

## **Trabajo Fin de Grado de Psicología**

# **Evaluación Neuropsicológica de la Memoria en Población Pediátrica con Cáncer**

**Alba Isabel Padrón Rodríguez**

**Departamento de Psicología Clínica, Psicobiología y Metodología**

**Facultad de Psicología y Logopedia**

**Universidad de La Laguna**

**Curso 2023-2024**

**Tutorizado por Dr. Sergio Hernández Expósito**

## ÍNDICE

<b>Resumen.....</b>	<b>3</b>
Palabras clave.....	3
<b>Abstract.....</b>	<b>3</b>
Keywords.....	3
<b>Introducción.....</b>	<b>4</b>
<b>Método.....</b>	<b>8</b>
Participantes.....	8
Instrumentos.....	9
Diseño y procedimiento.....	13
Análisis de datos.....	13
<b>Resultados.....</b>	<b>14</b>
<b>Discusión.....</b>	<b>23</b>
<b>Conclusiones.....</b>	<b>25</b>
<b>Referencias bibliográficas.....</b>	<b>26</b>

## Resumen

Actualmente, la población con cáncer pediátrico está siendo objeto de estudio con mayor frecuencia. Es evidente el aumento de la supervivencia en estos niños a medida que avanzan los años, aunque también lo es el deterioro cognitivo que conllevan estas patologías. Esta investigación busca indagar cómo la memoria puede verse afectada en el cáncer infantil. Es por ello que hemos aplicado un amplio protocolo de evaluación neuropsicológica mediante una batería de pruebas con el objetivo de evaluar la memoria a una población que está formada por 20 niños que cumplan los criterios diagnósticos de Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA,  $\bar{X}_{edad}=11,21$  años,  $SD_{edad}=3,72$  años); 20 niños que cumplan los criterios diagnósticos de Tumor del Sistema Nervioso Central (TSNC,  $\bar{X}_{edad}=11,62$  años,  $SD_{edad}=1,97$  años) y 20 niños con un desarrollo típico (DT,  $\bar{X}_{edad}=11,14$  años,  $SD_{edad}=3,35$  años). Los resultados obtenidos muestran que ambos grupos con cáncer infantil tuvieron un rendimiento en las funciones mnésicas significativamente inferior al grupo control, sin encontrar muchas diferencias entre los dos grupos con neoplasias. Esta exploración y análisis ponen de manifiesto que el cáncer pediátrico vinculado con los tratamientos a los que son sometidos los pacientes produce secuelas neurocognitivas destacables, más concretamente para la memoria en este caso. Estos resultados son observados desde el punto de vista de la Neuropsicología Infantil y busca una relación entre las funciones neurocognitivas y la conducta humana en un contexto de continuo desarrollo cognitivo como es en la infancia.

**Palabras clave:** Leucemia Linfoblástica Aguda, Tumor del Sistema Nervioso Central, Evaluación Neuropsicológica, Neuropsicología Infantil, Memoria.

## Abstract

The pediatric cancer population is now being studied more frequently. It is evident the increase in survival in these children as the years go by, although so is the cognitive deterioration that these pathologies entail. This research seeks to investigate how memory can be affected in childhood cancer. That is why we have applied an extensive protocol of neuropsychological evaluation by means of a battery of tests with the objective of evaluating memory to a population that consists of 20 children who meet the diagnostic criteria of Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL,  $\bar{X}_{age}=11.21$  years,  $SD_{age}=3.72$  years); 20 children who met the diagnostic criteria for Central Nervous System Tumor (CNST,  $\bar{X}_{age}=11.62$  years,  $SD_{age}=1.97$  years) and 20 children with a typical development (TD,  $\bar{X}_{age}=11.14$  years,  $SD_{age}=3.35$  years). The results obtained show that both groups with childhood cancer had a performance in mnesic functions significantly lower than the control group, without finding many differences between the two groups with neoplasms. This examination and analysis show that pediatric cancer associated with the treatments to which patients are subjected produces remarkable neurocognitive sequelae, more specifically for memory in this case. These results are observed from the point of view of Child Neuropsychology and seeks a relationship between neurocognitive functions and human behavior in a context of continuous cognitive development as it is in childhood.

**Keywords:** Acute Lymphoblastic Leukemia, Central Nervous System Tumor, Neuropsychological Evaluation, Child Neuropsychology, Memory.

## **Introducción**

El cáncer infantil es un término que se usa para describir cánceres que se presentan entre el nacimiento y los 14 años de edad. Estos cánceres son muy raros y a veces se diferencian de los cánceres en adultos por la manera en que se forman y diseminan, así como por el modo en que se tratan y responden al tratamiento. Los tipos más comunes de cánceres infantiles son la leucemia, los tumores de encéfalo y médula espinal, el linfoma, el neuroblastoma, el tumor de Wilms (tipo de cáncer de riñón), el retinoblastoma y los cánceres de hueso y tejido blando. También se llama cáncer en la niñez (Instituto Nacional del Cáncer, 2024). Actualmente en España según el informe de incidencias de la Asociación Española Contra el Cáncer (2021), se recogen los datos respecto a los nuevos casos por sexo en 2021 para el rango de edad de 0 a 14 años con una incidencia de 1007 nuevos casos siendo 564 hombres y 442 mujeres. Vista la incidencia de por el tipo de cáncer, se encuentra en primer lugar la Leucemia Linfoblástica Aguda con 306 de los 1007 casos, seguida de los 157 casos de TSNC, lo que corrobora la información que se ha comentado anteriormente. En el caso de la prevalencia en el año 2021, se ha podido observar que en una prevalencia a 5 años hay 4186 casos de cáncer infantil en España donde prevalecen los casos de hombres frente a las mujeres. En España actualmente se diagnostica anualmente un nuevo caso de cáncer por cada 6500 niños menores de 15 años de edad, aproximadamente. Esto significa alrededor de 1100 nuevos casos de 0 a 14 años de edad por año, a lo que se añaden otros 450 casos de adolescentes de 15 a 19 años (Bonet, 2015).

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es la consecuencia de la transformación maligna de una célula progenitora linfoide inmadura que tiene la capacidad de expandirse y formar un clon de células progenitoras idénticas bloqueadas en un punto de su diferenciación. Como en toda enfermedad neoplásica, la secuencia de acontecimientos que derivan en la transformación maligna de una célula es multifactorial (Lassaletta, Atienza y Ceppi, 2015). La LLA es la neoplasia más común en los niños y representa el 18% de todos los cánceres y el 74% de todas las leucemias. Como resultado de las mejoras en el tratamiento y la atención de apoyo en las últimas décadas, la supervivencia relativa actual a 5 años la tasa es del 89% para los niños diagnosticados con LLA antes de los 20 años y excede el 93% para niños con características de riesgo estándar diagnosticadas antes de los 10 años. Debido a que la

gran mayoría de los niños con LLA espera que todos sobrevivan a su enfermedad; es importante comprender la carga a largo plazo de la terapia (Iyer et al., 2015).

Los tumores primarios del sistema nervioso central (SNC) son un grupo de diferentes neoplasias que se originan en células progenitoras del cerebro o la médula espinal. Se dispone de un conocimiento incompleto de la etiopatogenia de estos tumores. Los tumores del SNC se originan por anomalías en los precursores neuropoyéticos, en el caso de los tumores gliales, en los precursores que dan origen a este tipo de células (Cruz Martínez, 2015). Los (TSNC) son los segundos más comunes de malignidad infantil que representan alrededor del 20% del total de malignidades infantiles. Avances significativos en el diagnóstico y tratamiento de los tumores cerebrales infantiles han llevado a una mejora de la tasa de supervivencia a cinco años que ahora supera el 75%. Los sobrevivientes de cáncer infantil están en riesgo de efectos tardíos, y la incidencia acumulada de una enfermedad crónica 30 años después del diagnóstico se ha informado a 73%. Además, los sobrevivientes de un tumor cerebral son más vulnerables a los efectos tardíos en comparación con los sobrevivientes de otro cáncer infantil. Además, se ha observado una alta carga de eventos adversos en el 55 % de los sobrevivientes de cáncer infantil tratados con radiación (Helligsoe et al., 2022).

Leucemias y tumores del SNC son los tumores responsables de la mayoría de muertes por cáncer en la infancia en España (INE, 2013). Al igual que en el resto de países occidentales (Levi et al., 2001), la mortalidad por cáncer infantil en España ha disminuido claramente durante las décadas precedentes, con una caída del 50% en la tasa de mortalidad por cáncer infantil (0-14 años de edad) en España entre 1980 y 2004 (INE, 2013). Este descenso es similar en ambos sexos y afecta a todos los grupos de edad, aunque es menos acusado en los menores de un año. El descenso de la mortalidad no se ha debido, sin embargo, a una disminución de la incidencia, sino a las mejoras diagnósticas, terapéuticas y asistenciales en general, y a la generalización de sus efectos sobre las poblaciones enfermas. esto es, al incremento de la efectividad de la asistencia (Bonet, 2015).

Aunque los efectos adversos neurocognitivos y psicológicos han sido documentados en sobrevivientes de cáncer adultos a nivel global como consecuencia de la quimioterapia, la atención en la población pediátrica ha tendido a focalizarse en

aquellos con tumores cerebrales o sujetos a tratamientos de radiación dirigidos al sistema nervioso central (SNC). No obstante, el tratamiento inicial para la LLA, en la actualidad, rara vez incorpora la radiación craneal, optando en su lugar por la profilaxis del SNC mediante quimioterapia sistémica e intratecal. Los estudios han mostrado resultados variados respecto a los efectos negativos de la quimioterapia sin radiación en niños con cáncer (Iyer et al., 2015). Por otro lado, el tratamiento de los tumores cerebrales suele ser multimodal, combinando cirugía, quimioterapia y/o radiación, siendo aproximadamente el 30% de los niños tratados con radiación. La irradiación de todo el cerebro se ha identificado como un factor de riesgo relevante para el deterioro neurocognitivo, aunque otros factores como el metotrexato, la localización del tumor, la edad al momento del diagnóstico y la hidrocefalia también se han asociado con resultados adversos en el neurodesarrollo. La dosis y el volumen de radiación pueden afectar significativamente el tejido cerebral, con la irradiación de todo el cerebro presentando resultados relacionados con una toxicidad más severa que la radiación focal, con evidencia de deterioro en funciones cognitivas claves (Helligsoe et al., 2022).

Varias funciones neurocognitivas pueden verse alteradas después del cáncer infantil y el tratamiento para el cáncer. Estas incluyen inteligencia general, funciones ejecutivas, velocidad de procesamiento, atención y memoria (Krull et al., 2018; Stavinoha et al., 2018; Zhou et al., 2020). Es por estos deterioros que se necesitan esfuerzos de intervención y prevención ya que los problemas neurocognitivos afectan significativamente el bienestar de los sobrevivientes. Las dificultades neurocognitivas aumentan la necesidad de servicios de educación especial y adaptaciones educativas (Mitby et al., 2003) y afectan negativamente la participación de los sobrevivientes en conductas de salud (Krull et al., 2011), la calidad de vida y el funcionamiento familiar (Peterson y Drotar, 2006), el empleo, la vida independiente y los logros sociales (Schulte et al., 2019).

En esta investigación nos hemos centrado en el aprendizaje y la memoria como un aspecto importante dentro del perfil neuropsicológico de los pacientes de oncohematología infantil que se puede ver afectado ya no solo por el cáncer en sí, sino además por los tratamientos a los que se someten los pacientes, por lo que cabe destacar la definición de esta y su gran relevancia. La memoria es una función cognitiva esencial, compuesta por varios sistemas y procesos, que dependen de distintas estructuras anatómicas para aprender se requiere de una serie de capacidades cognitivas necesarias

para definir una estrategia y llevarla a cabo de una forma efectiva (Buschke, 1984). Modificaciones epigenéticas como la metilación del ADN y la modificación de histonas influye en el control genético sin cambiar la secuencia de ADN subyacente y puede ayudarnos a comprender cómo interactúan las exposiciones ambientales con predisposición genética a causar enfermedades. La metilación global del ADN, metilación en citosina-guanina específica (CpG) y la modificación de histonas se han implicado en el Alzheimer, la demencia y los trastornos de deterioro neurocognitivos leves (Barter y Foster, 2018). La creciente investigación sugiere que en la epigenética, las modificaciones son particularmente importantes para la plasticidad sináptica y la formación de la memoria (Day y Sweatt, 2011). Estudios sobre los supervivientes de cáncer de mama han demostrado antes y después del tratamiento cambios en los patrones de metilación que demuestran la capacidad de la quimioterapia para impartir cambios epigenéticos. Yang et al. (2020) demostraron cambios significativos en 56 zonas del CpG donde el aumento de la metilación se asoció con un peor rendimiento de la memoria. Aunque el resultado se ha investigado en el cáncer de mama, se ha demostrado también un deterioro de las funciones mnésicas en el cáncer pediátrico en otras investigaciones. Un estudio informa que la dexametasona está asociada con déficits de memoria más graves que la prednisolona en pacientes con LLA (Edelmann et al., 2013). Otro estudio de 34 pacientes diagnosticados con sarcomas de tejido blando y hueso a una edad media de diagnóstico de 13,3 años sugirió que los supervivientes podrían tener déficits leves de importancia funcional poco clara en la memoria de trabajo, la velocidad de procesamiento y la memoria visual en relación con los controles (Sleurs et al., 2019).

El objetivo general de esta investigación está dirigido a evaluar la memoria de menores con LLA, TSNC y de participantes controles, además de buscar las diferencias por afectación de las funciones mnésicas entre los grupos con LLA y TSNC. También se han medido las variables transversales de atención, velocidad de procesamiento e inteligencia.

Como hipótesis principal según las investigaciones que se han llevado a cabo esperamos que el grupo control obtenga un mayor rendimiento en las funciones mnésicas frente a los otros dos grupos con enfermedad oncológica. Por otra parte, esperamos que el grupo normativo obtenga mejores resultados en las variables transversales que son inteligencia, atención y velocidad de procesamiento frente a los

otros dos grupos con cáncer pediátrico. Una tercera hipótesis es que se espera que el grupo con LLA tenga un resultado significativamente mayor que el grupo con TSNC. Y, por último, se espera que el grupo con LLA tenga un mejor resultado en las variables transversales frente al grupo con TSNC.

## **Método**

*Participantes.* La muestra de la investigación estuvo constituida por 60 participantes. De estos, 20 (11 niños y 9 niñas) cumplían criterios diagnósticos de Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA,  $\bar{X}_{edad}=11,21$  años,  $SD_{edad}=3,72$  años) y 20 (7 niños y 13 niñas) cumplían criterios diagnósticos de Tumor del Sistema Nervioso Central (TSNC,  $\bar{X}_{edad}=11,62$  años,  $SD_{edad}=1,97$  años). El resto de participantes eran 20 (9 niños y 11 niñas) de un grupo control con desarrollo típico (DT,  $\bar{X}_{edad}=11,14$  años,  $SD_{edad}=3,35$  años). En el caso de los niños diagnosticados con LLA y TSNC fueron derivados por los especialistas en Oncología y Hematología del Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil de Las Palmas (CHUIMI), del Complejo Hospitalario Universitario Nuestra Señora de la Candelaria (CHUNSC) y del Complejo Hospitalario Universitario de Canarias (CHUC). Los participantes que formaban el grupo control fueron seleccionados de manera intencional en función de la edad y el género. Todos los participantes tenían como lengua materna el español y además participaron de forma voluntaria por medio de la firma de los padres/madres o tutores legales del Consentimiento Informado que corresponde. En la tabla 1 se pueden observar las características demográficas de la población.

**Tabla 1.***Características demográficas de la muestra por grupo*

	<b>CONTROL</b>	<b>LLA</b>	<b>TSNC</b>	<b>TOTAL</b>
Preferencia manual	19/0/1	19/1/0	17/3/0	55/4/1
D/Z/A				
Género				
V/M	9/11	11/9	7/13	27/33
Edad				
M, (SD)	11,14 (3,35)	11,21 (3,72)	11,62 (1,97)	

**Nota:** D (Diestros), Z (Zurdos), A (Ambidiestros), V (Varón), M (Mujer).

Se realizó un análisis de varianza (ANOVA) para comprobar si había diferencias significativas para los grupos en función de la variable edad, por lo que se pudo concluir que no hay diferencias.

*Instrumentos.* El protocolo de evaluación neuropsicológica empleado en el transcurso de la investigación se puede consultar en la tabla 2.

**Tabla 2.***Protocolo de evaluación neuropsicológica*

<b>Dominio</b>	<b>Prueba</b>	<b>Referencia</b>
Preferencia manual	Test de Dominancia Lateral de Harris	Harris (1977)
Atención	Atención auditiva (NEPSY-II)	Korkman, Kirk y Kempt (2007)
Inteligencia	K-Bit	Kaufman y Kaufman (2009)
Velocidad de procesamiento	TMT y CCTT	Reitan y Wolfson (2004)
		Llorente, Williams, Satz y D'Elia (2009)
Aprendizaje y memoria verbal	Memoria de listas (NEPSY-II)	Korkman, Kirk y Kempt (2014)
Memoria de trabajo visual	Cubos (WSM)	Weschler (2003)
Memoria de trabajo verbal	Dígitos (WISC-IV)	Weschler (2013)
Memoria visoperceptiva	Figura Compleja de Rey	Rey (2003)

*Preferencia Manual.* Test de Dominancia Lateral de Harris (Harris, 1977).

Esta prueba se encarga de evaluar el patrón de dominancia lateral de la mano, del pie y del ojo. En el caso de esta investigación solo se ha tenido en cuenta aquellos ejercicios que están destinados a evaluar la preferencia manual. Más concretamente son las tareas de lanzar una pelota, escribir con lápiz, borrar con goma, cortar con tijera, cortar con cuchillo, girar el pomo de la puerta, peinarse, cepillarse los dientes y clavar un clavo con un martillo. Como criterio se asignó que, si seis o más actividades eran realizadas con la mano derecha, se asignaba al niño al grupo de diestros; si eran seis o más actividades con la mano izquierda, se asignaba al niño al grupo de zurdos; y, por último, los niños que no fueron asignados a ninguno de los dos grupos anteriores, se le asignaron al grupo de ambidiestros. Además de evaluar la preferencia lateral, esta prueba facilita la evaluación del metaconocimiento de la derecha y la izquierda que posee el niño sobre su cuerpo. La fiabilidad de esta prueba es de 0.85.

*Atención.* Se trata de un subtest de atención auditiva dentro de la Batería Neuropsicológica Infantil NEPSY-II (Korkman et al., 2007). Se le presenta al niño una lámina con cuatro círculos de colores siendo uno verde, otro rojo, azul y negro. El participante escucha mediante una grabación de audio 180 palabras aleatorizadas y la tarea del niño consiste en tocar el círculo rojo cada vez que escuche la palabra rojo. Esta prueba permite registrar los aciertos, errores de comisión, errores de omisión y errores de inhibición. También se evalúa la atención selectiva auditiva, el mantenimiento y la vigilancia atencional. La fiabilidad de la prueba es de 0.36.

*Inteligencia.* El test de Inteligencia Breve de Kaufman K-BIT (Kaufman y Kaufman, 2009) es una prueba tipo screening que evalúa de manera rápida el nivel intelectual, más concretamente la inteligencia verbal y no verbal a usuarios con edades entre 4 y 90 años. Este instrumento se compone de dos pruebas, una es Vocabulario (dividida en 2 partes, Vocabulario Expresivo y otra parte de Definiciones) y Matrices. Permite obtener un CI compuesto como una medida de inteligencia general. La prueba tiene un índice de fiabilidad de 0.98.

*Velocidad de procesamiento.* Para los niños de 8 años o más se empleó el Trail Making Test (TMT) (Reitan y Wolfson, 2004). Esta prueba consta de dos partes, parte A y B. Se trata de llevar a cabo un trazado que permite medir la velocidad de procesamiento del menor. En la parte A, se le dice al menor que vaya uniendo de forma creciente los números que aparecen en la plantilla del 1 al 25 y sin levantar el lápiz. En la parte B se trata de hacer la misma tarea, pero en este caso debe ir intercalando letras y números. En esta prueba se anota el tiempo que tarda el menor en realizar ambas partes y también el número de errores. Esta prueba tiene una fiabilidad de 0.79 en la parte A y una fiabilidad de 0.89 en la parte B. Por otra parte, para los menores de 8 años empleamos el Children's Color Trail Test (CCTT) (Llorente, Williams, Satz y D'Elia, 2009). El CCTT, de la misma manera que el TMT evalúa la velocidad de procesamiento y también tiene dos partes. En la primera parte el niño tiene que unir los números del 1 al 25 y en la parte 2, se debe unir de forma secuencial también los números, pero esta vez alternando entre los círculos que son amarillos y los rosados. El índice de fiabilidad para la parte 1 es de 0.85 y para la parte 2 es de 0.90.

*Aprendizaje y memoria verbal.* Esta variable ha sido medida con la prueba de memoria de listas (NEPSY-II, Korkman et al., 2014). Permite evaluar la curva

de aprendizaje verbal, el recuerdo libre a corto y largo plazo, si el niño emplea estrategias de evocación (semántica o serial) y errores como pueden ser de intrusión, perseveración, falsos positivos y de omisión. Se trata de que el niño aprenda una lista de 15 palabras (Lista A) que se repetirá durante 5 ensayos en voz alta leyendo el evaluador dicha lista y el participante debe repetir todas las palabras que recuerde de la lista tras la lectura del evaluador. Tras hacer todos los ensayos, se le aplica una lista de interferencia (lista B) y también se le pide que repita todas aquellas palabras que recuerde de esta. Posteriormente, se le pide el recuerdo a corto y largo plazo (tras 25 minutos) de la lista A. Con esta prueba registramos el número de aciertos y errores tanto de repetición como de intrusión. El índice de fiabilidad de este test es de 0.92.

*Memoria de trabajo visual.* Hemos empleado la prueba de Cubos WMS (Wechsler, 2007). Se trata de un tablero con diez cubos que están fijados. En el caso de la exposición directa, se le pide al usuario que toque los cubos en el mismo orden que los ha tocado el evaluador. Sin embargo, en la exposición inversa, el participante debe tocar los cubos en orden contrario al evaluador. A medida que avanzan las secuencias, va aumentando el número de cubos implicados en el proceso. La prueba nos permite medir el span de memoria de trabajo visual que tiene el niño o a la niña, que se trata del número de elementos más alto que consigue recordar de forma correcta, además de permitir registrar el número de aciertos total de la prueba. El test tiene una fiabilidad de 0.79.

*Memoria de trabajo verbal.* La prueba Dígitos WISC-IV (Wechsler, 2007) nos permite evaluar la memoria de trabajo verbal ya que, en este caso, el evaluador le dice al sujeto en voz alta una serie de secuencias de dígitos y este debe repetirlas para el caso de versión directa. Por otro lado, en la versión indirecta el evaluador le dice en voz alta la secuencia de dígitos y el niño debe decirlos de forma inversa. Al igual que en cubos, también se registra el span y el número de aciertos total de la prueba. El índice de fiabilidad tanto para la versión directa como indirecta de esta prueba es de 0.90 y de validez de 0.76.

*Memoria visoperceptiva.* El test de la Figura Compleja de Rey (Rey, 2003) implica la copia y posteriormente el recuerdo a corto plazo (3 minutos) y largo plazo (25 minutos) de un dibujo abstracto. La puntuación de esta prueba se mide a

través de la variable de exactitud, midiendo la velocidad de reproducción, el tipo y número de errores que se comenten. Esta prueba cuenta con una fiabilidad de 0.87.

*Diseño y procedimiento.* Para esta investigación se ha empleado un diseño factorial 3x2 con las variables independientes Grupo (DT, LLA Y TSNC) y Género (varón y mujer). Las variables dependientes fueron determinadas por aquellas que se han medido con el protocolo de evaluación neuropsicológica, siendo estas: cociente intelectual, atención, velocidad de procesamiento, curva de aprendizaje verbal, memoria a corto plazo y largo plazo verbal, memoria de trabajo visual, memoria de trabajo verbal y memoria visoperceptiva. Tras tener identificados y asignados a los participantes en los grupos correspondientes, se informó y solicitó la firma del Consentimiento Informado a los padres, madres y/o tutores legales. Se llevó a cabo una entrevista clínica a los responsables de los menores y, a continuación, se dio paso al protocolo de la evaluación neuropsicológica que se elaboró en dos sesiones y dos días diferentes. Cada sesión ha contado con 10 minutos de descanso y se han administrado las pruebas según los manuales de instrucciones de los autores. Dichas sesiones se llevaron a cabo en las instalaciones de la Facultad de Psicología y Logopedia de la Universidad de La Laguna y se contaba con unas condiciones favorables para las evaluaciones ya que el lugar estaba libre de ruidos y distracciones que pudiesen interrumpir las sesiones. Una vez realizadas las dos sesiones, se procede a realizar la corrección de las pruebas y la elaboración del informe neuropsicológico que posteriormente se le ha entregado una copia a los padres y el responsable que derivó al niño o la niña. La investigación cuenta con la aprobación del Comité Ético de la Investigación de la Universidad de La Laguna.

*Análisis de datos.* En primer lugar, se realizó la obtención de los datos descriptivos para todas las variables que se han medido y para los tres grupos del diseño: rango, media y desviaciones típicas. a continuación, con el objetivo de estudiar si existen diferencias significativas entre los tres grupos en función de las variables dependientes del diseño experimental, llevamos a cabo un Análisis Multivariado de la Varianza (MANOVA). Seguidamente, se realizó un Análisis de la Varianza de una vía (ANOVA) para observar si existen diferencias significativas o no, entre los grupos en cada una de las variables dependientes de forma aislada. Para finalizar y con el objetivo de analizar entre qué dos grupos se daban las diferencias observadas en el ANOVA, se hizo un Análisis Post-hoc según el estadístico de contraste Tukey (HSD). Se consideraron diferencias

significativas cuando la probabilidad asociada al contraste tuvo un valor igual o menor que 0.05. Todos los análisis estadísticos se realizaron mediante el paquete estadístico SPSS-PC, Versión 21.

## **Resultados**

Las diferentes publicaciones sobre los efectos diferenciales que hay en las secuelas cognitivas del cáncer pediátrico en función del género, se pensó usar dicha variable como independiente en el diseño experimental, llevando a cabo un diseño 3x2 con las variables independientes de grupo y género. Tras realizar el análisis estadístico correspondiente para la variable género, con diferencia de medias con la prueba T de Student, no se observaron diferencias significativas para ninguna de las variables dependientes planteadas anteriormente. Con estos resultados, se ha trabajado con un diseño unifactorial transversal.

*Variables transversales.* Desde el punto de vista de la Neuropsicología, se ha observado que las funciones cognitivas son interdependientes. El rendimiento de una función específica de una persona puede estar influenciada por la realización de otra función. En esta investigación se ha tenido en cuenta la inteligencia (I), la atención (A) y la velocidad de procesamiento (VP). Para observar si los resultados en estas variables difieren en función del grupo al que pertenecen, primero se ha realizado un MANOVA con las puntuaciones que se han obtenido en las tres variables. Los resultados obtenidos manifiestan que existen diferencias significativas entre los grupos ( $\lambda = ,103$ ,  $F(24): 8,11$ ,  $p < ,0001$ ). Los valores correspondientes a los rangos, medias y desviaciones típicas pueden observarse en la tabla 3.

**Tabla 3.***Valores de rango, medias y desviación típica en las variables transversales por grupo*

	CONTROL		LLA		TSNC	
	Rango	$\bar{X}$ (SD)	Rango	$\bar{X}$ (SD)	Rango	$\bar{X}$ (SD)
V	30-45	39,35(4,60)	12-44	35,55(7,53)	33-43	38,50(3,07)
D	0-22	9,90(6,87)	1-22	10,30(5,36)	4-43	12,55(11,75)
M	22-41	30,70(6,70)	18-41	25,75(6,81)	21-40	28,60(5,65)
CI	12-93	67,75(26,70)	4-68	29,70(21,96)	2-87	39,40(29,67)
TMTAT	25-66	37,40(12,35)	25-103	52,50(25,02)	24-88	59,10(17,27)
TMTBT	40-311	96,30(56,10)	37-227	118,75(48,09)	60-245	129,80(49,78)
AAA	23-30	28,50(1,91)	12-25	21,10(3,61)	15-30	23,85(2,78)
ECAA	0-5	1,15(1,63)	0-6	1,75(1,77)	0-3	,60(1,09)
EOAA	0-9	2,20(2,63)	0-14	3,35(4,80)	0-12	1,50(2,88)
EIAA	0-1	,25(,44)	0-2	,30(,66)	0-0	,00(,00)

**Nota:** V (Vocabulario), D (Definiciones), M (Matrices), CI (Cociente Intelectual), TMTAT (Trail Making Test (Lámina A) Tiempo), TMTBT (Trail Making Test (Lámina B) Tiempo), AAA (Aciertos en Atención Auditiva), ECAA (Errores de Comisión Atención Auditiva), EOAA (Errores de Omisión Atención Auditiva), EIAA (Errores de Inhibición Atención Auditiva).

También se estudió la existencia de las diferencias entre los tres grupos para cada una de las variables individualmente mediante ANOVAs de una vía. Los resultados que se obtuvieron fueron significativos en CI= F(2): 11,304,  $p < ,0001$ ; AAA= F(2): 34,422,  $p < ,0001$  y TMTAT= F(2): 6,895,  $p < ,02$ . Por último, para profundizar en el estudio de las diferencias que se encontraron en el análisis por una vía, se realizó un análisis post-hoc según el estadístico de contraste Tukey (HSD). Los resultados se pueden encontrar en la tabla 4.

**Tabla 4.***Análisis post-hoc de los valores significativos en las variables transversales*

		GRUPO	(I-J)	p<
CI	CONTROL	LLA	38,05	,000
		TSNC	28,35	,003
	TSNC	LLA	9,70	,478
AAA	CONTROL	LLA	7,40	,000
		TSNC	4,65	,000
	TSNC	LLA	2,75	,010
TMTAT	CONTROL	LLA	-15,10	,038
		TSNC	-21,70	,002
	TSNC	LLA	6,60	,517

**Nota:** CI (Cociente Intelectual), AAA (Aciertos en Atención Auditiva), TMTAT (Trail Making Test (lámina A) Tiempo).

En la tabla anterior, se puede observar que el grupo control ha obtenido un CI superior en relación con el grupo TSNC y LLA, no obstante, no se encuentran diferencias significativas entre los dos grupos con neoplasias. En el caso de la variable de aciertos en atención auditiva (AAA), podemos observar también diferencias significativas si comparamos el grupo control con LLA y TSNC, encontrando además diferencias significativas entre los dos grupos con neoplasias, teniendo unos mejores resultados el grupo TSNC. Y, por último, al llevar a cabo el análisis del rendimiento en la velocidad de procesamiento de la lámina A, el grupo control necesita de menos tiempo que el grupo LLA y TSNC, aunque no se observan diferencias entre ambos grupos de neoplasias.

Para evaluar la memoria se llevó a cabo un MANOVA que incluye todas las variables que puntúan en las funciones mnésicas, donde se obtuvo que los grupos tienen diferencias significativas ( $\lambda = ,056$ ,  $F(30): 8,786$ ,  $p < ,0001$ ).

*Memoria y Aprendizaje.* En este caso, se hizo un análisis del nivel de aprendizaje y memoria en los tres grupos del diseño mediante la prueba de memoria de lista de palabras que pertenece a la batería neuropsicológica NEPSY-II. Los valores de rango, medias y desviaciones típicas pueden consultarse en la tabla 5.

**Tabla 5.***Valores de rango, medias y desviación típica en aprendizaje y memoria por grupo*

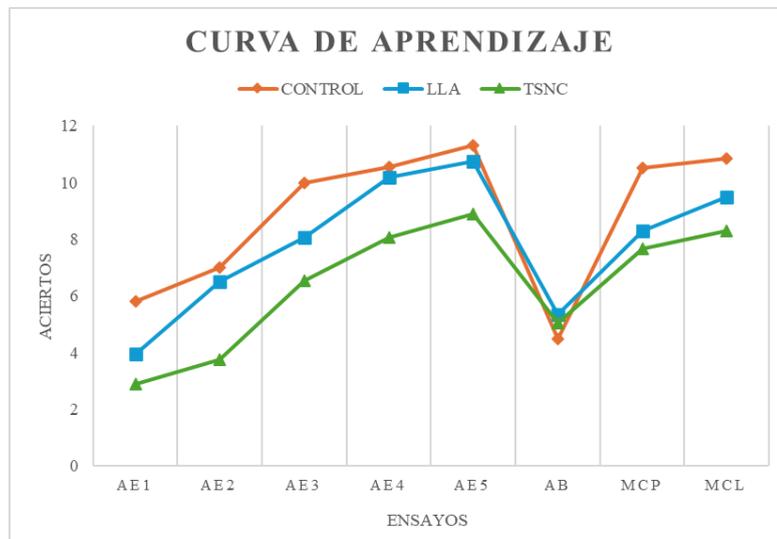
	CONTROL		LLA		TSNC	
	Rango	$\bar{X}$ (SD)	Rango	$\bar{X}$ (SD)	Rango	$\bar{X}$ (SD)
Ae 1	2-12	5,80(2,35)	1-7	3,95(1,70)	1-7	2,90(2,02)
Ae 2	3-13	7(2,32)	4-9	6,50(1,67)	2-10	3,75(2,15)
Ae 3	6-15	10(2,34)	3-13	8,05(2,61)	5-9	6,55(1,40)
Ae 4	2-15	10,55(3,17)	7-14	10,20(2,14)	5-9	8,05(1,40)
Ae 5	6-15	11,30(2,62)	8-14	10,75(2,17)	7-11	8,90(1,21)
A B	2-7	4,50(1,43)	3-6	5,35(,81)	3-7	5,05(1,61)
M C P	6-15	10,50(2,72)	4-13	8,30(3,13)	5-12	7,65(1,81)
M LP	5-15	10,85(2,85)	4-14	9,50(3,09)	5-11	8,30(1,59)
T C	33-262	135,25(54,37)	54-196	104,6(41,18)	41-98	68,95(19,15)

**Nota:** Ae1 (Aciertos ensayo 1), Ae2 (Aciertos ensayo 2), Ae3 (Aciertos ensayo 3), Ae4 (Aciertos ensayo 4), Ae5 (Aciertos ensayo 5), AB (Aciertos Lista B -interferencia-), MCP (Memoria a Corto Plazo), MLP (Memoria a Largo Plazo), TC (Total Curva).

Tras realizar los ANOVAs para cada una de las variables que miden aprendizaje y memoria, se obtuvo diferencias significativas en todas las variables, salvo en la lista de interferencia: Ae1:  $F(2)= 10,012$ ,  $p < ,001$ ; Ae2:  $F(2)= 15,102$ ,  $p < ,001$ ; Ae3:  $F(2)= 12,214$ ,  $p < ,0001$ ; Ae4:  $F(2)= 6,783$ ,  $p < ,002$ ; Ae5:  $F(2)= 7,229$ ,  $p < ,002$ ; MCP:  $F(2)= 6,52$ ,  $p < ,003$  y MLP:  $F(2)= 4,822$ ,  $p < ,012$ . La representación gráfica de las curvas de aprendizaje de cada grupo está plasmada en la Figura 1.

**Figura 1.**

*Curva de Aprendizaje*



Finalmente, para saber si existen diferencias entre los grupos para cada variable que tuvo resultados significativos en el análisis univariado, se llevó a cabo un análisis post-hoc según el estadístico de contraste Tukey (HSD). Los resultados que se obtuvieron se pueden observar en la tabla 6.

**Tabla 6.**

*Análisis post-hoc de los valores significativos en las variables de aprendizaje y memoria*

VD	GRUPO	(I-J)	p<	
Ae1	CONTROL	LLA	1,74	,031
		TSNC	2,90	,000
Ae2	TSNC	LLA	-1,16	,205
	CONTROL	LLA	,28	,910
Ae3	CONTROL	TSNC	3,25	,000
	TSNC	LLA	-2,97	,000
Ae4	CONTROL	LLA	1,89	,029
	TSNC	LLA	3,45	,000
Ae5	CONTROL	LLA	-1,56	,085
	TSNC	LLA	,27	,932
AB	CONTROL	TSNC	2,50	,004
	TSNC	LLA	-2,23	,014
MCP	CONTROL	LLA	,47	,775
	TSNC	TSNC	2,40	,002
MLP	CONTROL	LLA	-1,93	,018
	TSNC	LLA	-,83	,148
MLP	CONTROL	LLA	2,28	,027
	TSNC	TSNC	2,85	,003
MLP	CONTROL	LLA	-,57	,782
	TSNC	LLA	1,35	,255
MLP	CONTROL	TSNC	2,55	,008
	TSNC	LLA	-1,20	,337

**Nota:** Ae1 (Aciertos ensayo 1), Ae2 (Aciertos ensayo 2), Ae3 (Aciertos ensayo 3), Ae4 (Aciertos ensayo 4), Ae5 (Aciertos ensayo 5), AB(Aciertos lista de interferencia B), MCP (Memoria a Corto Plazo), MLP (Memoria a Largo Plazo).

De los datos que están reflejados en la tabla anterior, se han encontrado diferencias significativas entre el grupo control y los dos grupos de cáncer pediátrico para el primer ensayo de la lista de palabras. En el caso del segundo ensayo se encuentran diferencias significativas entre el grupo control y el grupo TSNC, además de diferencias significativas entre el grupo LLA y TSNC, teniendo un mejor rendimiento el primer grupo. Para el tercer ensayo se han encontrado diferencias entre el grupo control y los dos grupos de neoplasias. En el cuarto ensayo se encontraron diferencias entre el grupo control y el grupo TSNC, además de observar diferencias entre el grupo LLA con mejores resultados al grupo de TSNC. Esta situación se ha dado también para el quinto ensayo. Sin embargo, para la memoria a corto plazo han resultado significativas las diferencias entre el grupo control y los dos grupos de cáncer infantil. Y, por último, con respecto a la memoria a largo plazo solo se ha encontrado diferencias significativas entre el grupo control y el grupo de TSNC.

*Memoria de Trabajo verbal y visual.* En tercer lugar, se llevó a cabo el análisis de la memoria de trabajo verbal y visual en los tres grupos experimentales con las pruebas de span (dígitos y cubos). Los valores de rango, media y desviaciones típicas pueden observarse en la tabla 7.

**Tabla 7.**

*Valores de rango, medias y desviaciones típicas para las variables de memoria de trabajo verbal y visual por grupo*

	CONTROL		LLA		TSNC	
	Rango	$\bar{X}$ (SD)	Rango	$\bar{X}$ (SD)	Rango	$\bar{X}$ (SD)
DD*	5-10	7,10(1,33)	3-8	5,95(1,61)	4-8	6,30(1,03)
DI*	6-11	7,65(1,79)	2-8	5,50(1,67)	3-9	5,55(1,73)
MVD*	4-12	8,05(2,44)	1-9	5,75(2,17)	3-12	5,95(2,35)
MVI*	2-10	6,85(2,52)	1-7	4,10(1,59)	2-10	5,85(2,39)

**Nota:** DD (Dígitos Directos), DI (Dígitos Inversos), MVD (Memoria Visual Directa), MVI (Memoria Visual Inversa).

Después de realizar los ANOVAs que corresponden a cada una de las variables que median la memoria de trabajo verbal y visual, se han obtenido diferencias significativas en todas: DD:  $F(2)= 3,365$ ,  $p < ,042$ ; DI:  $F(2)= 10,767$ ,  $p < ,000$ ; MVD:

F(2)= 5,453, p< ,007 y MVI: F(2)= 7,617, p< ,001. Finalmente se realizó un análisis por pares con el objetivo de estudiar las diferencias que se han encontrado mediante un análisis post-hoc según el estadístico de contraste Tukey (HSD). Estos resultados se pueden observar en la tabla 8.

**Tabla 8.**

*Análisis post-hoc en las variables de memoria de trabajo verbal y visual por grupo*

		GRUPO	(I-J)	p<
DD	CONTROL	LLA	1,10	,042
		TSNC	,80	,161
DI	CONTROL	LLA	,30	,777
		TSNC	2,32	,000
MVD	CONTROL	LLA	2,10	,001
		TSNC	2,22	,921
MVI	CONTROL	LLA	2,16	,017
		TSNC	2,10	,017
		LLA	,06	,996
		TSNC	2,79	,001
		LLA	1,00	,337
		TSNC	1,79	,042

**Nota:** DD (Dígitos Directos), DI (Dígitos Inversos), MVD (Memoria Visual Directa), MVI (Memoria Visual Inversa).

Después de hacer el análisis post-hoc, se encontraron diferencias significativas entre el grupo control y el grupo LLA para los dígitos directos. Sin embargo, para los dígitos inversos se encontraron diferencias significativas entre el grupo control y los dos grupos con neoplasias. En el caso de la memoria visual directa se observa significación entre el grupo control y los dos grupos de cáncer pediátrico, sin encontrar diferencias significativas entre el grupo LLA y TSNC. No obstante, en la memoria visual inversa se observan diferencias significativas entre el grupo control y el grupo de LLA y además, se observa significativamente entre TSNC y LLA, donde el grupo de LLA obtiene peores resultados.

*Memoria Visoperceptiva.* Por último, en relación con los resultados se analizó la memoria visoperceptiva en los tres grupos experimentales mediante la prueba Figura Compleja de Rey. Los valores de rango, medias y desviaciones típicas se pueden consultar en la tabla 9.

**Tabla 9.**

*Valores de rango, media y desviaciones típicas para las variables de memoria visoperceptiva por grupo.*

	CONTROL		LLA		TSNC	
	RANGO	$\bar{X}$ (SD)	RANGO	$\bar{X}$ (SD)	RANGO	$\bar{X}$ (SD)
EREYC	17-36	30,53(5,64)	5-36	25(9,13)	4,5-36	30,40(7,30)
EREYCP	13-25,5	20,80(3,39)	7,5-31	15,08(7,37)	2,5-21	10,78(4,10)
EREYLP	12-26	20,05(4,16)	3-22	14,20(5,47)	5-15	9,65(3,22)

**Nota:** EREYC (Exactitud Rey Copia), EREYCP (Exactitud Rey Corto Plazo), EREYLP (Exactitud Rey Largo Plazo)

Tras realizarse los ANOVAs que corresponden a cada una de las variables que miden la memoria visoperceptiva, podemos observar que hay diferencias significativas en las tres variables: EREYC:  $F(2)= 3,361$ ,  $p< ,042$ ; EREYCP:  $F(2)= 22,107$ ,  $p< ,000$  y EREYLP:  $F(2)=28,447$ ,  $p< ,000$ . Por último, se ha llevado a cabo un análisis post-hoc según el estadístico de contraste Tukey (HSD) con el objetivo de estudiar las diferencias en el análisis univariado. dichos resultados se pueden examinar en la tabla 10.

**Tabla 10.***Análisis post-hoc en la variable de memoria visoperceptiva por grupos.*

GRUPO			(I-J)	p<
EREYC	CONTROL	LLA	5,525	,066
		TSNC	,125	,998
	TSNC	LLA	5,400	,074
EREYCP	CONTROL	LLA	6,272	,001
		TSNC	10,03	,000
	TSNC	LLA	-3,75	,051
EREYLP	CONTROL	LLA	6,22	,000
		TSNC	10,40	,000
	TSNC	LLA	-4,18	,013

**Nota:** EREYC (Exactitud Copia), EREYCP (Exactitud Corto Plazo), EREYLP (Exactitud Largo Plazo)

Para este último análisis, podemos observar que el grupo control tiene mejor exactitud a la hora de realizar la prueba que los grupos de neoplasias, tanto a corto como largo plazo. Además, en el caso de la exactitud a largo plazo, el grupo LLA tiene una mejor exactitud que el grupo TSNC, algo que no se da en el caso a corto plazo.

## Discusión

Una vez obtenidos los resultados de cada uno de los análisis del rendimiento en las diferentes pruebas, estos muestran una similitud con respecto a las hipótesis formuladas. Inicialmente se esperaba obtener un mejor rendimiento en el grupo de desarrollo típico frente a los grupos de neoplasias, como se ha obtenido en los resultados de esta investigación. A su vez, hemos podido corroborar a lo largo del estudio unos mejores resultados en las funciones mnésicas para el grupo de LLA frente al grupo de TSNC. Cabe añadir que el grupo control ha obtenido un mejor rendimiento frente a los dos grupos de cáncer pediátrico para estas variables.

En relación con las variables transversales, las cuales afectan en cierta medida a las habilidades mnésicas de los niños, se ha observado que el CI, la atención y la velocidad de procesamiento es superior en el grupo control frente a los dos grupos con neoplasias.

También cabe destacar que en atención auditiva se encuentra un mejor rendimiento en el grupo de TSNC más que en el de LLA. En el resto de variables no se encuentran diferencias entre ambos grupos.

Para el aprendizaje y la memoria verbal, el grupo que presenta mayor afectación en la curva de aprendizaje, evocar y consolidar información es el grupo de TSNC, ya que podemos observar en la figura 1 un peor rendimiento con respecto a los otros grupos, algo que ocurre en menor medida entre el grupo control y el grupo de LLA.

Con respecto a la memoria de trabajo, la función manipulativa mental de material verbal está afectada en mayor medida en ambos grupos para el material inverso. En el caso del material visual directo se han observado también peores resultados en los grupos con neoplasias frente al grupo de desarrollo típico, sin embargo, en el material visual inverso, las diferencias se encuentran entre el grupo control y el grupo de LLA, además de haber un peor rendimiento en el grupo de LLA comparado con el grupo de TSNC, lo que nos podría estar indicando que habría una mayor afectación de la memoria de trabajo visual para los pacientes de esta patología.

Para finalizar, con respecto a la memoria visoperceptiva se puede observar como el grupo control tiende a cometer menos errores que los otros dos grupos a la hora de recordar la información y plasmarla en el dibujo. Además, el grupo de LLA parece cometer menos errores a largo plazo que el grupo de TSNC, lo que puede dar a entender un mayor deterioro de la memoria visoperceptiva en estos pacientes.

Con estos resultados, podemos considerar que se han encontrado ciertos déficits relacionados con la memoria en la población de neoplasias pediátricas que hemos estudiado. Estos deterioros pueden estar relacionados en parte con el transcurso de la enfermedad o el tratamiento oncológico que conllevan estas neoplasias. Cabe destacar para la población de ambas patologías una afectación importante del desarrollo normativo del sistema nervioso central. Estos resultados concuerdan con las investigaciones de Edelman et al. (2013) y Sleurs et al. (2019). En resumen, nuestro perfil de resultados es congruente con un retraso global en la maduración cerebral específicamente de las regiones cerebrales encargadas de la memoria.

## **Conclusiones**

Los resultados que se han obtenido en esta investigación nos permiten profundizar en la comprensión de los procesos de aprendizaje y memoria en población infantil con Leucemia Linfoblástica Aguda o Tumores del Sistema Nervioso Central. Se han podido identificar diferencias que nos sugieren un peor rendimiento en el aprendizaje verbal y visoperceptivo en los niños con TSNC, además de una disminución en la memoria de trabajo en aquellos pacientes con LLA, más concretamente en tareas visuales. Dichos resultados son importantes para avanzar con las intervenciones, ya que, al detectar estas diferencias, nos puede permitir llevar a cabo tratamientos más personalizados a cada paciente y optimizar su rendimiento cognitivo.

No obstante, hay limitaciones significativas con estos estudios, ya que el reducido tamaño de la muestra no permite poder hacer un análisis más preciso de los resultados en relación con variables como el tipo de tratamiento administrado, la edad de diagnóstico o el momento de la evaluación. También es esencial distinguir entre el factor de la enfermedad y el factor de edad. No por tener mayor edad se va a tener un peor pronóstico de la enfermedad o un mayor deterioro cognitivo, puesto que aún no se han llevado a cabo investigaciones lo suficientemente relevantes para incluir este impacto de los años de duración de la enfermedad en cada paciente concreto.

## Referencias bibliográficas

Asociación Española Contra el Cáncer. (2021). *Informe dinámico: Incidencia*.

<https://www.google.com/url?q=https://app.powerbi.com/view?r%3DeyJrIjoiMDVIZjI2ZjQtNDAYOC00ZTQ1LThYjEtOTNmOGZIY2ZjYzQ2IiwidCI6ImJjYTUjYTYjLTlyyNGMtNDNhYS05MTgxLWY2N2YxYzI3OTAYOSIsImMiOjh9%26pageName%3DReportSection5&sa=D&source=docs&ust=1716409992874480&usg=AOvVaw2IvurE2mreNCv8wGZdUpdY>

Barter, J. D., y Foster, T. C. (2018). Aging in the Brain: New Roles of Epigenetics in Cognitive Decline. *The Neuroscientist: a review journal bringing neurobiology, neurology and psychiatry*, 24(5), 516–525.

<https://doi.org/10.1177/1073858418780971>

Buschke, H. (1984). Control of cognitive processing. En L. R. Squire y N. Butters (eds.), *Neuropsychology of Memory*. Nueva York: The Guilford Press.

Cruz Martínez, O. (2015). Tumores del SNC I: gliomas, ependimomas y otros tumores no embrionarios. En L. Madero, Á. Lassaletta y J. Sevilla (eds.), *Hematología y Oncología Pediátricas, 3ª Edición* (pp. 551-568). Ergon.

Day, J. J. y Sweatt, J. D. (2011). Epigenetic mechanisms in cognition. *Neuron*, 70, 813-829.

Edelmann, M. N., Ogg, R. J., Scoggins, M. A., Brinkman, T. M., Sabin, N. D., Pui, C. H., Srivastava, D. K., Robison, L. L., Hudson, M. M., y Krull, K. R. (2013). Dexamethasone exposure and memory function in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: A report from the SJLIFE cohort. *Pediatric blood & cancer*, 60(11), 1778–1784. <https://doi.org/10.1002/pbc.24644>

Foster, R., Zheng, D. J., Netson-Amore, K. L., y Kadan-Lottick, N. S. (2021). Cognitive Impairment in Survivors of Pediatric Extracranial Solid Tumors and Lymphomas. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 39(16), 1727–1740.  
<https://doi.org/10.1200/JCO.20.02358>

Instituto Nacional de Estadística. (2013). *INEbase*. <http://www.ine.es/inebase/>

Instituto Nacional del Cáncer. (2024). *Definición de cáncer infantil*. Diccionario de cáncer del NCI.  
<https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/defin/cancer-infantil>

Kaufman, N. L y Kaufman, A. S. (2009). *K-BIT, Test breve de inteligencia de Kaufman*. Madrid: Pearson.

Korkman, M., Kirk, U., y Kemp, S. (2007). *Nepsy-ii*. San Antonio, TX: Pearson.

Krull, K. R., Annett, R. D., Pan, Z. et al. (2011). Neurocognitive functioning and health-related behaviours in adult survivors of childhood cancer: A report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Eur J Cancer*, 47, 1380-1388.

Lassaletta Atienza, A. y Ceppi, F. (2015). Leucemia Linfoblástica Aguda. En L. Madero, Á. Lassaletta y J. Sevilla (eds.), *Hematología y Oncología Pediátricas*, 3ª Edición (pp. 445-464). Ergon.

Levi, E., La Vecchia, C., Negri, E., y Lucchini, F. (2001). Childhood cancer mortality in Europe, 1955-1995. *Eur J Cancer*, 37, 785-809.

- Llorente, A. M., Voigt, R. G., Williams, J., Frailey, J. K., Satz, P., y D'Elia, L. F. (2009). Children's Color Trails Test 1 & 2: test–retest reliability and factorial validity. *The Clinical Neuropsychologist*, 23(4), 645-660.
- Mitby, P. A., Robison, L. L., Whitton, J.A., Zevon, M. A., Gibbs, I. C., Tersak, J. M., Meadows, A. T., Stovall, M., Zeltzer, L. K., Mertens, A. C. (2003). Utilization of special education services and educational attainment among long-term survivors of childhood cancer: A report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Cancer*, 97, 1115-1126.
- Peris-Bonet, R. (2015). Incidencia y supervivencia del cáncer infantil. En L. Madero, Á. Lassaletta y J. Sevilla (eds.), *Hematología y Oncología Pediátricas, 3ª Edición* (pp. 263-270). Ergon.
- Peterson, C. C. y Drotar, D. (2006). Family impact of neurodevelopmental late effects in survivors of pediatric cancer: Review of research, clinical evidence, and future directions. *Clin Child Psychol Psychiatry*, 11, 349-366.
- Reitan, R. M., y Wolfson, D. (2004). The Trail Making Test as an initial screening procedure for neuropsychological impairment in older children. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 19(2), 281-288.
- Schulte, F., Kunin-Batson, A. S., Olson-Bullis, B. A., et al. (2019). Social attainment in survivors of pediatric central nervous system tumors: A systematic review and meta- analysis from the Children's Oncology Group. *J Cancer Surviv*, 13, 921-931.
- Sleurs, C., Lemiere, J., Radwan, A., Verly, M., Elens, I., Renard, M., Jacobs, S., Sunaert, S., Deprez, S., y Uyttebroeck, A. (2019). Long-term

leukoencephalopathy and neurocognitive functioning in childhood sarcoma patients treated with high-dose intravenous chemotherapy. *Pediatric blood & cancer*, 66(10), e27893. <https://doi.org/10.1002/pbc.27893>

van der Plas, E., Modi, A. J., Li, C. K., Krull, K. R., y Cheung, Y. T. (2021). Cognitive Impairment in Survivors of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia Treated With Chemotherapy Only. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 39(16), 1705–1717. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.02322>

Wechsler, D. (2003). *Wechsler Intelligence Scale for Children, Fourth Edition (WISC-IV)*. San Antonio, TX: The Psychological Corporation.

Wechsler, D. (2013). *WMS-IV. Escala de memoria de Wechsler-IV Manual técnico y de interpretación*. Madrid: NCS Pearson, Inc. (Ed. Original, 2008, NCS Pearson Inc.).

Williams, A. M., y Cole, P. D. (2021). Biomarkers of Cognitive Impairment in Pediatric Cancer Survivors. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 39(16), 1766–1774. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.02436>

Yang, G. S., Mi, X., Jackson-Cook, C. K., Starkweather, A. R., Lynch Kelly, D., Archer, K. J., Zou, F., & Lyon, D. E. (2020). Differential DNA methylation following chemotherapy for breast cancer is associated with lack of memory improvement at one year. *Epigenetics*, 15(5), 499–510. <https://doi.org/10.1080/15592294.2019.1699695>