

EVALUACIÓN Y REHABILITACIÓN NEUROPSICOLÓGICA EN ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA

Jordi Bernabeu*, Adela Cañete*, Concepción Fournier**, Beatriz López***, Tina Barahona****, Claudia Grau*****, Angela Tórtola*, M^a Dolores Badal*, Jose A. Álvarez*, Jesús M. Suárez*****, Victoria Castel*.

* Hospital Universitario La Fe. Valencia.

** Hospital Universitario Niño Jesús. Madrid.

*** Universidad de Jaén.

**** AECC. Junta provincial Valencia.

***** Universidad de Valencia.

Resumen

Objetivo. El presente trabajo tiene como objetivo el estudio de los efectos neuropsicológicos a largo plazo del cáncer infantil y sus tratamientos así como plantear propuestas para la rehabilitación cognitiva.

Método. El método ha consistido en una revisión sistemática de los resultados en la literatura científica acerca de los efectos de la quimioterapia y la radioterapia sobre el SNC y en las funciones cognitivas y conductuales detectados a través de estudios de neuroimagen como calcificaciones y cambios en la sustancia blanca. Presentamos, además, el protocolo de evaluación neuropsicológica ejemplificado con un diagnóstico frecuente que presenta deterioro generalizado. Proponemos un programa de rehabilitación neuropsicológica basado en el Attention Process Training (APT) de Mateer y Sohlberg.

Resultado. La radioterapia craneal y el metotrexato producen alteraciones generalizadas que se reflejan en déficit neuropsicológicos: CI, atención, memoria, habilidades académicas y motoras.

Conclusiones. El avance en los tratamientos ha supuesto la disminución del número e intensidad de las secuelas. No obstante, sigue siendo frecuente que en los tumores del SNC y en las leucemias aparezcan alteraciones cognitivas y conductuales. La evaluación neuropsicológica continua y los modelos de sustancia blanca nos ayudan a entender estos efectos a largo plazo. Asimismo, esta evaluación es fundamental para diagnosticar los déficit evitando falsas atribuciones y expectativas inadecuadas. Destacamos la necesidad de una unidad de seguimiento y del trabajo interdisciplinario para promover la calidad de vida de los niños con cáncer.

Palabras clave: supervivientes de cáncer infantil, rehabilitación, neuropsicología, radioterapia, efectos a largo plazo.

Correspondencia:

Jordi Bernabeu/Adela Cañete.
Unidad Oncología Pediátrica.
Hospital infantil La Fe.
Avda. Campanar, 21. 46009 Valencia
E-mail: bernabeu_jor@gva.es

Abstract

Objective. The aim of this paper is to understand the neuropsychological long-term effects of childhood cancer and its treatments. We include a proposal for cognitive rehabilitation.

Method. Method consists of a systematic review of scientific literature results on chemo- and radiotherapy effects on CNS plus cognitive and behavioral functions detected through neuroimage studies as calcifications and white matter changes. We also present a neuropsychological assessment protocol exemplified with a common diagnosis showing generalized impairment. Moreover, we propose a rehabilitation program based on Attention Process Training (APT) by Mateer & Sohlberg.

Results. Cranial radiotherapy and methotrexate produce generalized impairment reflected in neuropsychological deficits: IQ, attention, memory, motor and academic skills.

Conclusions. Treatment development implies a reduction in sequelae. Nevertheless, cognitive and behavioral problems are frequent in CNS tumors and leukemias. Periodic neuropsychologic assessment and recent white matter models help us to understand these long-term effects. Hence, this evaluation is basic to diagnose more accurately those deficits avoiding false attributions and inadequate expectations. We emphasize the need of a follow up unit working in an interdisciplinary manner to promote a better quality of life in children with cancer.

Keywords: pediatric cancer survivors, rehabilitation, neuropsychology, cranial irradiation, late effects.

1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1. Introducción

El espectacular desarrollo de la oncología pediátrica en los últimos 20-30 años ha permitido que el 70% de los niños con neoplasias se curen de su enfermedad en los países desarrollados⁽¹⁾ y puedan llevar una vida normal. Han sido los grandes avances en la medicina en el último siglo y la intervención interdisciplinaria (la colaboración estrecha entre todos los especialistas implicados en el manejo del paciente) los que han permitido que el pronóstico y la supervivencia de estos niños mejoren.

El diagnóstico y tratamiento rápido y adecuado intentan no sólo curar al paciente sino que las secuelas físicas y psicológicas sean las mínimas posibles. La responsabilidad en la detección precoz de estas enfermedades reside en el médico/pediatra de cabecera y los individuos cercanos al enfermo; sin embargo, su supervivencia y su calidad de vida dependen, en la gran mayoría de casos, del manejo adecuado y cuidadoso por parte de un conjunto complejo de especialistas, coordinados por el oncólogo.

Al conseguir estas tasas de supervivencia, se han puesto en evidencia las secuelas derivadas de las enfermedades y su tratamiento desconocidas previamente por la elevada mortalidad de la patología⁽²⁾. Así pues, a este aumento de la supervivencia se asocian secuelas adversas a largo plazo en diferentes funciones y órganos (cardiológicas, pulmonares, renales, motoras, ópticas, estéticas, anormalidades en imágenes del cerebro, funciones psicológicas e intelectuales alteradas, alteraciones neuroendocrinas, infertilidad, etc.) que imposibilitan o dificultan el desarrollo de una vida normal.

Previamente la psicología clínica había centrado la investigación fundamentalmente en diagnosticar y tratar los efectos psicológicos derivados del diagnóstico de cáncer en un niño y en su familia (impacto emocional, counselling para la familia del niño que

muere, manejo del dolor, ansiedad y actitud en procedimientos diagnóstico-terapéuticos, etc.). Con el aumento de las tasas de supervivientes y los avances en neuropsicología, se ha desarrollado un nuevo campo de estudio interesado en la evaluación y rehabilitación de estas secuelas.

La investigación de las secuelas a largo plazo del cáncer y sus tratamientos se ha desarrollado con celeridad en las últimas décadas. Desde los primeros trabajos como el de Soni⁽³⁾, donde los resultados eran contradictorios respecto a la propia existencia de las secuelas, hasta los más recientes como el de Reddick⁽⁴⁾, donde se revisan resultados consistentes y modelos explicativos, encontramos una evolución tanto en la exploración neuropsicológica empleada, como en los modelos explicativos del daño causado por el cáncer y sus tratamientos. Si bien la neuropsicología pediátrica no cuenta aún con el mismo desarrollo que la de adultos, en los últimos veinte años se ha producido un importante crecimiento por el incremento de los conocimientos sobre los procesos de maduración del sistema nervioso central (SNC) y por la aparición de modelos cerebro-conducta que tienen en cuenta el desarrollo cerebral. Ello ha permitido conocer los efectos cognitivos de los tratamientos a largo plazo y colaborar con el perfeccionamiento de la terapéutica empleada contra el cáncer para minimizar sus secuelas.

Los modelos adultos de pérdida de funciones cognitivas adquiridas son de relativa utilidad en la infancia. La enorme variabilidad que implica el desarrollo y el hecho de que las alteraciones en el SNC sean previas al desarrollo de funciones cognitivas, determina que las secuelas puedan no observarse inmediatamente, sino a medio y largo plazo⁽⁵⁾. A los daños neuropsicológicos focales que pueden aparecer en los tumores cerebrales, se van a sumar alteraciones generalizadas debidas a complicaciones médicas secundarias como la hidrocefalia o a efectos de los tratamientos oncológicos.

En síntesis, nos gustaría resaltar la idea de que el cáncer infantil se cura en un ele-

vado porcentaje de casos, pero muchos de los supervivientes presentan secuelas cognitivas importantes derivadas del cáncer y sus tratamientos, la aproximación neuropsicológica permite evaluar rigurosamente las secuelas y plantear estrategias rehabilitadoras que permiten una ayuda integral al niño oncológico.

En este trabajo nos centraremos en los déficit neuropsicológicos de las dos formas de cáncer con mayor prevalencia en la infancia: la leucemia linfoblástica aguda (LLA) y los tumores del SNC. A continuación describiremos brevemente las características más importantes de estas dos enfermedades.

1.2. Patologías

Tumores cerebrales

Son los tumores sólidos más frecuentes en la infancia, con una incidencia de alrededor del 20% de los casos. Son más frecuentes en varones y la edad habitual de diagnóstico se sitúa entre los 3 y los 9 años. A diferencia de los adultos, en los que predominan los gliomas hemisféricos, en los niños la localización más frecuente es el cerebelo, siendo el tumor más frecuente el PNET o meduloblastoma (PNET cerebelar).

Los síntomas de presentación suelen ser muy inespecíficos y secundarios a una mayor presión intracraneal (hidrocefalia) debido a la obstrucción provocada por el tumor en los ventrículos, que dificulta la circulación del líquido cefalorraquídeo⁽⁶⁾. Los síntomas más comunes son: irritabilidad, letargia, diplopia, vómitos, dolor de cabeza y cambios en la conducta y de personalidad. Según la localización del tumor en el SNC pueden aparecer otros síntomas/signos focales (convulsiones, hemiparesias...) y/o alteraciones endocrinas (localización hipotálamo-hipofisaria).

Leucemia linfoblástica aguda

Es, sin duda, el cáncer pediátrico más frecuente, representando un 30% del cáncer

infantil. La edad pico de la enfermedad se sitúa entre los 3 y los 5 años. Se caracteriza por una proliferación incontrolada de linfoblastos, células blancas malignas dentro de la médula ósea. Es una enfermedad diseminada que puede extenderse a otros órganos como el hígado, el bazo y los ganglios. Se considera que, además de la médula ósea, dos son los "santuarios" en los que pueden quedar células neoplásicas a pesar del tratamiento: el Sistema Nervioso (por la afectación neoplásica de las meninges) y los testículos. El tratamiento de la LLA se basa en la quimioterapia sistémica o general (vía oral e intravenosa) y en la prevención/tratamiento de la infiltración meníngea mediante administración de quimioterapia intrarraquídea y radioterapia craneoespinal en los casos con afectación meníngea. Con un tratamiento estándar se puede conseguir una supervivencia superior al 70%.

1.3. Tratamientos

En este apartado se van a describir brevemente las tres grandes armas terapéuticas de la Oncología y se van a revisar sus objetivos.

1.3.1 Cirugía

El primer paso para tratar un tumor del SNC es quirúrgico. La cirugía en este momento tiene unos objetivos principales: conocer frente a qué enfermedad nos encontramos (diagnóstico histológico), reducir la mayor cantidad posible de masa tumoral sin dañar las funciones vitales o elocuentes y, si lo hubiera, disminuir los efectos negativos de la hidrocefalia mediante la colocación de un sistema que derive el líquido cefalorraquídeo al abdomen (válvula de derivación ventrículo-peritoneal).

El neurocirujano intenta extirpar la mayor parte posible de tejido tumoral. Esto a veces no es posible por la dificultad de abordaje al SNC, a pesar de que la extirpación completa en los tumores malignos es el factor pronóstico más importante.

La planificación de la cirugía adecuada en cada caso tiene en cuenta muchas consideraciones importantes, como la localización del tumor, la naturaleza infiltrativa del mismo, la edad y el estado general del paciente. Por ejemplo, los tumores que se asientan en estructuras profundas como el tálamo o los ganglios basales en el hemisferio dominante, o aquellos que se asientan en el tronco del encéfalo no pueden ser resecaos de forma completa sin riesgo importante de secuelas graves y devastadoras. Sin embargo, aquellos que se asientan en la superficie, incluso en áreas importantes para el habla o motoras, pueden researse hoy en día con más facilidad con la ayuda de técnicas especiales.

Los avances en el campo anestésico, de soporte y quirúrgico, han permitido que en el momento actual se haya disminuido notablemente su mortalidad y morbilidad, a pesar de ser una cirugía importante y arriesgada. En el caso de los tumores malignos, hace falta completarla con otros tratamientos.

1.3.2. Radioterapia

La radioterapia se utiliza con frecuencia en el tratamiento de los tumores malignos del SNC y de las leucemias con diseminación neuromeningea. Consiste en la utilización de la irradiación ionizante para conseguir la destrucción de las células tumorales residuales, con el menor perjuicio del tejido normal adyacente a ellas.

Muchos tumores cerebrales reciben radioterapia además de la cirugía, bien de forma local o en todo el cerebro y médula espinal con una mayor dosis a nivel local (PNET). La dosis administrada varía en función del tipo de tumor y la edad del enfermo. En la década de los 70 todos los enfermos de linfoblástica aguda recibían radioterapia craneoespinal para evitar la aparición de recaídas meníngeas. Posteriormente la quimioterapia ha ido sustituyendo a la radioterapia con esta finalidad y en la actualidad sólo reciben radioterapia de crá-

neo o craneoespinal algunas formas de muy alto riesgo o con afectación del SNC al diagnóstico o en recaída.

1.3.3. Quimioterapia

La quimioterapia consiste en la administración de fármacos citotóxicos, es decir, que producen muerte celular, por vía sistémica (oral e intravenosa principalmente). Es el tratamiento estándar de las leucemias y se utiliza en algunos tumores del sistema nervioso, aunque su eficacia no es tan marcada como en otras neoplasias.

En el caso de la LLA, el tratamiento se basa en varios fármacos clásicos como son prednisona, vincristina, metotrexato (Mtx) y mercaptopurina, así como una antraciclina, L-Asparaginasa y otros. El primer paso es conseguir la remisión completa; una vez conseguido esto se trata de consolidarlo, mantenerlo y además, proteger al SNC de la meningosis. Esto último se hace en la actualidad mediante la administración de Mtx a altas dosis y triple quimioterapia intratecal (Mtx, hidrocortisona y citarabina) a lo largo del tratamiento. En casos extremadamente seleccionados se realiza mediante la radioterapia craneal profiláctica a dosis bajas. Este es el tratamiento de una LLA de riesgo estándar. En casos de muy alto riesgo puede ser necesario un trasplante de médula ósea.

En cuanto a los tumores del SNC, la quimioterapia tiene un papel adyuvante de la cirugía y radioterapia, y sólo si el tumor es quimiosensible. El meduloblastoma es el tumor "tipo" que se puede tratar con las tres armas de forma combinada. Algunos fármacos anticancerosos son capaces de atravesar la barrera hematoencefálica, esto unido a la sensibilidad de las células neoplásicas hacen que sólo algunos citostáticos puedan ser usados en estos tumores. Los fármacos más comúnmente usados son los alcaloides de la Vinca, nitrosoureas, derivados del platino, y algunos inhibidores de la topoisomerasa tipo II.

1.4. Efectos de los tratamientos

1.4.1 Sobre el SNC

El tratamiento profiláctico/preventivo ha variado en estos últimos años para intentar minimizar, en la medida de lo posible, sus riesgos. En general se han hecho grandes esfuerzos para combatir el cáncer pediátrico sólo con quimioterapia, evitando los efectos adversos de la Rt. El uso de radioterapia craneoespinal en leucemias se restringe a unos pocos casos y la dosis usada ha disminuido, manteniendo su efecto terapéutico.

a) Quimioterapia

Las diferentes combinaciones posibles de quimioterápicos, su secuencia de combinación, la utilización anterior, posterior o simultánea de la radioterapia influye no sólo en la célula tumoral sino también en las células normales de los diferentes órga-

nos y sistemas, produciendo efectos neuropsicológicos indeseables que se han conocido a lo largo de los años, y de los que hablaremos más adelante. La tabla 1 basada en el trabajo de Balis, Holcenberg y Poplack⁽⁷⁾, muestra los agentes quimioterápicos más comunes y su toxicidad.

b) Radioterapia

Como ya se ha comentado anteriormente, los efectos de la radioterapia sobre el tejido normal y el neoplásico son diferentes; en general, los tejidos con células que se dividen con rapidez (piel, aparato gastrointestinal, médula ósea) van a acusarlo más rápidamente que aquellos que se dividen con lentitud o no se dividen en absoluto (neuronas maduras). Pueden distinguirse tres tipos de efectos tisulares de la radioterapia: agudos, subagudos, y tardíos.

b.1. Agudos (durante o inmediatamente después del tratamiento):

Tabla 1. Toxicidad de agentes quimioterápicos

Agente	Toxicidad
Adriamicina (B)	N/V (F), HL (F), orina roja/rosa (F), cardíaca (R).
Arabinosido de citosina (M)	N/V (F), somnolencia, letargia, malestar, temblor, mareos, paraplegia (R).
Cisplatino (A)	N/V (F), Ap (F), HL, oído, gusto, renal, neuropatía (R).
Ciclofosfamida (A)	N/V (F) HL (F), Ap (F), retención de agua, cardíaca (R).
5-fluorouracilo (M)	N/V, ligero HL, ataxia cerebelosa, tartamudeo, nistagmus, vértigo, somnolencia.
L-Asparaginasa	N/V, Ap (F), letargia (F), somnolencia, confusión, anomalías de conducta, encefalopatía (R).
Mtx (M)	N/V (F), Ap, HL, síndrome de disfunción motora, encefalopatía (R), renal, ictericia (R).
6-Mercaptopurina (M)	N/V, AP, ictericia.
Prednisona (E)	Alteración del humor y anomalías de conducta, psicosis (R), merma del crecimiento.
Vinblastina (PA)	HL, dolor de cabeza, depresión, síntomas neurológicos ligeros.
Vincristina (PA)	Neuropatía sensorial y motora periférica con debilidad muscular, temblores, ataxia, alucinaciones, depresión.

Abreviaciones: A-agente alquilante; M-antimetabolito; B-antibiótico; PA-alcaloides de la Vinca; E-otros agentes; N/V náuseas y vómitos; HL-pérdida de pelo; Ap-apetito; F- complicaciones frecuentes; R-complicación rara.

Se producen tanto en el órgano diana como en otros. La hiperpigmentación, eritema y alopecia aparecen durante las tres primeras semanas de la irradiación. También pueden aparecer náuseas y vómitos, que se tratan con la medicación adecuada.

b.2 Subagudos (*entre 1 y 6 meses de la radioterapia*):

Son frecuentes y se conocen con el nombre de síndrome post-radioterapia. Consiste en la aparición de somnolencia, cefalea, náuseas, vómitos que muchas veces recuerdan a los síntomas iniciales. Es un síndrome transitorio y se debe a fenómenos de replicación de los oligodendrocitos (células encargadas de la mielinización).

b.3. Tardíos (*a partir de los 6 meses de la radioterapia*):

Son las consecuencias más importantes sobre el SNC; las alteraciones pueden aparecer a partir de los seis meses del tratamiento e incluso años después. Pueden ser alteraciones morfológicas (atrofia, calcificaciones, degeneración de la sustancia blanca, cambios vasculares, necrosis) o funcionales (encefalopatía, deterioro neuropsicológico, déficit focales).

El efecto más dramático es la necrosis cerebral, que puede aparecer tardíamente, por efecto lesivo sobre las células gliales y sobre los capilares sanguíneos cerebrales, dando lugar al desarrollo de necrosis focales, que pueden verse documentadas generalmente en la RMN. Se suele relacionar con la dosis total administrada y las fracciones de la misma, es muy infrecuente o inexistente con dosis inferiores a 50 y 55 Gy, dados de forma estándar; las dosis más altas (2400 cGy o más) están asociadas con una mayor incidencia y severidad de estos efectos a largo plazo.

La edad del paciente es otro de los factores que influyen en los efectos tardíos, cuanto más pequeño es el niño en el momento de la irradiación mayores son las secuelas que presenta, tanto a nivel neuropsicológico como endocrinológico. Hoy en día intenta no irradiarse por debajo de tres

años, siendo lo ideal retrasarla la Rt hasta los cinco años.

El uso de quimioterapia intratecal después de la radioterapia y dosis sistémicas acumulativas de Mtx altas, influye en la aparición/progresión de estas alteraciones. Los estudios de neuroimagen son imprescindibles para su detección. La RMN es más sensible que el TAC para detectar los cambios producidos por el tratamiento excepto para identificar calcificaciones.

Estas lesiones se describieron en pacientes tratados en la década de los 70 y 80. Protocolos posteriores han variado la composición y dosis de los tratamientos, consiguiéndose una disminución de la frecuencia e intensidad de los efectos secundarios, especialmente en la LLA. Las alteraciones más frecuentemente descritas son:

Leucoencefalopatía subaguda: enfermedad de la sustancia blanca (SB) con necrosis de las vainas de la mielina. En fases tardías puede presentar una extensa degeneración de la SB, especialmente en zonas periventriculares que pueden conducir a demencia, crisis, coma e incluso en algún caso la muerte.

Microangiopatía mineralizante: alteración de los vasos sanguíneos que se acompaña de calcificaciones del córtex adyacente, especialmente de la sustancia gris. En estadios iniciales afecta frecuentemente a los vasos del putámen, de forma más tardía a zonas cercanas a las arterias y a otros núcleos de sustancia gris subcortical. Está asociada con una edad temprana, mayor tiempo de supervivencia después de la radioterapia, recaída (especialmente de SNC) o tratamiento acumulativo administrado.

Atrofia cortical: alteración de la sustancia gris que se caracteriza por una pérdida irregular de neuronas. Es quizás el cambio histopatológico más común en el tratamiento del SNC y conduce a una dilatación del espacio ventricular y subaracnoideo.

Leucomielopatía necrotizante subaguda: compromete a la médula y está relacionado con la administración acumulativa de Mtx y, en menor grado, a una deficiencia prolongada de folato.

Estudios recientes empleando el PET y SPECT han descrito también menor metabolismo de la glucosa en el tálamo y en la sustancia blanca^(8, 9) o a anomalías en el riego sanguíneo cerebral^(10,11).

1.4.2. Cognitivos y conductuales

a) Profilaxis del SNC

La toxicidad provocada por la profilaxis/prevencción del SNC muestra sus efectos tardíos a nivel generalizado, como hemos comentado con anterioridad. Estos daños se refieren básicamente a calcificaciones y cambios de señal en la sustancia blanca y los ganglios basales observables en RMN que predican déficit intelectuales y mnésicos⁽¹²⁾.

El proceso de mielinización es concurrente con el desarrollo cognitivo, la sustancia blanca es la encargada de transmitir información de una zona cerebral a otra, su daño puede enlentecer el procesamiento cognitivo y afectar capacidades intelectuales, atención, memoria... como ya se ha expuesto previamente. La radioterapia y algunos agentes quimioterápicos causan alteraciones estructurales en la sustancia blanca del cerebro⁽¹³⁾, también un incremento en la presión intracraneal o el tratamiento con esteroides pueden lesionarla, el daño en la sustancia blanca puede representar un índice útil del daño acumulativo recibido por el SNC.

b) Localización

En tumores, además del daño generalizado que pueden producir los distintos tratamientos, se registran alteraciones específicas en función de la localización hemisférica (frontal, parietal, temporal, occipital) o cerebelosa del tumor.

La localización más frecuente en la infancia es el cerebelo por lo que, además de los déficit motores que lo acompañan, clásicamente descritos, en la fase aguda puede aparecer un mutismo transitorio que suele empezar horas después de la cirugía

y remite en semanas o, como mucho, en unos meses. Un síndrome de mutismo y disartria subsiguiente ha sido descrito en niños⁽¹⁴⁾, así como alteraciones lingüísticas expresivas y en comprensión auditiva⁽¹⁵⁾.

Los estudios de la implicación del cerebelo en funciones superiores son relativamente recientes⁽¹⁶⁾, como en adultos se ha descrito en niños un síndrome cognitivo afectivo cerebeloso^(17,18) tras la resección de tumores, no asociado a quimio o radioterapia que cursa con déficit en las funciones ejecutivas (planificación y secuenciación), lenguaje expresivo, funciones visoespaciales, memoria verbal y regulación del afecto (inapropiado, desinhibido o embotado). Estos déficit aparecerían por la disrupción de los circuitos neuronales que conectan el cerebelo con los córtex prefrontal, parietal posterior, temporal superior y límbico.

c) Hallazgos en la literatura

Vamos a resumir brevemente los hallazgos sobre secuelas neuropsicológicas, descritos en amplias revisiones⁽¹⁹⁻²⁴⁾ que pueden consultarse.

Las pruebas más utilizadas para medir la neurotoxicidad de los tratamientos han sido las escalas de inteligencia de Wechsler, en sus distintas versiones. Su empleo ha mostrado los efectos adversos de la radioterapia craneal relacionados con la dosis, edad temprana al inicio del tratamiento, tiempo transcurrido desde el tratamiento, la mayor vulnerabilidad de las niñas, así como del tipo de fármaco empleado en la quimioterapia; existe evidencia de peores puntuaciones con Mtx sólo, pero los efectos más nocivos aparecen al combinarlo con Rt craneal.

Las primeras investigaciones ofrecían resultados contradictorios sobre los efectos de los tratamientos en la inteligencia. Actualmente se dispone de evidencia suficiente de declive intelectual en función de distintas variables clínicas e individuales. Hay trabajos que intentan estudiar estas variables para predecir la disminución intelectual⁽²⁵⁾.

En general, al medir principalmente capacidad para aprendizajes nuevos, se obtienen peores puntuaciones en el CI manipulativo que en el verbal. Su puntuación es más sensible al daño en el SNC, una caída en sus puntuaciones puede ser un primer indicador de deterioro en enfermedades neurodegenerativas⁽⁵⁾. Además de un declive en los cocientes de inteligencia, la literatura recoge déficit en múltiples habilidades cognitivas (atención, habilidades motoras, memoria) y académicas.

En nuestro país disponemos de experiencias en la evaluación de secuelas neuropsicológicas del trasplante de médula ósea⁽²⁶⁾, sin conclusiones claras sobre los efectos en funciones cognitivas, aunque apuntan a ciertos déficit generales y a una relación con niveles de ansiedad; y de tumores intracraneales, como los de García-Pérez^(27, 28), que encuentran deterioro en: memoria, atención, fluidez verbal y procesamiento secuencial.

d) Resultados de nuestra investigación

Los estudios preliminares realizados en nuestra unidad⁽²⁹⁻³⁴⁾ apuntan en la misma dirección que los hallazgos encontrados en la literatura analizada. Encontramos CI más bajos en nuestra población de supervivientes, especialmente en el CI manipulativo y en los subtests que lo componen. Cerca de un 40% presenta discrepancias entre el CI

manipulativo y el CI verbal superiores a 17 puntos. En los análisis de nuestros datos no encontramos diferencias entre los grupos con Rt local y los grupos sin Rt.

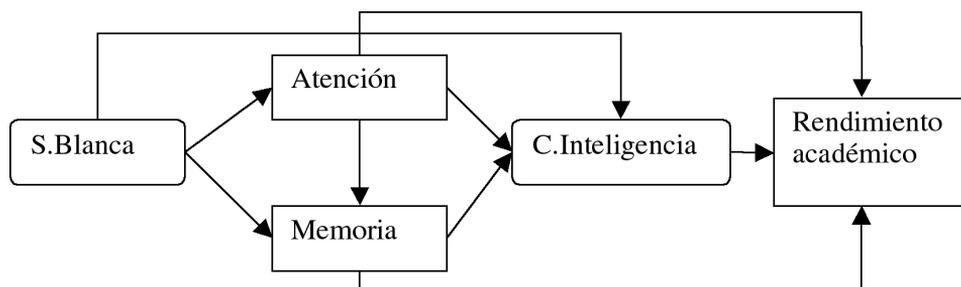
Respecto a la calidad de vida de los niños con cáncer hemos encontrado⁽³⁵⁾ que los tumores del SNC presentan mayores dificultades en general. Contrariamente a lo que ocurre con las leucemias y los tumores sólidos no mejoran su funcionamiento social al pasar a la supervivencia. Los niños presentan más dificultades en autonomía cuanto más jóvenes son al diagnóstico y más aún si son tumores de SNC o si recaen. Los niños con mayor edad al diagnóstico presentan mayores dificultades de relación social.

En nuestra experiencia, hemos encontrado que las variables que provocan un mayor número de secuelas o que producen mayor disminución del CI son las siguientes: edad temprana al diagnóstico, edad temprana en la radioterapia, 1 año desde la radioterapia, histología (PNET), localización Infratentorial, radioterapia holocraneal y dosis local alta.

e) Modelos explicativos

En la actualidad, la investigación se está centrando en el estudio de los cambios producidos en la sustancia blanca. El modelo de daño en la sustancia blanca que observamos en el gráfico 1, nos permite explicar las dificultades en aprendizajes nuevos,

Gráfico 1. **Modelo propuesto por Reddick et al.⁽⁴⁾ Para explicar la relación entre sustancia blanca, atención, memoria, inteligencia y rendimiento académico**



que pueden ser secundarias a otros déficit como atención, memoria a corto plazo, velocidad de procesamiento, coordinación viso-motora y procesamiento secuencial derivados del daño en amplias redes neuronales de sustancia blanca inter e intrahemisféricas.

Estudios recientes⁽⁴⁾ intentan analizar la relación entre SB y déficit cognitivos y encuentran que el 70% de la asociación entre edad en la radioterapia y el CI se explica por el volumen de SB, qué está directamente relacionado con dificultades en la atención.

El daño en sustancia blanca es más evidente en el hemisferio derecho, que, a parte de tener mayor volumen, está menos parcelado funcionalmente y tiene un funcionamiento holístico. La mayoría de las alteraciones que muestra esta población son similares a las del síndrome de dificultades no verbales propuesto por Rourke⁽²⁴⁾, que subraya la importancia del daño temprano generalizado en SB (hidrocefalia, Rt) en el desarrollo de alteraciones no verbales.

2. EVALUACIÓN NEUROPSICOLÓGICA Y REHABILITACIÓN

2.1. Evaluación neuropsicológica pediátrica de pacientes tratados por cáncer

En los niños, el desarrollo del SNC no se ha completado y no han emergido todas las funciones cognitivas. Además las alteraciones que se detectan no van a suponer la pérdida de una función, sino una merma en las capacidades que debe desarrollar en comparación con su grupo de iguales. El cerebro del niño puede recuperarse mejor de daños focales, pero de daños generalizados el pronóstico es peor que el de los adultos, dado que los niños suelen preservar funciones básicas pero la recuperación cognitiva no suele ser completa⁽³⁶⁾. Como ya hemos mencionado, el daño temprano puede no manifestarse en los primeros momentos, lo

que requiere detalladas evaluaciones neuropsicológicas que incluyan seguimiento. Todas las características citadas determinan que sean necesarias pruebas con puntos de corte por edades y baremadas con un gran número de sujetos, sustentados en muestras grandes o muy grandes.

La obtención de una línea base antes de los tratamientos es de gran importancia para poder evaluar tanto los efectos agudos como los producidos a largo plazo. Esta evaluación es difícil de conseguir en la mayoría de los casos ya que en el momento del diagnóstico en el hospital puede haber ya alteraciones derivadas de la enfermedad y/o hidrocefalia, así como otras consideraciones (impacto psicológico...) Puede ser útil el contacto con el colegio y entrevistar a los padres sobre los hitos del desarrollo cognitivo y escolarización actual, con objeto de triangular las informaciones y obtener una validación cruzada más consistente. En cualquier caso debemos contar con una evaluación basal previa a la radioterapia. El momento más adecuado para las evaluaciones es difícil de determinar, en los cánceres sistémicos el estudio basal puede realizarse a los 6 meses del diagnóstico, en los tumores en el periodo inmediato al diagnóstico, antes de iniciar el tratamiento, si esto no fuera posible o tolerado adecuadamente por el niño, entonces una vez resueltos los efectos agudos de la cirugía.

2.1.1. Protocolo

La evaluación neuropsicológica de un niño difiere de la realizada en adultos y necesita incluir medidas conductuales y educativas. En todos los casos deben incorporarse medidas de habilidades cognitivas generales, obteniendo un nivel intelectual con pruebas de cociente intelectual (CI) como las escalas de Wechsler o el K-ABC. Esto es esencial para establecer deterioro (sobre todo se ha mostrado especialmente sensible el CI manipulativo). Sirve también para interpretar los resultados y la eficacia de habilidades cognitivas específicas (lenguaje, per-

cepción...) sustentadas por distintas zonas corticales. Como Holmes-Bernstein⁽³⁷⁾ describe muy bien la evaluación debe incorporar medidas sensibles al funcionamiento del hemisferio derecho e izquierdo, ya que ante un daño aunque sea difuso pueden verse alteradas las funciones de forma diferencial. De la misma manera debe incluirse la evaluación de las funciones corticales posteriores, eminentemente receptivas y de zonas anteriores cuyo papel es la regulación de conductas. Por último debe evaluarse el funcionamiento de estructuras subcorticales que median funciones generalizadas no específicas como la atención. Las alteraciones conductuales pueden ser evaluadas a través de entrevistas a padres y profesores, observaciones y registros conductuales y escalas de conducta como el CBCL en sus distintos formatos. La calidad del contexto psicosocial modula el impacto del daño biológico; igualmente deben evaluarse habilidades académicas específicas (lectura, escritura, aritmética) para determinar el impacto de daño en ellas, y por último la calidad de vida del niño, con escalas que han sido validadas en unidades oncológicas⁽³⁵⁾. El protocolo de evaluación neuropsicológica que se aplica a los niños en nuestra unidad es el desarrollado por la Dra. Fournier (neuropsicólogo del Hospital Universitario Niño Jesús). Las funciones cognitivas evaluadas con este protocolo así como las pruebas se detallan en las tablas 2 y 3.

Las evaluaciones de seguimiento permitirán ver el impacto del cáncer y sus tratamientos, ya que como ya hemos mencionado el daño en el SNC puede no ser estático sino interrumpir los procesos de maduración por múltiples vías en detrimento de los hallazgos a largo plazo. Una amplia evaluación permite determinar no sólo la presencia de déficit específicos, sino también los sistemas funcionales intactos, para determinar la rehabilitación más oportuna e informar de tales aspectos positivos a padres y profesores. El conocimiento de los resultados de la evaluación neuropsicológica tiene en sí mismo un valor terapéutico, integrada con los datos de la historia médica y las

observaciones de padres y profesores, puede explicar los déficit funcionales del niño, mejorar su soporte al eliminar expectativas y exigencias inadecuadas o poco realistas sobre las capacidades y posibles rendimientos del niño evitando las consecuencias de fracasos mantenidos y favoreciendo la adaptación del niño a su medio.

2.1.2. Caso

En el gráfico 2 puede verse un ejemplo del perfil cognitivo de una niña de 7 años y 3 meses en el momento de la evaluación.

Diagnosticada en abril del 2000 de un meduloblastoma desmoplásico de fosa posterior, con resección completa entonces. Se realiza quimioterapia para menores de tres años (SEOP) por la edad de la paciente, sin recibir entonces radioterapia. Recibe: cisplatino, vincristina, VP-16, Mtx intravenoso, ciclofosfamida y carboplatino, completando 3 tandas hasta enero del 2001. En febrero del 2001 se diagnostica una diseminación aracnoidea en RMN, sin clínica acompañante (captaciones lineales y micronodulares en vertiente dorsal de médula a nivel de C7 y D5, y una línea ventral en c2). Se administra entre 28.03 y 10.05.01 radioterapia craneoespinal a la edad de 4 años y 10 meses, con dosis total en neuroeje de 35 Gy y sobre impresión en fosa posterior hasta 54,9 Gy. La RMN posterior muestra remisión completa del tumor y desaparición de todas las lesiones, por lo que se consolida el tratamiento con megaterapia a dosis altas (busulfán, melfalán y tiotepa), con rescate de progenitores hematopoyéticos en junio de 2001.

Las dosis acumuladas de fármacos en mg/m²: cisplatino: 300 mg/m², Mtx: 24 gr/m², carboplatino: 2400mg/m², ciclofosfamida: 4,5 gr/m², VP-16: 1200 mg/m², vincristina: 10,5 mg/m².

El perfil neuropsicológico muestra un deterioro cognitivo generalizado en múltiples dominios (percepción, habilidades no verbales, atención, funciones ejecutivas...) preservando intactas algunas habilidades motoras y lingüísticas básicas. La memoria

Tabla 2. Funciones evaluadas

CIV	Fluidez verbal/semántica
CIM	Memoria para frases
CIT	Memoria verbal inmediata
Factor intelectual/compreensión verbal	Aprendizaje serial de palabras
Factor intelectual/organización perceptiva	Recuerdo verbal demorado
Factor intelectual/resistencia a la distracción	Memoria facial
Factor intelectual/memoria de trabajo	Memoria visual
Factor intelectual/velocidad de proceso	Memoria espacial
Procesamiento secuencial	Memoria visoconstructiva
Procesamiento simultáneo	Aprendizaje serial visual
Procesamiento mental compuesto	Recuerdo visual demorado
Conocimientos	Atención sostenida/rapidez de procesamiento
Rapidez motora/mano dominante (dcha.)	Atención dividida
Rapidez motora/mano no dominante	Atención selectiva
Coordinación visomotora	Función ejecutiva/memoria operativa
Atención visual	Función ejecutiva/secuenciación motora
Integración visual	Función ejecutiva/formación de conceptos
Orientación de líneas	Función ejecutiva/planificación
Reconocimiento facial	Función ejecutiva/interferencia
Praxias visoconstructivas	Función ejecutiva/fluidez no verbal
Razonamiento abstracto no verbal	Función ejecutiva/flexibilidad
Razonamiento abstracto verbal	Lectura/decodificación
Procesamiento auditivo	Lectura/compreensión
Vocabulario receptivo	Escritura/dictado
Compreensión gramatical	Aritmética/cálculo
Denominación	Aritmética/problemas
Fluidez verbal/fonética	

presenta déficit generalizados, tanto para material verbal como no verbal, que dificultan la consolidación y recuperación de aprendizajes.

2.2. Rehabilitación neuropsicológica

Su punto de partida es una evaluación neuropsicológica que determine el posible

deterioro, los déficit cognitivos específicos y los sistemas funcionales intactos. La rehabilitación neuropsicológica es un área de investigación en creciente desarrollo que abarca desde la recuperación de la función cognitiva deteriorada hasta la compensación de la misma. El objetivo de este tipo de intervenciones suele venir determinado, entre otros factores, por la población obje-

Tabla 3. **Pruebas neuropsicológicas**

Generales	Inteligencia (WPPSI, WISC-R, WAIS-III), K-ABC, Batería de habilidades cognitivas revisada de Woodcock-Muñoz, Cumanin.
Específicas	Grooved Pegboard, TRVB Benton retención visual, Benton líneas, Benton caras, Figura compleja de Rey, Token, Peabody, Fluidez con claves semántica y fonética (FAS), CAVLT-2, TOMAL, Stroop, 5 puntos, Trail making test.
Conducta	Entrevista Escala de Achenbach de 1,5 años hasta 59: CBCL/1_-5 (padres), C-TRF/1_-5 (profesor-cuidador), CBCL/6-18 (padres), YSR/11-18 (niño), TRF/6-18 (profesor), ASR/18-59 (adulto), ABCL/18-59 (familiar). Test de Calidad de Vida, validado en nuestra unidad ³⁵ .

to de estudio y por la capacidad cognitiva sobre la que se va a intervenir. Una revisión de la literatura indica que apenas existen estudios cuyo objetivo sea la rehabilitación cognitiva en niños, centrándose éstos, casi y exclusivamente, en niños con traumatismo craneo-encefálico⁽³⁸⁻⁴⁰⁾.

El niño está inmerso en un contexto de estimulación general que favorece múltiples aprendizajes, y donde el ámbito escolar juega un papel primordial. Cuando un niño presenta una lesión cerebral se suele priorizar su reincorporación a la escuela y a su medio habitual⁽⁴¹⁾, delegando en el colegio

la función de mejorar las capacidades cognitivas alteradas basándose en la idea de que en ese contexto el niño será estimulado cognitivamente⁽⁴²⁾, lo que podría explicar por qué la rehabilitación cognitiva ocupa un lugar secundario en la investigación con niños con daño cerebral. La estimulación generalizada que se produce en la escuela es válida para niños sanos, pero no necesariamente funciona en niños con déficit cognitivos. Desafortunadamente, los educadores tienen poca o nula experiencia con este tipo de casos, por lo que la tendencia natural va a ser el hacer lo mismo que hacen con

Imagen 1 e imagen 2. RMN agosto de 2002. Se identifican captaciones de tendencia nodular en hemisferio cerebeloso izquierdo similares al control previo. Ha aumentado la afectación de la sustancia blanca del lóbulo temporal derecho, habiéndose sobreañadido discretas captaciones nodulares mal definidas. Cambios en sustancia blanca de lóbulos frontales atribuibles a terapéutica.

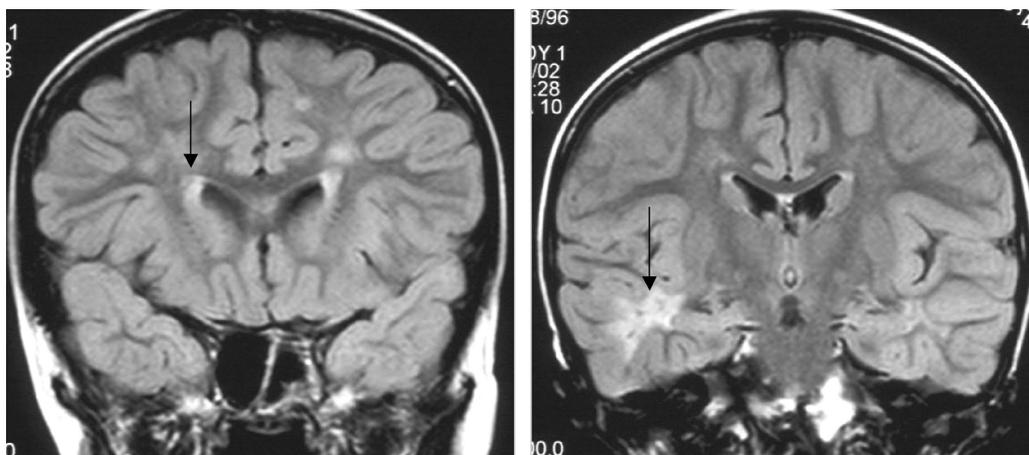


Gráfico 2. Perfil neuropsicológico caso

Proyecto investigación, evaluación y rehabilitación neuropsicológica de secuelas en cáncer (Dra. Cañete).
Evaluación neuropsicológica: Jordi Bernabéu.

Puntuaciones Z

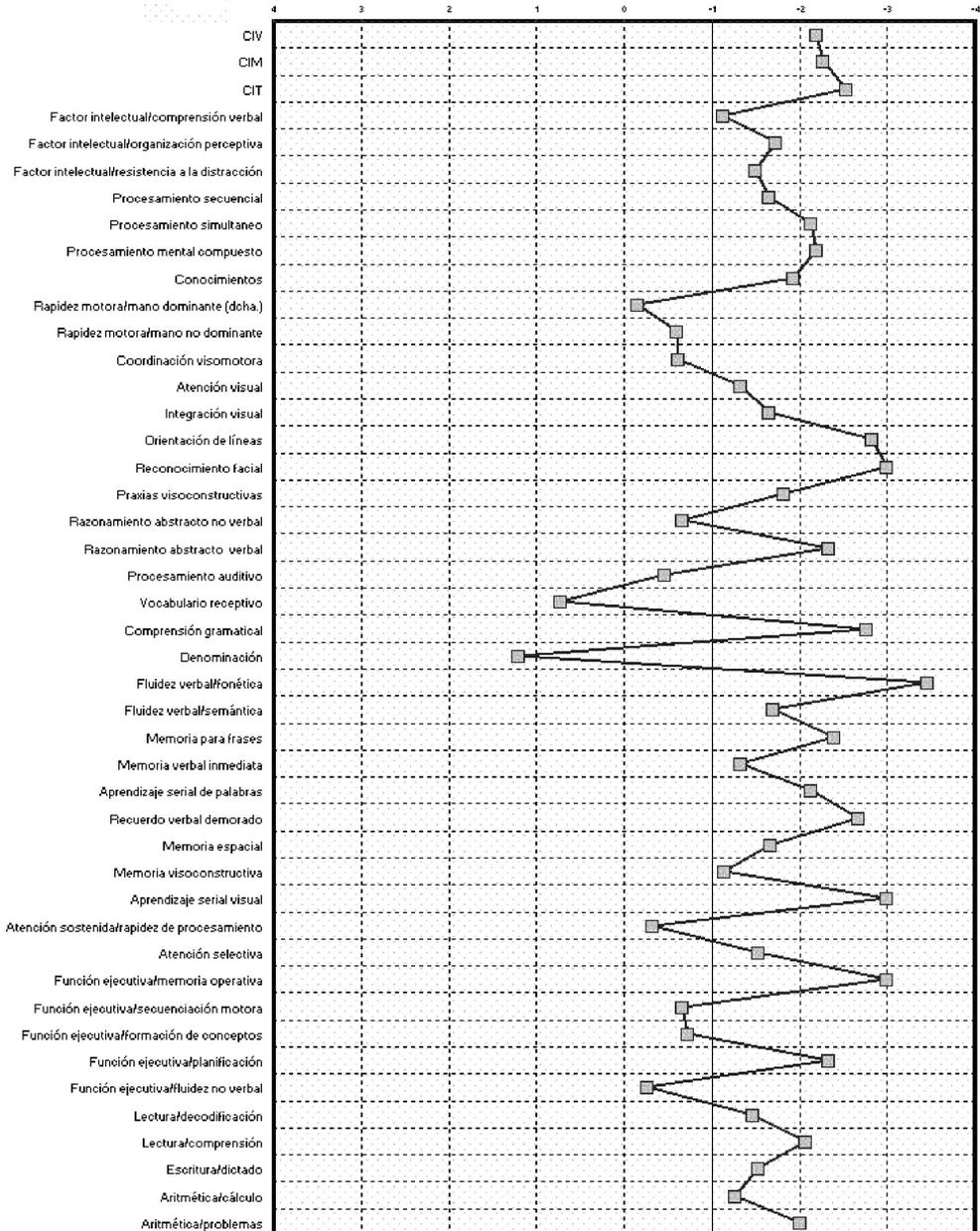
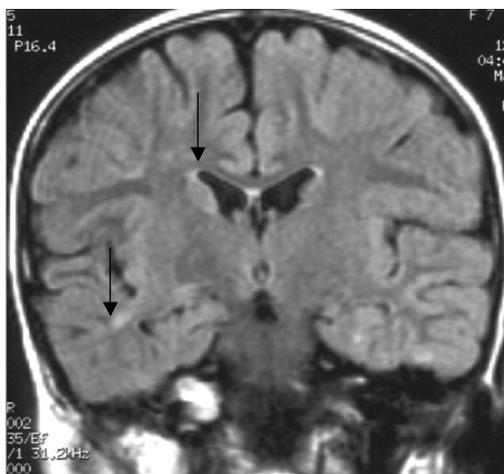


Imagen 3. RMN agosto de 2003: Se observa marcada involución de las áreas de compromiso y de captación de contraste a nivel de los pedúnculos cerebelosos y sustancia blanca adyacente a astas occipitales y temporales de los ventrículos laterales y espacio subaracnoideo a dichos niveles. Persisten zonas de compromiso en sustancia blanca periventricular adyacentes a atrios ventriculares y a astas frontales.



el resto de los alumnos y no algo distinto. Los datos muestran que la estimulación general no es efectiva en estos casos^(43, 44), por lo que es necesario llevar a cabo una intervención más específica, que se adapte a las capacidades tanto intactas como alteradas que presenta cada niño.

La rehabilitación cognitiva en niños con cáncer es un tema apenas abordado, siendo el rendimiento escolar una de las principales áreas que se van a ver afectadas como consecuencia de los problemas atencionales y de concentración que presentan^(45, 46). Dentro de este contexto se puede situar el trabajo realizado por Butler y Copeland⁽⁴⁷⁾, quienes presentan una intervención que combina tres disciplinas: rehabilitación cognitiva, educación especial y psicología clínica, aplicado a 21 niños supervivientes de cáncer y lo comparan con un grupo control de 10 niños. Los resultados muestran que hubo una mejoría en las pruebas atencionales pero no en otras funciones cognitivas, tal y como aritmética.

Se produjo una generalización de la mejoría en las tareas atencionales (el rendimiento en el CPT, el cual no había sido usado en el entrenamiento, mejoró).

En la Unidad de Oncología Pediátrica del Hospital Infantil "La Fe" de Valencia se está desarrollando un proyecto⁽⁴⁸⁾ para mejorar problemas de atención y concentración en niños con tumor cerebral y leucemia, el cual se encuentra en una fase inicial. Como programa de rehabilitación específico para rehabilitar las capacidades atencionales se utiliza el Attention Process Training (APT)⁽⁴⁹⁾. El APT es un programa de intervención individualizada que permite adaptarlo al funcionamiento de cada niño. Consta de cuatro tipos de tareas (cancelación, cintas de audio, control mental y vida cotidiana) que incluyen diversos ejercicios organizados jerárquicamente en función del nivel de dificultad. Se entrenan distintos niveles atencionales (atención sostenida, selectiva, alternante y dividida). Para cada niño se determina su nivel de funcionamiento base y a partir de éste se aplican de forma repetida las tareas, en las cuales se va avanzando cuando alcanza un criterio de ejecución determinado.

Dado que uno de los problemas más habituales suele ser la escasa generalización a tareas distintas a las usadas en el entrenamiento⁽⁵⁰⁾, con el objetivo de favorecer la generalización a su vida diaria, la intervención se completa con un entrenamiento en autoinstrucciones⁽⁴⁷⁾, de modo que las habilidades que vaya adquiriendo durante el entrenamiento con el APT se utilicen en otros contextos.

Los retos conductuales y cognitivos necesitan una intervención desde una aproximación integrada. Por ello también se trabaja de forma conjunta con los padres y profesores. Se les explica el funcionamiento cognitivo de cada niño, las repercusiones que tendrá en su vida cotidiana y la intervención que se llevará a cabo. Los padres son entrenados para que apliquen correctamente una serie de tareas que el niño deberá realizar en su domicilio. A los profesores se les informa del trabajo realizado con el niño y

se les da una serie de pautas para que, en la medida de lo posible, adapte las tareas que le asignen en clase. Esto es fundamental dado que hay datos que señalan el papel positivo que ejerce el tener informados a los profesores^(51, 52); incluso en problemas de memoria en niños con trauma cerebral se han obtenido resultados satisfactorios cuando bajo la supervisión de terapeutas, los profesores han llevado a cabo el programa de rehabilitación cognitiva⁽⁵³⁾.

3. CONCLUSIONES

Afortunadamente cada día existen más supervivientes de cáncer infantil y, progresivamente, se van mejorando los tratamientos de modo que producen menor cantidad de efectos a largo plazo. No obstante, la realidad de los supervivientes nos muestra cómo la mayoría de ellos aún presentan un número considerable de secuelas a largo plazo convirtiéndoles en enfermos crónicos. Ciertos tratamientos que se utilizan en la práctica clínica habitual en oncología pediátrica afectan de modo significativo a los tejidos del SNC, especialmente a la sustancia blanca del cerebro y, por consiguiente, a las funciones cognitivas por ella sustentadas.

La exploración neuropsicológica es fundamental para la evaluación del estado de las funciones cognitivas y, por tanto, detectar el daño producido en ellas por los tratamientos oncológicos. El uso de estos instrumentos neuropsicológicos ha aportado información válida que ha permitido reajustes en la terapéutica. Asimismo, este tipo de exploración se ha mostrado útil para la detección de tumores o recidivas. En el caso individual de cada niño la exploración permite orientar la rehabilitación, compensación, o en definitiva, el apoyo al paciente, intentado contribuir a una mayor calidad de vida; la evaluación en sí misma permite detectar qué funciones están deterioradas y en qué medida proporciona una información objetiva a padres y educadores evitando falsas expectativas y atribuciones respecto a la conducta del niño.

Con el objetivo de prevenir y hacer una rehabilitación precoz de las posibles secuelas desde el momento del diagnóstico, se están abriendo prometedoras líneas de investigación entre las que queremos resaltar el uso de fármacos como el metilfenidato para minimizar dificultades atencionales, el entrenamiento en atención (APT) y el uso de programas informáticos para la rehabilitación (Rehacom, Grador).

El trabajo continuado en unidades pediátricas altamente especializadas, en las que se incluyan protocolos de evaluación y rehabilitación neuropsicológica y que permitan un feedback continuo entre todos los miembros del equipo interdisciplinar implicados (oncólogo, neuropsicólogo, psicólogo clínico, radiólogo, trabajador social, metodólogo, radioterapeuta, cirujano, profesores) es clave para promover la calidad de vida de los niños afectados por tumores de SNC o leucemias.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Poplack DG, Brouwers P. Acute lymphoblastic leukaemia. En Pizzo PA, Poplack DG, editores. Principles and Practice of Pediatric Oncology. Philadelphia: Lippincott, 1988; p. 323-66.
2. Mostow EN, Byrne J, Connelly RR, Mulvihill JJ. Quality of life in long-term survivors of CNS tumors of childhood and adolescence. *J Clin Oncol* 1991; 9: 592-99.
3. Soni S, Marten G, Pitner S, Duenas LDA, Powazek M. Effects of central nervous system irradiation on neuropsychological functioning of children with acute lymphocytic leukaemia. *New Engl J Med* 1975; 293: 113-18.
4. Reddick WE, White HA, Glass JO, Wheeler GC, Thompson SJ, Gajjar A, et al. Developmental Model Relating White Matter Volume to Neurocognitive Deficits in Pediatric Brain Tumor Survivors. *Cancer* 2003; 97: 2512-519.
5. Fournier MC. Neuropsicología de las demencias infantiles: adrenoleucodistrofia ligada a X. En Ruano A, editor. Neuropsicología Infantil. Madrid: Mapfre, 2003; p. 337-58.

6. Cohen ME, Duffner PK. Principles of diagnosis. En Cohen ME, Duffner PK, editores. Brain tumors in children: Principles of diagnosis and treatment. New York: Raven Press, 1984; p. 9-21.
7. Balis FM, Holcenberg JS, Poplack DG. General principles of chemotherapy. En Pizzo PA, Poplack DG, editores. Principles and Practice of Pediatric Oncology. Philadelphia: Lippincott, 1989; p. 165-205.
8. Phillips PC, Moeller JR, Sidtis JJ, Dhawan V, Steinherz PG, Strother SC, et al. Abnormal cerebral glucose metabolism in long-term survivors of childhood acute lymphocytic leukemia. *Ann Neurol* 1991; 29: 263-71.
9. Kähkönen M, Harila-Saari A, Metsähonkala L, Korhonen T, Norvasuo-Heila MK, Utrainen T, et al. Cerebral blood flow and glucose metabolism in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Eur J Cancer* 1999; 35: 1102-108.
10. Österlundh G, Bjure J, Lannerg B, Kjellmer I, Uvebrant P, Marky I. Studies of cerebral blood flow in children with acute lymphoblastic leukemia: case reports of six children treated with methotrexate examined by single photon emission computed tomography. *J Ped Hematol Onc* 1997; 19: 28-34.
11. Österlundh G, Bjure J, Lannerg B, Kjellmer I, Uvebrant P, Marky I. Regional cerebral blood flow and neuron-specific enolase in cerebrospinal fluid in children with acute lymphoblastic leukemia during induction treatment. *J Ped Hematol Onc* 1999; 21: 378-83.
12. Mulhern RK, Kovnar EH, Langston J, Carter M, Fairclough D, Leigh L, et al. Longterm survivors of leukaemia treated in infancy: Factors associated with neuropsychological status. *J Clin Oncol*, 1992; 10: 1095-102.
13. Filley CM, Kleinschmidt-DeMasters BK. Toxic Leukoencephalopathy. *New Engl J Med* 2001; 345: 425-32.
14. Van Dongen HR, Catsman-Berrevotes CE, Van Mourik M. The syndrome of "cerebellar" mutism and subsequent dysarthria. *Neurology* 1994; 44: 2040-46.
15. Hudson IJ, Murdoch BE. Language recovery following surgery and CNS prophylaxis for the treatment of childhood medulloblastomas: a prospective study of three cases. *Aphasiology* 1989; 3: 1-18.
16. Riva D, Giorgi C. The cerebellum contributes to higher functions during development. Evidence from a series of children surgically treated for posterior fossa tumours. *Brain* 2000; 123: 1051-61.
17. Schmahmann JD, Sherman JC. The cerebellar cognitive affective syndrome. *Brain* 1998; 121: 561-79.
18. Levisohn L, Cronin-Golomb A, Schmahmann JD. Neuropsychological consequences of cerebellar tumour resection in children. Cerebellar cognitive affective syndrome in a paediatric population. *Brain* 2000; 123: 1041-50.
19. Eiser C. Practitioner review: Long-term Consequences of Childhood Cancer. *J Child Psychol Psych* 1998; 39: 621-33.
20. Mulhern RK. Neuropsychological Late Effects. En Bearison DJ, Mulhern R K, editores. Pediatric Psychooncology: Psychological perspectives on children with cancer. New York: Oxford University Press, 1994; p. 99-121.
21. Baron IS, Fennell EB et al. Pediatric neuropsychology in the medical setting. New York, Oxford University Press, 1995.
22. Duffner PK, Jackson LA, Cohen ME. Neurobehavioral Abnormalities Resulting from Brain Tumors and their Therapy. En Yitzchak F, editor. Pediatric Behavioral Neurology. CRC Press, 1996.
23. Picard EM, Rourke BP. Neuropsychological Consequences of Prophylactic Treatment for Acute Lymphocytic Leukemia. En Rourke BP, editor. Syndrome of Nonverbal Learning Disabilities. Neurodevelopmental manifestations. Guilford Press, 1995.
24. Rourke BP, Ahmad SA, Collins DW, Hayman-Abello BA, Hayman-Abello SE, Wariner EM. Child Clinical/Pediatric Neuropsychology: Some Recent Advances. *Annu Rev Psychol* 2002; 35: 309-39.
25. Palmer SL et al. A developmental model for predicting declines in intellectual functioning among pediatric patients with medulloblastoma. 38th ASCO Annual Meeting; 2002, May 18-21; Orlando FL. (Abstract No. 284).
26. Daniel M, Perez M, Baza N, Igual L, Badell I, Puig T, Cubells J. Secuelas neuropsicológicas a medio y largo plazo del trasplante de médula ósea en pacientes con enfermedades hematológicas. *An Esp Pediatr* 2001; 54: 463-67.
27. García-Pérez A, Carbona-García J, Sierrasumaga L, Aguirre-Ventalló M, Calvo-Manuel F. Neuropsychological outcome of

- children after radiotherapy for intracranial tumours. *Dev Med Child Neurol* 1993; 35: 139-48.
28. García-Pérez A, Sierrasesumaga L, Carbona-García J, Calvo-Manuel F, Aguirreventalló M. Neuropsychological evaluation of children with intracranial tumors: impact of treatment modalities. *Med Pediatr Oncol* 1994; 23: 116-23.
 29. Bernabeu J, Cañete A, Barahona A, Suarez JM, Badal MD, Alvarez-Garijo JA, et al. Análisis de las escalas de inteligencia Wechsler en niños con tumores de SNC: influencia de las variables clínicas en los subtests. II Congreso Internacional de Neuropsicología en Internet; 2003, mayo 1-30.
 30. Cañete A, Bernabeu J, Barahona A, Alvarez-Garijo J, Badal MD, Suarez J, Harto M, Castel V. An Approach to detect neurocognitive deficits in brain tumor pediatric patients. International meeting: Towards rehabilitation in pediatric neuro-oncology. *Methodology and perspectives*; 2003; March 28-29; Auditorium Scientific Institute E. Medea Bosinio Parini, Lecco, Italy.
 31. Badal MD, Bernabeu J, Cañete A, Barahona A, Suarez J, Alvarez-Garijo J, Harto M, Ortiz A, Castel V. Analysis of intelligence Wechsler scales in pediatric brain tumors: influence of clinical variables in subtests. Poster presentation for the International Congress of Pediatric Radiation Oncology; 2003; June 18-20; Palais des Congrès de Lyon – France.
 32. Bernabeu J, Cañete A, Barahona A, Badal MD, Castel V. Analysis of neurocognitive sequelae in brain tumor survivors. *ISPNO, 10th International Symposium on Paediatric Neuro-Oncology*; 2002; June 9-12; London.
 33. Bernabeu J, Barahona A, Suarez JM, Cañete A, Castel V. Validation of a quality of life questionnaire in children with cancer. Poster discussion presentation during the SIOP 2003 Congress. *Med Pediatr Oncol* 2003; 41: 303.
 34. Cañete A, Bernabeu J, Barahona A, Suarez JM, Badal MD, Alvarez-Garijo JA, Castel V. Analysis of intelligence Wechsler scales in pediatric brain tumors: influence of clinical variables in subtests. Poster discussion presentation during the SIOP 2003 Congress. *Med Pediatr Oncol* 2003; 41: 304.
 35. Bernabeu J. Estudi inicial d'un qüestionari: qualitat de vida en oncologia pediàtrica. Trabajo de investigación de doctorado 2002. Facultat de filosofia i ciències de l'educació. Universitat de València.
 36. Kolb B. *Brain plasticity and behavior*. Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates, Inc., 1995.
 37. Holmes-Bernstein J. Developmental neuropsychology assessment. En Yeates KO, Ris MD, Taylor HG, editors. *Pediatric neuropsychology: Research, theory and practice*. New York; Guildford Press, 1999; p. 405-38.
 38. Miller MA, Burnett DM, McElligott JM. Congenital and acquired brain injury. 3. Rehabilitation interventions: cognitive, behavioural, and community reentry. *Arch Phys Med Rehab* 2003; 84 (supl. 1): 12-17.
 39. Suzman KB, Morris RD, Morris MK, Milan MA. Cognitive-behavioral remediation of problem solving deficits in children with acquired brain injury. *J Behav Ther Exp Psy* 1997; 28: 203-12.
 40. Ylvisaker M, Jacobs HE, Feeney T. Positive supports for people who experience behavioural and cognitive disability after brain injury: a review. *J Head Trauma Rehab* 2003; 18: 7-32.
 41. DuHamel KN, Redd WH, Vickberg SM. Behavioral interventions in the diagnosis, treatment and rehabilitation of children with cancer. *Acta Oncol Stockholm* 1999; 38: 719-34.
 42. Kingma A, Rammeloo LA, van der Does A, Rekers-Mombarg L, Postman A. Academic career after treatment for acute lymphoblastic leukaemia. *Arch Dis Child*, 2000; 82: 353-57.
 43. Hresko WP, Reid DK. Five faces of cognition: theoretical influences on approaches to learning disabilities. *Learn Disability Q* 1988; 4: 211-16.
 44. Parenté R, Hermann D. *Retraining cognition: Techniques and applications*. Maryland: Aspen Publishers, 1996.
 45. Lockwood KA, Bell TS, Colegrove RW. Long-term effects of cranial radiation therapy on attention functioning in survivors of childhood leukaemia. *J Pediatr Psychol* 1999; 24: 55-66.
 46. Ris MD, Noll RB. Long-term neurobehavioral outcome in pediatric brain-tumor patients: Review and methodological critique. *J Clin Exp Neuropsych* 1994; 16: 21-42.
 47. Butler RW, Copeland DR. Attentional processes and their remediation in children

- treated for cancer: A literature review and the development of a therapeutic approach. *J Int Neuropsych Soc* 2002; 8: 115-24.
48. Bernabeu J. Inicio del programa APT (Attention Process Training de Mateer&Sohlberg) en niños con cáncer. Conferencia invitada 8 de mayo de 2003. II Congreso Internacional de Neuropsicología en Internet. mayo 1-30.
49. Sohlberg MM, Mateer CA.. Attention Process Training (APT). Puyallup (WA): Association for Neuropsychological Research and Development, 1986.
50. Butler RW, Namerow NW. Cognitive retraining in brain-injury rehabilitation: A critical review. *J Neurol Rehab* 1998; 2: 97-101.
51. Larcombe I, Charlton A. Children's return to school after treatment for cancer: study for teachers. *J Cancer Educ* 1996; 11: 102-5.
52. Santoro J, Spiers M. Social cognitive factors in brain injury-associated personality change. *Brain Injury* 1994; 8: 265-67.
53. Brett AW, Laatsch L. Cognitive rehabilitation therapy of brain-injured students in a public high school setting. *Ped Rehab* 1998; 2: 27-31.