

Revista Médica del IMSS

Volumen
Volume 42

Número
Number 2

Marzo-Abril
March-April 2004

Artículo:

Leucemia aguda linfoblástica.
Alteraciones neuropsicológicas asociadas
con profilaxis al sistema nervioso central

Derechos reservados, Copyright © 2004:
Instituto Mexicano del Seguro Social

Otras secciones de
este sitio:

- 👉 [Índice de este número](#)
- 👉 [Más revistas](#)
- 👉 [Búsqueda](#)

*Others sections in
this web site:*

- 👉 [Contents of this number](#)
- 👉 [More journals](#)
- 👉 [Search](#)



www.Medigraphic.com

Pilar Lavielle,^{1,2}
Etta Rozen,²
Héctor Avilés,³
Adolfo Hernández,⁴
Israel Grijalva⁵

Leucemia aguda linfoblástica.

Alteraciones neuropsicológicas asociadas con profilaxis al sistema nervioso central

¹Unidad
de Epidemiología Clínica
²Departamento
de Hematología
³Departamento
de Hematología
⁴Dirección de
Investigación
⁵Unidad de Investigación
en Enfermedades
Neurológicas

Autores 1 y 5,
Hospital de Especialidades,
Autor 3,
Hospital de Oncología

Adscritos al
Centro Médico Nacional
Siglo XXI,
Instituto Mexicano
del Seguro Social

Autores 2 y 4,
Hospital General
de México,
Secretaría de Salud

Comunicación con:
Pilar Lavielle.
Tel.: 5562 0624.
Dirección electrónica:
pilaviel@yahoo.com.mx

Palabras clave

- ✓ leucemia linfoblástica aguda
- ✓ alteraciones neuropsicológicas
- ✓ disfunción cognitiva

Key words

- ✓ acute lymphoblastic leukemia
- ✓ neuropsychologic sequelae
- ✓ cognitive dysfunction

RESUMEN

Objetivo: determinar la asociación entre alteraciones cognitivas y el tratamiento profiláctico al sistema nervioso central, en adultos con leucemia aguda linfoblástica.

Material y métodos: fueron evaluados a través de una prueba neuropsicológica estandarizada, 30 pacientes adultos con diagnóstico de leucemia aguda que recibieron tratamiento profiláctico al sistema nervioso central, y 30 pacientes con linfoma de Hodgkin como grupo control.

Resultados: la evaluación global de la prueba neuropsicológica de cada grupo mostró que 16.7 % de los pacientes con leucemia aguda linfoblástica y 13.3 % con linfoma de Hodgkin obtuvieron puntuaciones que muestran daño cognitivo leve (RM = 1.3; IC 95 % = 0.312-5.4). En la evaluación parcial de cada una de las habilidades cognitivas, los pacientes con leucemia presentaron con mayor frecuencia alteraciones que el grupo con linfoma (atención RM = 3, IC 95 % = 1.04-8.6; memoria RM = 1.8, IC 95 % = 0.61-5.2; lenguaje RM = 2, IC 95 % = 0.7-5.67).

Conclusiones: los pacientes que reciben tratamiento profiláctico al sistema nervioso central, presentan con más frecuencia algún tipo de alteración en las funciones cognitivas que quienes no lo reciben. Si bien no se demostró que la profilaxis al sistema nervioso central estuviera asociada a un síndrome neurológico específico, sí se asocia con la alteración de algunas de las funciones, específicamente con la atención y la concentración.

SUMMARY

Objective: our objective was to determine the association between cognitive alterations and prophylactic treatment to the central nervous system (CNS).

Material and methods: we evaluated, by means of a standardized neuropsychologic test, adults with diagnosis of acute leukemia who received prophylactic treatment to CNS, and patients with Hodgkin lymphoma as control group.

Results: global evaluation of the neuropsychologic test in each group showed that 16.7 % of patients with acute leukemia and 13.3 % of patients with Hodgkin lymphoma obtained scores that exhibited slight cognitive damage (OR = 1.3, CI 95 % = 0.312-5.4). In partial evaluation of each cognitive ability, patients with ALL presented disturbances with greater frequency than the group with Hodgkin lymphoma (attention OR = 3, CI 95 % = 1.04-8.6; memory OR = 1.8, CI 95 % = 0.61-5.2; and language OR = 2, CI 95 % = 0.7-5.67).

Conclusions: patients who received prophylactic treatment to CNS presented some type of disturbance of the cognitive functions, with greater frequency than did patients who did not receive this treatment. Although it was not demonstrated that prophylaxis of CNS was associated with a specific neurologic syndrome, it was found associated with the disturbance of some of the functions, specifically with attention and concentration.

Introducción

En los últimos años se ha establecido la efectividad de tratamientos más agresivos para combatir las enfermedades neoplásicas. En la leucemia aguda linfoblástica, como tratamiento profiláctico al sistema nervioso central se emplea una combinación de metotrexate, citosin arabinosido e hidrocortisona intratecal, conjuntamente con radioterapia a cráneo.

No obstante su efectividad, la radioterapia y quimioterapia pueden producir diferentes tipos de alteraciones como encefalopatía, la cual se caracteriza por cefalea intensa, letargia, náusea, vómito, cambios de la personalidad, debilidad en las extremidades, confusión y estupor.¹⁻³

En los pacientes pediátricos, las alteraciones están bien definidas. En autopsias realizadas a niños con leucemia que recibieron quimioterapia y radioterapia, se han encontrado alteraciones cerebrales: necrosis multifocal discreta, gliosis y altas concentraciones de proteína básica de mielina que sugieren desmielinización.⁴⁻⁸ Los estudios con tomografía axial computarizada y resonancia magnética también mostraron alteraciones en la imagen cerebral.⁹⁻¹¹

Además, en los estudios donde se evaluaron las funciones cognitivas por medio de pruebas neuropsicológicas se encontró que los pacientes presentaron déficit en la atención, memoria, coordinación visoespacial y bajo coeficiente intelectual.¹²⁻¹⁷ Algunos estudios han establecido que las alteraciones cognitivas están asociadas principalmente a la radioterapia del tratamiento profiláctico. En otras investigaciones se sugiere que la asociación entre déficit cognitivo y tratamiento profiláctico puede relacionarse con altas dosis de metotrexate intratecal o con agentes como la dexametasona. Lo cierto es que ha sido difícil determinar el agente responsable de dichas alteraciones.¹⁸⁻²¹

A pesar de estos hallazgos, no se han determinado apropiadamente los efectos de la quimioterapia y radioterapia al sistema nervioso central sobre las funciones cognitivas de pacientes adultos con leucemia aguda linfoblástica, debido a la discrepancia en los resultados de algunas investigaciones llevadas a cabo en este tipo de población. Mientras que en unas se encontró hasta 56.7 % de pacientes con alguna alteración neuropsicológica, otras indican anomalías

menores y poco severas después del tratamiento profiláctico a sistema nervioso central.²²⁻²⁵

En este sentido, es muy probable que el tratamiento profiláctico al sistema nervioso central tenga un impacto negativo sobre las funciones mentales superiores de los pacientes adultos que lo reciben. Por lo anterior, el propósito de este estudio fue determinar la asociación entre alteraciones cognitivas y la aplicación de profilaxis a sistema nervioso central en un grupo de pacientes adultos con leucemia aguda linfoblástica, con el fin de contribuir a la planeación de estrategias terapéuticas tempranas encaminadas a corregir las secuelas del tratamiento.

Material y métodos

Se diseñó un estudio de casos y controles, el cual se realizó en la consulta externa de los Departamentos de Hematología del Hospital General de México y del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

La población estuvo constituida por pacientes de uno y otro sexo, mayores de 18 años, con diagnóstico de leucemia aguda linfoblástica que habían concluido su tratamiento de inducción a la remisión y de profilaxis al sistema nervioso central, y se encontraban en remisión completa. No se incluyeron pacientes que hubieran padecido infiltración a sistema nervioso central o con algún grado de depresión.

El tratamiento que recibieron los pacientes como inducción a la remisión consistió en 2 mg de vincristina intravenosa, los días uno, ocho 15 y 22; 25 mg/m² de adriamicina intravenosa los días uno, ocho y 15; 40 mg/m² de prednisona del día uno al 28; 6000 U/m² de L-asparaginasa a partir de la segunda semana de tratamiento por siete días consecutivos. El tratamiento profiláctico al sistema nervioso central consistió en 100 mg de hidrocortisona y 15 mg de metotrexate intratecal (5 dosis) y 12 sesiones de radioterapia (2400 Gy).

Los pacientes con linfoma de Hodgkin formaron el grupo control debido a que no reciben tratamiento intratecal. Se encontraban en fase de inducción a la remisión al momento del estudio. El tratamiento de este grupo de pacientes consistió en seis a ocho ciclos con 6 mg/m² de mostaza nitrogenada intravenosa los días

uno y 14 del ciclo; 2 mg de oncovin intravenoso los días uno y 14 del ciclo; 100 mg/día de procarbazona oral por 14 días; 40 mg/m²/día de prednisona por 14 días, sólo en el primer y cuarto ciclo.

Los pacientes fueron referidos por un médico hematólogo, previa evaluación de los criterios de selección. A todos se les aplicó el examen neuropsicológico básico *Neuropsi* en español, el cual es utilizado para evaluar déficit cognitivo,²⁶ constituido por varias pruebas con validez neuropsicológica; ha sido estandarizado y validado en población mexicana. Incluye la evaluación de:

- Orientación personal y espaciotemporal.
- Atención y concentración: repetición de dígitos en orden inverso, detección visual de figuras iguales y resta de números consecutivos.
- Memoria: repetición de palabras, copia y reproducción de una figura semicompleja.
- Lenguaje: identificación y denominación de figuras, repetición de palabras, comprensión de instrucciones, fluidez verbal y fonológica.
- Lectura y escritura.
- Funciones ejecutivas: reconocimiento de semejanzas entre conceptos, cálculo, secuencia, funciones motoras y movimientos alternos de las dos manos.

La calificación cruda se obtiene mediante la evaluación de los datos independientes de cada habilidad cognitiva, sumando las puntuaciones de cada subescala. Con los datos obtenidos se clasifica el estado cognitivo de los pacientes como *normal*, *alteración leve*, *moderada* y *severa*, según las tablas normalizadas de la prueba neuropsicológica, que toman en cuenta la edad (16 a 30 años, 31 a 50 años, 51 a 65 años, 66 a 85 años) y la escolaridad de cada paciente (sin escolaridad, uno a cuatro años, cinco a nueve, y 10 años o más).

Debido a que la depresión puede alterar los resultados en la asociación entre tratamiento profiláctico a sistema nervioso central y alteraciones neuropsicológicas —la correlación entre depresión y trastornos cognitivos se ha estimado en 0.60²⁷—, a los dos grupos de pacientes se les aplicó la escala de depresión de Beck validada en población mexicana.²⁸ Esta escala está conformada por tres dimensiones relacionadas con la de-

presión: actitudes negativas, alteraciones en el funcionamiento y quejas somáticas. Dichas dimensiones están integradas en 21 reactivos que se califican de acuerdo con la intensidad, en una escala de cero a tres. Las puntuaciones de cero a nueve son consideradas dentro del rango de normalidad; de 10 a 16 indican depresión leve; de 17 a 29, depresión moderada; de 30 a 63, depresión severa.²⁹

Análisis estadístico

Se aplicó estadística descriptiva para las variables demográficas. Una vez obtenido el estado cognitivo global de cada paciente, se llevó a cabo la prueba de razón de momios o productos cruzados, para determinar si la proporción de sujetos con alteraciones cognitivas era significativamente diferente en el grupo con leucemia aguda linfoblástica *versus* el grupo con linfoma de Hodgkin. De esta manera se estableció la existencia de una asociación entre tratamiento profiláctico y las alteraciones cognitivas de los pacientes. La misma prueba estadística fue empleada para comparar la proporción de sujetos con alteraciones, pero tomando en cuenta las calificaciones de los pacientes en cada una de las subescalas. Se determinó significancia estadística de 0.05.

Resultados

Un total de 60 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión, 30 con diagnóstico de leucemia aguda linfoblástica y 30 con linfoma de Hodgkin. En el grupo de pacientes con leucemia 53 % fueron mujeres y en el grupo con linfoma de Hodgkin, 47 %. El grupo con linfoma de Hodgkin tuvo medias de edad y escolaridad mayores que los pacientes con leucemia (33 *versus* 22 años de edad; 9.7 *versus* 7.2 años de escolaridad). Ambos grupos obtuvieron puntuaciones mayores a 70 en escala de Karnofsky, así como puntuaciones menores a siete en la escala de Beck, lo cual mostró que la depresión no fue un factor que influyera en los resultados de la prueba neuropsicológica.

En la evaluación global de la prueba neuropsicológica, los pacientes con leucemia aguda linfoblástica obtuvieron puntuaciones ligeramente

más bajas (104.8 ± 14.2) que el grupo con linfoma de Hodgkin (109.9 ± 10.3); no obstante, estos promedios estuvieron dentro del rango de normalidad. De igual forma, la diferencia en las calificaciones no fue estadísticamente significativa.

En cuanto a la extensión del daño neuropsicológico, la calificación global de cada grupo mostró que cinco pacientes con leucemia aguda linfoblástica (16.7 %) y cuatro con linfoma de Hodgkin (13.3 %) obtuvieron puntuaciones en la prueba neuropsicológica que muestra daño cognitivo leve ($RM = 1.3$, $IC\ 95\ \% = 0.312-5.4$).

Cuadro I
Proporción de pacientes con alteraciones en las subescalas de atención, memoria, lenguaje y funciones ejecutivas del examen neuropsicológico

Función cognitiva	Proporción de alteraciones	
	Leucemia %	Linfoma %
Atención	16/30 (53.3)	8/30 (26.7)
Lenguaje	16/30 (53.3)	12/30 (40.0)
Memoria	7/30 (23.3)	3/30 (10.0)
Funciones	5/30 (16.7)	5/30 (16.7)

Respecto al tipo de daño, cuando se realizó un análisis para cada una de las subescalas no se encontraron alteraciones en las habilidades cognitivas de orientación y lectura en ambos grupos, a diferencia de las habilidades de atención, memoria y lenguaje, en las cuales los pacientes con leucemia aguda linfoblástica presentaron con mayor frecuencia alteraciones que el grupo con linfoma de Hodgkin (cuadro I). Los pacientes con leucemia aguda linfoblástica mostraron problemas en la evocación verbal, caracterizados por incapacidad de reproducir de memoria palabras mencionadas con anterioridad, así como en la codificación visoespacial, en donde la reproducción del número de elementos de una figura fue menor que en el grupo con linfoma de Hodgkin. En la subescala de atención y concentración, los pacientes con leucemia aguda linfoblástica

presentaron mayor dificultad en la detección de estímulos visuales. También en el área de lenguaje, los pacientes con leucemia aguda linfoblástica tuvieron problemas en la comprensión de instrucciones y la fluidez fonológica fue deficiente.

No obstante la tendencia negativa en las puntuaciones obtenidas por los pacientes con leucemia aguda linfoblástica en las diferentes subescalas, sólo se alcanzó significancia estadística en las áreas de atención y concentración (cuadro II).

Discusión

El presente estudio evaluó el desempeño neuropsicológico en dos grupos de pacientes adultos: con leucemia aguda linfoblástica y con linfoma de Hodgkin, con el objeto de encontrar una asociación entre el tratamiento profiláctico a sistema nervioso central y daño cognitivo.

Los datos revelaron que los pacientes con leucemia aguda linfoblástica tuvieron en promedio puntuaciones ligeramente más bajas que los pacientes con linfoma de Hodgkin; en cuanto a la extensión de las alteraciones se encontró que 16.7 % de los pacientes con leucemia aguda linfoblástica y 13.3 % de los pacientes con linfoma de Hodgkin presentaron daño cognitivo leve. En relación al tipo de daño existieron diferencias significativas entre los dos grupos en las habilidades de atención; en las habilidades de memoria y lenguaje las diferencias no fueron significativas. Nuestros hallazgos son consistentes con los resultados de los pocos estudios llevados a cabo en esta área en pacientes adultos con leucemia, aunque se encuentran diferencias en la proporción de alteraciones cognitivas.

Silberfarb y Levine indicaron una frecuencia muy elevada de pacientes con alteración cognitiva global (56.7 %), que atribuyeron al tratamiento profiláctico al sistema nervioso central.²³ La frecuencia tan elevada puede deberse a que se incluyeron pacientes con varios tipos de cáncer, en diferentes estadios y hospitalizados, todo lo cual puede afectar la ejecución de la prueba neuropsicológica. En nuestra investigación estas variables fueron controladas (se incluyeron sólo pacientes ambulatorios, con Karnofsky mayor de 70, con leucemia aguda linfoblástica en remisión completa, sin historia previa de infiltración

a sistema nervioso central), lo cual pudiera explicar que sólo se hayan encontrado diferencias significativas en cuanto a concentración y atención.

Por otra parte, Andrykowski y colaboradores incluyeron en su trabajo a pacientes con leucemia y linfoma no Hodgkin que recibieron tratamiento profiláctico a sistema nervioso central.²² Encontraron que el daño neuropsicológico se presentó principalmente en la memoria (33 % de los pacientes), lo cual concuerda con nuestros resultados de afectación más frecuente en las alteraciones cognitivas parciales (23 % de los pacientes de nuestro estudio), y permite sugerir el efecto deletéreo de la profilaxis al sistema nervioso central.

A diferencia de lo anterior, Oxman y Tucker reportan sólo secuelas subclínicas en 24 % de los pacientes que reciben tratamiento profiláctico al sistema nervioso central.^{24,25} Así mismo, sugieren que los pacientes más jóvenes, como los niños, son quienes presentan estas anomalías menores, lo que traduciría un umbral reducido a los efectos tóxicos del tratamiento. Sin embargo, este tipo de alteraciones neuropsicológicas encontradas, y que se contraponen parcialmente con los hallazgos del presente trabajo, pueden explicarse por dos factores:

- En ambos estudios sólo se evaluó el impacto de la quimioterapia sistémica en las funciones cognitivas.
- Se utilizaron pruebas psicométricas que evalúan la función cognitiva general, pero son poco sensibles e inespecíficas, ya que se sabe que a diferencia de la evaluación neuropsicológica, identifican sólo a los sujetos con daño cerebral obvio.³⁰

Esto puede ser apoyado por los resultados de otro estudio en el que si bien los pacientes no mostraron un deterioro clínico evidente, se indica que la profilaxis a sistema nervioso central puede producir daño cognitivo sólo evidente a través de una evaluación fina de la función cognitiva.³¹

Con base en los datos anteriores, podemos sugerir que la causa de las alteraciones encontradas en las funciones cognitivas son el resultado de las encefalopatías tóxico-metabólicas, en las cuales el metotrexate aplicado intratecalmente puede ser uno de los factores involucrados. Esta idea se basa en estudios realizados en pacientes con leucemia aguda linfoblástica, que encontraron grandes concentraciones de metotrexate y de proteína básica de la mielina (indicador de destrucción activa de la mielina) en el sistema nervioso central.^{6,8} Se conoce que la intoxicación de etiología diversa puede afectar de una manera difusa las funciones corticales, si bien también puede tratarse del principio de la jerarquía del deterioro, de acuerdo al cual algunas funciones son más sensibles al daño que otras.³⁰

Respecto a la naturaleza del daño, las alteraciones de la atención encontradas en los pacientes pueden explicar los trastornos de memoria y comprensión. Como ha sido sugerido, las capacidades intelectuales se manifiestan en proporción al desarrollo de la facultad de atención.³⁰

Sin embargo, esto sólo puede ser planteado de manera tentativa, ya que una de las limitaciones importantes de este estudio, como de todos los anteriores, es el número insuficiente de sujetos estudiados; las asociaciones encontradas son débiles o no significativas, ya que el poder del estudio con tal cantidad de pacientes no es suficiente para confirmar o descartar la asociación entre

Cuadro II

Razón de momios en las subescalas de atención, memoria, lenguaje y funciones ejecutivas, del examen neuropsicológico en pacientes con leucemia aguda linfoblástica

Función cognitiva	Razón de momios	Error estándar	Z	Valor p	IC 95 %
Atención	3.0	1.61	2.04	0.04	1.05 a 8.6
Lenguaje	2.0	1.06	1.30	0.19	0.70 a 5.7
Memoria	1.8	0.96	1.06	0.28	0.61 a 5.2
funciones	0.75	0.40	0.52	0.59	0.26 a 2.1


tratamiento profiláctico a sistema nervioso central y trastornos cognitivos, aun cuando en todas las investigaciones se ha observado consistentemente cierto nivel de relación. Se requieren estudios multicéntricos que involucren mayor número de pacientes y que incluyan pacientes con diferentes tratamientos, para probar si dicha asociación existe y cuál es el agente quimioterapéutico responsable de las alteraciones.

Conclusión

Los resultados del presente estudio muestran que los pacientes con tratamiento profiláctico a sistema nervioso central presentan con más frecuencia algún tipo de alteración en las funciones cognitivas, en comparación con los pacientes sin este tipo de tratamiento (en atención, 53.3 *versus* 26.7 %; en lenguaje, 53.3 *versus* 40.0 %; en memoria, 23.3 *versus* 10 %). Aun cuando no se demostró que la profilaxis al sistema nervioso central estuviera asociada a un síndrome neurológico específico, sí se asocia con la alteración de algunas funciones, específicamente con la atención y la concentración.

Referencias

- Goldberg Y, Bloomer D, Dawson D. Nervous system toxic effects of cancer therapy. *JAMA* 1982; 247(10):1437-1441.
- Weiss H, Walker M, Wiernik P. Neurotoxicity of community used antineoplastic agents. *N Engl J Med* 1974;291(2):75-81.
- Glass P, Lee Y, Brower J, Fields W. Treatment related leukoencephalopathy. *Medicine* 1986;165(3): 154-162.
- Rubeinstein L, Herman M, Long F, Wilbur J. Disseminated necrotizing leukoencephalopathy: a complication of treated central nervous system leukemia and lymphoma. *Cancer* 1975;35:291-305.
- Smith B. Brain damage after intrathecal methotrexate. *J Neurosurg Psychiatr* 1975;38:810-815.
- Price R, Jamieson P. The central nervous system in childhood leukemia. *Cancer* 1975;35:306-318.
- Bleyer W, Drak J, Chabner B. Neurotoxicity and elevated cerebrospinal-fluid methotrexate concentration in meningeal leukemia. *N Engl J Med* 1973; 289:770-773.
- Ganji D, Reaman G, Cohen S, Archie W, Poplack D. Leukoencephalopathy and elevated levels of myelin basic protein in the cerebrospinal-fluid of patients with acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 1980;303(1):19-21.
- Browsers P, Riccardi R, Fedio P, Poplack D. Long-term neuropsychologic sequelae of childhood leukemia: correlation with CT brain scan abnormalities. *J Pediatrics* 1985;106:723-728.
- Peylan-Ramu N, Poplack D, Pizzo P, Adornato B, Dichiro G. Abnormal CT scans of the brain in asymptomatic children with acute lymphocytic leukemia after prophylactic treatment of the central nervous system with radiation and intrathecal chemotherapy. *N Engl J Med* 1978;298(15):815-818.
- Wilson D, Nitschke R, Bowman M, Chaffin M, Sexaver C, Prince J. Transient white matter changes on MR images in children undergoing chemotherapy for acute lymphocytic leukemia: correlation with neuropsychologic deficiencies. *Radiology* 1991;180: 205-209.
- Brown R, Madan-Swain A, Pais R, Lambert R, Sexson S, Ragab A. Chemotherapy for acute lymphocytic leukemia; cognitive and academic sequelae. *J Pediatrics* 1992;121:885-889.
- McIntosh S, Klatskin S, Pearson H. Chronic neurologic disturbance in childhood leukemia. *Cancer* 1976;37:853-857.
- Barlett, M, Copeland D, Ried H, Levy B. Neurophysiological basis of cognitive deficits in long-term survivors of childhood cancer. *Arch Neurol* 1992; 49:809-817.
- Moss H, Nannis E, Poplack D. The effects of prophylactic treatment of central nervous system on the intellectual functioning of children with acute lymphocytic leukemia. *Am J Med* 1981;71:47-52.
- Lesnik P, Ciesielski K, Hart B, Benzel E, Edward C, Sanders. Evidence for cerebral-frontal subsystem changes in children treated with intrathecal chemotherapy for leukemia: enhanced data analysis using an effect size model. *Arch Neurol* 1998;55(12):1561-1568.
- Parker R, Mehta M. Neurocognitive sequelae of cancer treatment. *Neurology* 2002;59(1):8-10.
- Shin R, Stern J, Janss A, Hunter J, Liu G. Reversible posterior leukoencephalopathy during the treatment of acute lymphoblastic leukemia. *Neurology* 2001; 56:388-391.
- Waber D, Carpentieri S, Klar N, Silverman L, Schwenn M, Craig H, Mullenix P, Tarbell N, Sallan S. Cognitive sequelae in children treated for acute lymphoblastic leukemia with dexamethasone or prednisone. *J Pediatr Hematol/Oncol* 2000;22(3): 206-213.
- Kingma A, Van Dommelen R, Mooyaart E, Wilmink J, Deelman B, Kamps W. No major cognitive impairment in young children with acute lymphoblastic leukemia using chemotherapy only: a prospective longitudinal study. *J Pediatr Hematol/Oncol* 2002;24(2):106-113.
- Hill J, Kornblith A, Jones D, Freeman A, Holland J, Glicksman A, Boyett J, Lenherr B, Brecher M, Dubowy R, Kung F, Maurer H, Holland J. A comparative study of the long term psychosocial functioning of childhood acute lymphoblastic leukemia survivors treated by intrathecal methotrexate with or without cranial radiation. *Cancer* 1998;82(1):208-218.

22. Andrykowski M, Smith F, Gregg M, Brady M, Lamb D. Neuropsychologic impairment in adult bone marrow transplant candidates. *Cancer* 1992;70: 2288-2297.
23. Silberfarb P, Levine P. Psychosocial aspects of neoplastic disease: II. Affective and cognitive effects of chemotherapy in cancer patients. *Am J Psychiatry* 1980;137(5):597-601.
24. Oxman T, Silberfarb P. Serial cognitive testing in cancer patients receiving chemotherapy. *Am J Psychiatry* 1980;137(10):1263-1265.
25. Tucker P, Green C, Ede G, Stevenson J, Gawler J, Jamal G, Thakkar C, Patel P, Lister T. Minimal neuropsychological sequelae following prophylactic treatment of central nervous system in adult leukemia and lymphoma. *Br J Cancer* 1989;60:775-780.
26. Ostrosky F, Ardila A, Rosselli M. NEUROPSI. Evaluación neuropsicológica breve en español. México: Publingenio; 1991.
27. Trichard C, Martinot J, Alagille M, Masure M, Hardy P, Ginestet D. Time course of prefrontal lobe dysfunction in severely depressed in patients: a longitudinal neuropsychological study. *Psychol Med* 1995;25(1):79-86.
28. Torres C, Hernández M, Ortega H. Validez y reproducibilidad del inventario para depresión de Beck en el Hospital de Cardiología. *Salud Mental* 1991;14(2):1-6.
29. Díaz C, García C. Compendio de pruebas neuropsicológicas para la investigación clínica en pacientes neurológicos y psiquiátricos. México: Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía; 1993.
30. Ostrosky F, Ardila A. Diagnóstico del daño cerebral. México: Trillas; 1996.
31. Muchi H, Satoh T, Yamamoto K, Karube T, Miyao M. Studies on the assessment of neurotoxicity in children with acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 1987;59:891-895. 

Pilar Lavielle et al.
Leucemia aguda
linfoblástica