1473401.
- Dellani, P. R., Eder, S., Gawehn, J., Vucurevic, G., Fellgiebel, A., Müller, M. J., ... & Gutjahr, P. (2008). Late structural alterations of cerebral white matter in long-term survivors of childhood leukemia. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 27(6), 1250-1255. <https://doi.org/10.1002/jmri.21364>
- Farberman, L. D. V., & Tassara, A. L. (2013). Funcionamiento cognitivo post/tratamiento en niños con leucemia linfoblástica aguda. *Medicina Infantil*, 20(1), 17-21.
- Fellah, S., Cheung, Y. T., Scoggins, M. A., Zou, P., Sabin, N. D., Pui, C. H., ... & Krull, K. R. (2018). Brain activity associated with attention

- deficits following chemotherapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. doi: 10.1093/jnci/djy089.
- Ficek, K., Blamek, S., Sygula, D., Miszczyk, L., Sońta-Jakimczyk, D., & Tarnawski, R. (2010). Evaluation of the late effects of CNS prophylactic treatment in childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL) using magnetic resonance spectroscopy. In *Brain Edema XIV* (pp. 195-197). Springer, Vienna.
- Gómez-Cruz, M. (2011). Déficit neuropsicológicos asociados a alteraciones cerebrales secundarias a tratamientos oncológicos. *Psicooncología*, 8(2/3), 215.
- Gomes, E. R. D. O., Leite, D. S., Garcia, D. F., Maranhão, S., & Hazin, I. (2012). Neuropsychological profile of patients with acute lymphoblastic leukemia. *Psychology & Neuroscience*, 5(2), 175. doi: <http://dx.doi.org/10.3922/j.pns.2012.2.07>
- Hardy, K. K., Willard, V. W., Allen, T. M., & Bonner, M. J. (2013). Working memory training in survivors of pediatric cancer: a randomized pilot study. *Psycho-Oncology*, 22(8), 1856-1865. doi: 10.1002/pon.3222.
- Iyer, N. S., Balsamo, L. M., Bracken, M. B., & Kadan-Lottick, N. S. (2015). Chemotherapy-only treatment effects on long-term neurocognitive functioning in childhood ALL survivors: a review and meta-analysis. *Blood*, blood-2015. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2015-02-627414>
- Jain, N., Brouwers, P., Okcu, M. F., Cirino, P. T., & Krull, K. R. (2009). Sex-specific attention problems in long-term survivors of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*, 115(18), 4238-4245. <https://doi.org/10.1002/encr.24464>
- Kanellopoulos, A., Andersson, S., Zeller, B., Tamnes, C. K., Fjell, A. M., Walhovd, K. B., ... & Ruud, E. (2016). Neurocognitive outcome in very long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia after treatment with chemotherapy only. *Pediatric blood & cancer*, 63(1), 133-138. doi: <https://doi.org/10.1002/pbc.25690>.
- Kesler, S. R., Tanaka, H., & Koovakkattu, D. (2010). Cognitive reserve and brain volumes in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Brain imaging and behavior*, 4(3-4), 256-269. doi: 10.1007/s11682-010-9104-1
- Krull, K. R., Zhang, N., Santucci, A., Srivastava, D. K., Krasin, M. J., Kun, L. E., ... & Armstrong, G. T. (2013). Long-term decline in intelligence among adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia treated with cranial radiation. *Blood*, 122(4), 550-553. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2013-03-487744>
- Kunin-Batson, A., Kadan-Lottick, N., & Neglia, J. P. (2014). The contribution of neurocognitive functioning to quality of life after childhood acute lymphoblastic leukemia. *Psycho-Oncology*, 23(6), 692-699. doi: 10.1002/pon.3470.
- Liu, W., Cheung, Y. T., Conklin, H. M., Jacola, L. M., Srivastava, D., Nolan, V. G., ... & Pui, C. H. (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. doi: 10.1007/s11764-018-0679-7
- Luxton, J., Brinkman, T. M., Kimberg, C., Robison, L. L., Hudson, M. M., & Krull, K. R. (2014). Utility of the N-back task in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, 36(9), 944-955. doi: 10.1080/13803395.2014.957168.
- Mantadakis, E., Cole, P. D., & Kamen, B. A. (2005). High-dose methotrexate in acute lymphoblastic leukemia: where is the evidence for its continued use?. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, 25(5), 748-755. <https://doi.org/10.1592/phco.25.5.748.63584>
- Martínez-Triana, R., Guerra-González, E. M., & González-Otero, A. (2013). Disfunción neurocognitiva en niños con leucemia linfocítica aguda. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia*, 29(1), 73-81.
- Porto, L., Preibisch, C., Hattingen, E., Bartels, M., Lehnbecher, T., Dewitz, R., ... & Kieslich, M. (2008). Voxel-based morphometry and diffusion-tensor MR imaging of the brain in long-term survivors of childhood leukemia. *European radiology*, 18(11), 2691. doi: <https://doi.org/10.1007/s00330-008-1038-2>
- Pui, C. H., & Campana, D. (2000). New definition of remission in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*, 14(5), 783-785.
- Quinn, C. T., Griener, J. C., Bottiglieri, T., Hyland, K., Farrow, A., & Kamen, B. A. (1997). Elevation of homocysteine and excitatory amino acid neurotransmitters in the CSF of children who receive methotrexate for the treatment of cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 15(8), 2800-2806.
- Reddick, W. E., Glass, J. O., Johnson, D. P., Laningham, F. H., & Pui, C. H. (2009). Voxel-based analysis of T2 hyperintensities in white matter during treatment of childhood leukemia. *American Journal of Neuroradiology*, 30(10), 1947-1954. DOI: <https://doi.org/10.3174/ajnr.A1733>
- Rodríguez-Reyes, M. C., & Galván-Canchila, D. M. (2014). Efectos de la quimioterapia en el sistema musculoesquelético de niños y adolescentes con leucemia linfoblástica aguda. *Universidad y Salud*, 16(1), 112-119.
- Romero-Martínez, Á., & Moya-Albiol, L. (2013). Neuropsicología del maltratador: el rol de los traumatismos craneoencefálicos y el abuso o dependencia del alcohol. *Revista de Neurología*, 57(11), 515-522.
- Romero-Martínez, A., & Moya-Albiol, L. (2015). Neuropsychological impairments associated with the relation between cocaine abuse and violence: neurological facilitation mechanisms. *Adicciones*, 27(1), 64-74.
- Romero-Martínez, A., Ruiz-Robledillo, N., Sariñana-González, P., de Andrés-García, S., Vitoria-Estruch, S., & Moya-Albiol, L. (2017). A cognitive-behavioural intervention improves cognition in caregivers of people with autism spectrum disorder: A pilot study. *Psychosocial Intervention*, 26(3), 165-170. doi: 10.1016/j.psi.2017.06.002
- Surtees, R., Clelland, J., & Hann, I. (1998). Demyelination and single-carbon transfer pathway metabolites during the treatment of acute lymphoblastic leukemia: CSF studies. *Journal of clinical oncology*, 16(4), 1505-1511.
- Varedi, M., McKenna, R., & Lamberg, E. M. (2017). Balance in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatrics International*, 59(3), 293-302. doi: 10.1111/ped.13141.
- Van Der Plas, E., Erdman, L., Nieman, B.J., Weksberg, R., Butcher, B.T., O'Connor, D.L., ... & Spiegler, B.J. (2017). Characterizing neurocognitive late effects in childhood leukemia survivors using a combination of neuropsychological and cognitive neuroscience measures. *Child Neuropsychology*, 1-16. <https://doi.org/10.1080/09297049.2017.1386170>
- Unal, S., Yetgin, S., Cetin, M., Gümrük, F., Arslan, D., Ozyürek, E., ... & Topçu, M. (2004). The prognosis and survival of childhood acute lymphoblastic leukemia with central nervous system relapse. *Pediatric hematology and oncology*, 21(3), 279-289.
- Wechsler, D. (2013). *Escala de memoria de Wechsler-IV. Manual de administración y corrección*. Madrid: Pearson Educación.
- Zajac-Spychala, O., Pawlak, M., Karmelita-Katulska, K., Pilarczyk, J., Jończyk-Potoczna, K., Przepióra, A., ... & Wachowiak, J. (2018). Anti-leukemic treatment-induced neurotoxicity in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: impact of reduced central nervous system radiotherapy and intermediate-to high-dose methotrexate. *Leukemia & lymphoma*, 1-10. doi: 10.1080/10428194.2018.1434879.