



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

“LA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA
AGUDA PEDIÁTRICA Y LOS
EFECTOS DE LA QUIMIOTERAPIA DE
INDUCCIÓN EN LA COGNICIÓN Y EL
DESEMPEÑO ACADÉMICO: UNA
REVISIÓN SISTEMÁTICA”

TESIS PARA OPTAR EL GRADO DE
MAESTRO EN PSICOLOGÍA CLÍNICA
CON MENCIÓN EN NEUROPSICOLOGÍA

HERNAN BERNEDO DEL CARPIO

LIMA – PERÚ

2022

ASESOR

Dr. Giancarlo Ojeda Mercado

JURADO DE TESIS

Dra. LILIANA CECILIA PANDO FERNANDEZ

PRESIDENTE

Mg. FLOR DE MARIA ARRUNATEGUI REYES DE MONDRAGON

VOCAL

Mg. CECILIA PATRICIA CASTRO CHAVARRY

SECRETARIO (A)

DEDICATORIA.

Dedico la tesis a mi padre que desde el cielo me ilumina; a mi madre por su amor, cariño, por darme su fuerza y por estar a mi lado siempre que la necesito; y a mis hermanos José Francisco y María Nilda por darme la motivación para lograr mis metas.

AGRADECIMIENTOS.

Agradezco a Dios por guiar mi camino; a los niños y padres de familia del INEN que me inspiraron en el tema de mi investigación; a mi asesor Giancarlo Ojeda por su guía y dedicación; a Loida Esenarro por sus múltiples consejos y ayuda incondicional; y finalmente a Jazmín Paredes por su asesoría metodológica.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO.

Tesis Autofinanciada.

TABLA DE CONTENIDOS

RESUMEN

ABSTRACT

1	INTRODUCCIÓN	1
2	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	6
3	JUSTIFICACIÓN	11
4	LIMITACIONES DE LA INVESTIGACION.....	16
5	OBJETIVOS.....	17
5.1.	Objetivo General	17
5.2.	Objetivos Específicos	17
6	METODOLOGÍA.....	18
6.1.	Criterios de elegibilidad.....	22
6.2.	Fuentes de información.....	23
6.3.	Estrategia de búsqueda.....	24
6.4.	Selección de estudios y evaluación de la calidad	25
6.5.	Extracción de los datos	27
6.6.	Aspectos éticos	28
6.7.	Evaluación del riesgo de sesgo.....	28

6.8.	Síntesis y análisis de los datos.....	29
7	RESULTADOS	32
7.1.	Selección de estudios	32
7.2.	Resultados cualitativos	37
7.3.	Resultados del meta-análisis	41
a)	Estudios sobre los efectos en la cognición.....	44
b)	Estudios sobre los efectos en el desempeño académico	45
8	DISCUSIÓN.....	47
9	CONCLUSIONES	52
10	RECOMENDACIONES	55
11	REFERENCIAS	56
12	ANEXOS	

RESUMEN

En menores de 15 años, el cáncer más común es la leucemia linfoblástica aguda, cuyo tratamiento más utilizado es el de quimioterapia. Este último, además de poder destruir las células cancerosas, también genera efectos secundarios adversos. La quimioterapia afecta al sistema nervioso central (SNC), a nivel estructural y a nivel de conexión cerebral, provocando serios efectos negativos en las funciones cognitivas y desempeño académico. El presente trabajo es una revisión sistemática que busca obtener la información actualizada en relación a los efectos de la quimioterapia de inducción en la cognición y el desempeño académico en pacientes sobrevivientes de Leucemia Linfática Aguda. Siguiendo el protocolo PRISMA, el test Q sugiere que la muestra final de 12 estudios ($Q_{(11)} = 47.40$, $p < 0.001$, $\tau^2 = 0.18$) es heterogénea por lo que los efectos encontrados puede asociarse con otras variables. Nueve estudios se enfocaron en los efectos en las funciones cognitivas y tan solo 3 en los efectos en desempeño académico. Las variables moderadoras no se repetían en los estudios por lo que no se pudieron analizar estadísticamente. Este estudio pone en evidencia la falta de investigaciones experimentales con grupos control para el estudio del impacto de la quimioterapia de inducción recibida a edad temprana. Además, sugiere factores que se pueden considerar en investigaciones futuras para garantizar la homogeneidad en estudios de similares características.

Palabras claves: cognición, desempeño académico, quimioterapia;
leucemia linfoblástica aguda; neoplasia infantil, revisión sistemática.

ABSTRACT

Most common cancer in children under 15 years of age is acute lymphoblastic leukemia, whose most commonly used treatment is chemotherapy. The latter, in addition to being able to destroy cancer cells, also generates adverse side effects. Chemotherapy affects the central nervous system (CNS) at the structural level and at the brain connection level, causing serious negative effects on cognitive functions and academic performance. The present work is a systematic review that seeks to obtain updated information regarding the effects of induction chemotherapy on cognition and academic performance in patients surviving Acute Lymphatic Leukemia. Following the PRISMA protocol, the Q-test suggests that the final sample of 12 studies ($Q(11) = 47.40$, $p < 0.001$, $\tau^2 = 0.18$) is heterogeneous so the effects found may be associated with other variables. Nine studies focused on the effects on cognitive functions and only 3 on the effects on academic performance. The moderating variables were not repeated in the studies and therefore could not be analyzed statistically. This study highlights the lack of experimental research with control groups to study the impact of induction chemotherapy received at an early age. In addition, it suggests factors that can be considered in future research to ensure homogeneity in studies with similar characteristics.

Keywords: cognition, academic performance. chemotherapy; acute lymphoblastic leukemia; childhood neoplasm, systematic review.

1 INTRODUCCIÓN

El cáncer continúa siendo un problema de salud, cuya tendencia ha ido aumentando a lo largo del tiempo (Payet, 2016, citado en Payet et al., 2016). Así mismo, a nivel poblacional, se observa que en la población infantil las tasas mundiales de incidencia oscilan entre 50 y 200 por cada millón de niños en las distintas partes del planeta, siendo una situación sumamente preocupante (Quirós, et al., 2017); debido a que, según la American Cancer Society (2019), el cáncer es la causa más común de muerte por enfermedad para los niños del continente americano.

Dentro de las importantes formas de tratamiento, estudiadas por el Instituto Nacional del Cáncer (NIH, 2015) y destinadas en un paciente con cáncer tenemos a la cirugía, radioterapia, quimioterapia, inmunoterapia, tratamiento sistémico o terapia dirigida, el cual es necesario que sea mixto o combinado según sea el caso. Los tratamientos por quimioterapia implican el uso de medicamentos administrados oral, vía intravenosa o intratecal, con el fin de que el quimioterápico actúe en las células cancerosas y las elimine.

Con respecto al panorama de esta enfermedad en Perú, las cifras no difieren mucho de las descritas anteriormente, encontrándose que, alrededor de 1200 menores de edad son diagnosticados anualmente de cáncer, siendo el 56% niños y 44% niñas (García, 2018). Además, se encuentra que, en menores de 15 años, el cáncer más común es la leucemia linfoblástica aguda (Payet et al., 2016), cuyo tratamiento más utilizado es el de quimioterapia con una duración aproximada de dos años (Lassaletta, 2016).

Se observan numerosos tipos de neoplasia infantil, siendo la leucemia linfoblástica aguda la más común en ser diagnosticada (Lassaletta, 2016). Esta neoplasia, según el autor, constituye más del 80% de todas las leucemias agudas durante la niñez, siendo la anemia, trombopenia y neutropenia sus manifestaciones clínicas con mayor recurrencia, a consecuencia de un problema (a nivel biológico) de la médula ósea.

En cuanto al diagnóstico, Lassaletta (2016) menciona que este se realiza mediante un procedimiento, en el cual se hace presente el análisis morfológico, citogenético y molecular del aspirado de médula ósea. Mientras que, el tratamiento más utilizado, en este caso de neoplasia (más en la población infantil), es el de quimioterapia, durando aproximadamente dos años. Por otro lado, el autor indica que el pronóstico de los niños afectados con esta enfermedad crónica ha mejorado en los últimos años; sin embargo, señala que esta mejora estaría estrechamente relacionada con la adherencia al tratamiento.

No obstante, gracias a tratamientos como la quimioterapia, la leucemia linfoblástica aguda es una de las enfermedades oncológicas con mejores pronósticos de sobrevivencia. Sin embargo, es este mismo tipo de tratamiento el que generaría consecuencias adversas para el niño. Está comprobado que la quimioterapia afecta al sistema nervioso central (SNC), tanto a nivel estructural como a nivel de conexión cerebral, provocando serios efectos negativos en el sujeto tratado (Argyriou et al., 2011; Gatta, Capocaccia et al., 2002).

Entre los efectos negativos de la quimioterapia, a nivel estructural, se encuentra el daño a las rutas metabólicas del folato, ocasionando la desmielinización y alteraciones con respecto a la síntesis de serotonina y dopamina (Cheung & Krull, 2015; Kesler et al., 2010). Mientras que, a nivel de conexión cerebral, se observa menor conectividad entre lóbulos temporal y parietal, así como de este último con el hipocampo (Fellah et al., 2018). Estas alteraciones generadas en ambos niveles del cerebro serían las causantes de los déficits cognitivos hallados en los niños con leucemia linfoblástica aguda (LLA) que reciben quimioterapia como tratamiento oncológico, persistiendo años después de haberlo recibido (Darling et al., 2018).

Cabe señalar que los mecanismos potenciales de daño cerebral asociados a la quimioterapia pueden generar algunos de los siguientes cambios cognitivos: la lesión directa del parénquima cerebral que da lugar al proceso de desmielinización, inflamación secundaria y lesión microvascular; como también en los efectos neurotóxicos de la quimioterapia por ejemplo en los corticosteroides, por su capacidad para atravesar la barrera hematoencefálica. Los corticosteroides tienen propiedades antiinflamatorias que pueden reducir la permeabilidad del tejido vascular que se ve afectado por el metotrexato que es un fármaco antifolato que se ha asociado con lesión desmielinizante de la sustancia blanca y daño vascular en el cerebro en desarrollo. Sin embargo, dado que los parámetros del tratamiento incluyen múltiples agentes terapéuticos potencialmente neurotóxicos, es difícil eliminar parcialmente los efectos

únicos o combinados de agentes específicos en el cerebro en desarrollo (Hearps et al., 2016).

La edad temprana de la mayoría de los niños tratados por LLA, sugiere que los déficits probablemente estén respaldados por la interrupción de las redes neuronales en maduración. Esto es debido a que la corteza prefrontal y las fibras de asociación son las últimas áreas en madurar. Estas siguen siendo las más vulnerables al daño por factores externos como el metotrexato y esteroides (Hearps et al., 2016).

Según la American Cancer Society (2019), la quimioterapia se define como un tratamiento que se caracteriza por el empleo de medicamentos que buscan tratar cualquier enfermedad oncológica, destruyendo células cancerosas a través del todo el cuerpo. Por lo que, este tratamiento es recomendando para células cancerosas que no se encuentran en una determinada localización dentro del cuerpo, pues para ello, se recomienda tratamientos como radioterapia o cirugías.

Con respecto a los tipos de quimioterapia, De Vita (2000, citado en De Vita et al., 2000), menciona que existen tres maneras de emplearla. La quimioterapia de inducción se administra a los pacientes que presentan el cáncer en una etapa avanzada y no se cuenta con un tratamiento alternativo. La quimioterapia adyuvante es considerada como un tratamiento sistémico, ya que se utiliza antineoplásicos u hormonas, luego de haberse tratado el tumor por medio de otro tipo de tratamiento (cirugía o radioterapia). Finalmente, la quimioterapia neoadyuvante o primaria: se utiliza como

tratamiento inicial cuando el tumor localizado cuenta con una alternativa de tratamiento, aunque este probablemente no es efectivo.

Por otro lado, la American Cancer Society (2019) manifiesta que, entre los principales efectos secundarios de la quimioterapia, se observan los siguientes: Extremo cansancio, alopecia, cambios de apetito, dificultades para concentrarse y enfocar la atención en algún estímulo, probables problemas de fertilidad, cambios en las funciones sexuales de la persona, problemas renales y estomacales, cambios de peso, anemia e infecciones, predisposición para presentar sangrados y moretones fácilmente como posibles déficits cognitivo.

2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Lassaletta (2016) explica que la fisiopatología de la leucemia linfoblástica aguda es producto de la transformación maligna de una célula progenitora linfoide inmadura. Esta célula tiene la propiedad de propagarse y formar un clon de células progenitoras idénticas bloqueadas en un punto de su diferenciación. En el proceso de la leucemia linfoblástica aguda, estos eventos se producen durante el desarrollo de la estirpe linfoide. Los precursores linfoides tienen una alta medida de proliferación y de reajustes genéticos. Estas características ayudan a la manifestación de mutaciones espontáneas y de otras alteraciones citogenéticas que favorecen la variación celular maligna.

Los síntomas iniciales del LLA se deben al resultado de la infiltración de los linfoblastos en la médula ósea. Estos síntomas se expresan en los pacientes como anemia (palidez, astenia), trombopenia (equímosis, petequias) y neutropenia (fiebre). Es por esto que la descripción clínica de los pacientes con leucemia linfoblástica aguda se describe en la infiltración de la médula ósea de los blastos y la extensión extramedular de la enfermedad. Así mismo, el tratamiento de los pacientes pediátricos diagnosticados con leucemia linfoblástica comprende tres fases: inducción, intensificación (consolidación) y mantenimiento. La duración total del

tratamiento puede durar de dos a tres años aproximadamente (Lasarreta, 2016).

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es la forma más común de cáncer en la niñez, aunque su tratamiento y por ende el porcentaje de sobrevivencia a esta enfermedad ha mejorado. Sin embargo, a pesar de que este pronóstico ha mejorado, existe evidencia del severo impacto del tratamiento en el sistema nervioso central y consecuentemente en el desarrollo cognitivo (Argyriou et al., 2011; Gatta et al., 2002). Por lo tanto, existe una preocupación creciente por comprender y mejorar la calidad de vida de los pacientes sobrevivientes a LLA para favorecer el adecuado desarrollo en las etapas posteriores del desarrollo.

Entre los déficits cognitivos encontrados con mayor frecuencia en los niños con LLA que reciben quimioterapia, están los relacionados con la velocidad de procesamiento, la memoria de trabajo, la flexibilidad cognitiva y el nivel de atención, siendo este último uno de los más afectados en este tipo de pacientes (Kunin-Batson et al., 2014; Liu et al., 2018; Luxton et al., 2014; Martínez-Triana et al., 2013; Van Der Plas et al., 2017). Por lo tanto, la sobrevivencia a la enfermedad debido al tratamiento quimioterapéutico parece provocar efectos negativos en el aprendizaje del paciente y, por consiguiente, complicaciones en el rendimiento académico de los menores (Gatta et al., 2002). Como se revisa brevemente a continuación, los hallazgos hasta ahora pueden considerarse cuestionables, por lo que se justifica una actualización mediante una revisión sistemática que permita encontrar nuevos datos (mayor número de población y menor

heterogeneidad) en los últimos años sobre los efectos de la quimioterapia en niños con diagnóstico de LLA en relación a la cognición y rendimiento académico descrito anteriormente.

Liu et al. (2018) buscaron determinar el perfil de funciones ejecutivas de pacientes pediátricos que hayan recibido quimioterapia, evaluando a 158 niños de edades promedio a 9 años que habían sido diagnosticados con leucemia linfoblástica aguda. En los resultados se encontraron que los pacientes pediátricos que habían recibido este tipo de tratamiento presentaban un mayor deterioro cognitivo en el nivel de atención (selectiva y sostenida). Estos resultados sugieren que la exposición directa a la quimioterapia sería significativa para predecir el desarrollo cognitivo posterior de los menores.

De igual manera, Van Der Plas et al. (2017) estudiaron los efectos de la quimioterapia en el desarrollo cognitivo. Ellos midieron el nivel de varias funciones ejecutivas en 130 niños de 8 a 18 años con leucemia linfoblástica aguda y que hayan recibido este tratamiento y lo compararon con el nivel de un grupo control. En esta evaluación se concluyó que la memoria de trabajo como el nivel de atención eran las funciones más alteradas en comparación al grupo control. Así mismo, en este estudio se destacó que habría mayores problemas con respecto a la atención selectiva.

De forma similar, estos efectos perjudiciales para el desarrollo cognitivo de los pacientes también fueron encontrados por Kunin-Batson, Kadan-Lottick y Neglia (2014), Luxton, Brinkman, Kimberg, Robison, Hudson y Krull (2014), y Martínez-Triana, Guerra-González y González-

Otero (2013). Sin embargo, otros estudios, como por ejemplo el de Brown y colaboradores (1998), encontraron que el efecto en la dimensión cognitiva si bien es significativo, parece no tener un impacto mayor en el desempeño académico del paciente. Esta inconsistencia entre los efectos cognitivos del tratamiento del LLA y su presumible relación negativa con el desempeño cognitivo requiere aún mayor análisis. Aunque existen síntesis de investigaciones o revisiones sistemáticas como los mencionados en el párrafo anterior, que permiten tener un panorama general de los efectos de esta enfermedad, no es de conocimiento del investigador que exista dicho estudio tomando en cuenta principalmente los estudios producidos en el Perú. Esto resulta necesario pues se trata de un contexto donde la oncología pediátrica se ve generalmente desprovista de recursos como estos para orientar sus tratamientos a nivel físico y neuropsicológico.

Martínez-Triana, Guerra-González y González-Otero (2013) buscaron conocer la afectación neurocognitiva producida por la quimioterapia en pacientes de 6 a 32 años diagnosticados con leucemia linfoblástica aguda. Por tal motivo, midieron el rendimiento intelectual de 77 pacientes de las características mencionadas anteriormente por medio de pruebas de inteligencia. En los resultados se halló que las afectaciones estaban relacionadas con la memoria inmediata, velocidad de procesamiento, organización visoespacial, así como una gran dificultad con respecto al nivel atencional.

Por último, Buizer et al. (2009) realizaron una revisión sistemática sobre los efectos de la quimioterapia en el desarrollo neurocognitivo de

pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda. Esta revisión se hizo con 20 artículos científicos que datan del año 1997 hasta el 2009, se encontró que la edad y sexo son factores de riesgo. Mientras menos edad tenga el paciente hay más predisposición para la aparición de un deterioro cognitivo al recibir quimioterapia. Del mismo modo, ocurre con el sexo, ya que en las mujeres habría mayores dificultades atencionales que en los varones.

En línea con lo expuesto, el presente estudio busca atender esta necesidad a partir de la pregunta: ¿Cuáles son las características de los efectos en el desarrollo cognitivo y desempeño académico de pacientes sobrevivientes de LLA que fueron tratados con quimioterapia? Por lo tanto, el objetivo de esta investigación es sintetizar y examinar crítica y sistemáticamente la literatura científica existente hasta la fecha sobre los efectos cognitivos y académicos de la quimioterapia en pacientes sobrevivientes de LLA.

3 JUSTIFICACIÓN

En la actualidad, los estudios de revisión sistemática permiten establecer aspectos conceptuales a partir de los hallazgos alcanzados por los estudios que se revisan. Donnelly y colaboradores (2016) describen a los procesos cognitivos como el conjunto de procesos mentales que contribuyen a la comprensión, memoria, intelecto y a la acción. Así mismo, éstos se diferencian de las funciones ejecutivas, ya que éstas últimas son definidas como el conjunto de operaciones cognitivas que subyacen a la selección, programación, coordinación y supervisión de procesos complejos y dirigidos por objetivos que intervienen en la percepción, memoria y la acción.

En el estudio de revisión realizado por Moleski (2000) diversos estudios compararon la función cognitiva de grupos de sobrevivientes de LLA con grupos de control sanos donde los resultados reportaron puntajes significativamente menores en el grupo de sobrevivientes. Sin embargo, los cambios microestructurales en el cerebro resultantes del tratamiento de la LLA en la infancia aún no están claros por lo que se requiere mayor investigación (Ikonomidou, 2018).

Aunque el funcionamiento cognitivo a largo plazo de los sobrevivientes de la LLA tratados sólo con quimioterapia se ha evaluado en comparación con diferentes grupos, los resultados no han sido concluyentes (Lofstad et al., 2009). Lo cual motiva la ejecución del presente estudio. Así mismo, Si bien los déficits neuropsicológicos han sido bien documentados

en esta población, también hay cada vez más pruebas de la disminución del rendimiento académico entre sobrevivientes de LLA (Moore et al., 2016).

Desde un nivel teórico-conceptual, el estudio se justifica debido a que resumirá y profundizará sobre los efectos en temas relacionados en el desarrollo cognitivo y desempeño académico de pacientes sobrevivientes de LLA que fueron tratados con quimioterapia. Además, que a partir de este estudio se podrá conocer nueva evidencia científica

actualizada sobre los efectos de la quimioterapia en la cognición y rendimiento académico que presentan los pacientes oncológicos pediátricos que recibieron tratamiento por quimioterapia de inducción.

A nivel teórico-metodológico, los estudios no siempre son homogéneos, situación que dificulta generalizar y trasladar la evidencia a la práctica clínica. Sobre todo, cuando la muestra es global y la variabilidad también puede deberse a las diferentes regiones del mundo de donde provienen los estudios. A nivel teórico, esta investigación se justifica ya que es un nuevo aporte a las recopilaciones actualizadas de investigaciones que señalan las secuelas del desarrollo cognitivo y rendimiento académico a pacientes oncopediátricos sobrevivientes de LLA que hayan tenido tratamiento de quimioterapia. La metodología de la revisión sistemática, aplicada a los estudios que datan de la década del noventa, son de mucha utilidad para la práctica clínica, favoreciendo la aplicación de tratamientos basados en la evidencia (Arévalo, 2009).

Se podrá obtener y sistematizar información sobre qué áreas presentan déficits en la cognición y rendimiento académico por efectos de la quimioterapia en pacientes oncopediátricos con diagnóstico de LLA. Así se conocería aquellas áreas que necesitan mayor estimulación, permitiendo diseñar un programa de intervención y/o rehabilitar las áreas cognitivas disminuidas.

En el desarrollo neurocognitivo a nivel atencional es necesario conocer qué etapas serían claves para desarrollar adecuados niveles de atención en el individuo. Es decir, a nivel de desarrollo neurocognitivo se puede conocer el proceso de maduración para así, reconocer los hitos más importantes en el crecimiento del niño con el fin de brindarle mayores oportunidades para alcanzar la maduración cognitiva esperada a su edad con respecto a sus procesos atencionales (Bressler, 2002; Fernández y González, 2008).

En un estudio que realizaron Jain et al (2009), se encontró que los niños diagnosticados y tratados por LLA presentan un desempeño deficiente en determinados tipos de atención y de control ejecutivo, y que este desempeño está influenciado por el sexo y la intensidad del tratamiento.

Mientras que otro factor clave es la fase de desarrollo, como aquella comprendida entre los 7 y 12 años, pues aquí el menor requerirá mayor mielinización y producción de neurotransmisores que permiten que el niño consolide completamente la capacidad de detección y discriminación (atención selectiva), así como habilidades referidas a permanecer mayor

tiempo involucrado a una actividad (atención sostenida) (Bressler, 2002). Por lo que, si se quisiera evaluar los procesos atencionales en este periodo, se recomendaría realizar la evaluación, enfocándose en los componentes de atención selectiva y atención sostenida, pues es recién hasta estas edades en donde ambos componentes son dominados por el menor (Rosselli, Matute y Ardila, 2010).

En cuanto al éxito en el desempeño académico, se trata del nivel de compromiso con actividades educativas, a la satisfacción por y adquisición de conocimientos, habilidades y competencias deseadas, y la persistencia y logro de resultados educativos (Donnelly et al., 2016). Con relación a la leucemia linfoblástica pediátrica aguda, los estudios han encontrado que algunos sobrevivientes experimentan impedimentos en el logro académico similares a los encontrados en niños con problemas de aprendizaje (Powers et al., 1995). Sobre todo, se encuentra que niños, niñas y adolescentes con LLA que fueron tratados con quimioterapia pueden estar en riesgo de similares deficiencias académicas y cognitivas relacionadas al tratamiento (Kadan-Lottick & Kunin-Batson, 2015).

Aunque la mayoría de los estudios en esta línea encuentran un efecto adverso del tratamiento de LLA en el desempeño académico, los resultados no son concluyentes. Algunos estudios encuentran que la deficiencia intelectual y la dificultad académica son visibles sobre todo en el año posterior al tratamiento en pacientes oncopediátricos (Espy et al., 2001). Por otro lado, otros estudios longitudinales que se enfocan en el efecto tardío de este tratamiento sostienen que la variación intelectual y académica no es

significativa en función al tiempo de diagnóstico y tratamiento (Brown et al., 1999). Por lo tanto, la investigación sobre los efectos del tratamiento quimioterapéutico de la LLA demanda mayor atención de modo que se puedan definir sus efectos a nivel académico.

En conclusión, si es que en algunas de las etapas descritas ocurriera algún problema relacionado a la mielinización, conectividad u otras afectaciones cerebrales, podrían generar dificultades en el desarrollo del niño a nivel atencional (Cheung y Krull, 2015).

En consecuencia, y por lo expuesto anteriormente, es necesario conocer la evidencia publicada y actualizada, así como promover la toma de decisiones en investigación y en la práctica clínica basada en la evidencia. Así también, permitirá la actualización de las revisiones sistemáticas existentes sobre las secuelas cognitivas y rendimiento académico inducido por quimioterapia a población infantil oncológica con diagnóstico de leucemia linfática aguda, exponer la realidad (desde su reconocimiento y descripción), replantear su estudio y su intervención especializada.

4 LIMITACIONES DE LA INVESTIGACION

Una limitación para este tipo de estudio es la facilidad de acceso a las bases de datos o fuentes bibliográficas necesarias. La unidad de análisis de una revisión sistemática es el estudio científico. En esta investigación, serán considerados aquellos estudios publicados a través de revistas académicas; sin embargo, no todas ellas son de libre acceso, algunas son de acceso restringido a algunas instituciones o condicionadas a pago. Esto puede limitar la lectura completa de los artículos. Además, las bases de datos especializadas se comprenden como un servicio de búsqueda usualmente asignado a la consulta de artículos en revistas científicas, fondos bibliotecarios, etc. Estas bases de datos no suelen estar adoptado por los buscadores y directorios más usuales de la web, por lo que su acceso también se encuentra limitado a nivel institucional, académico y profesional (Tinto, 2009).

En una revisión sistemática se deberían incluir todos los estudios independientemente de su idioma. Sin embargo, debido a los recursos disponibles a este estudio, se incluyeron únicamente trabajos en inglés y español. Por tanto, el acceso a la bibliografía es una posible limitación (Tinto, 2009).

5 OBJETIVOS

5.1. Objetivo General

Sintetizar las evidencias científicas disponibles en la literatura científica sobre los efectos en la cognición y el desempeño académico por la quimioterapia de inducción en pacientes sobrevivientes con diagnóstico de leucemia linfática aguda.

5.2. Objetivos Específicos

- a. Identificar el efecto en la cognición de la quimioterapia de inducción en pacientes sobrevivientes con diagnóstico de leucemia linfática aguda.
- b. Identificar el efecto en el desempeño académico de la quimioterapia de inducción en pacientes sobrevivientes con diagnóstico de leucemia linfática aguda.

6 METODOLOGÍA

De acuerdo con los objetivos de investigación, este estudio siguió un diseño teórico de tipo revisión sistemática (Montero & León, 2007). La revisión sistemática, síntesis de investigación y revisión de investigación son términos que se utilizan indistintamente por lo general y hacen referencia al conjunto de características de la revisión de la literatura y se distinguen principalmente por el objetivo que persiguen: integrar la investigación empírica con el propósito de identificar generalizaciones (H. Cooper et al., 2019). Más allá de ser un proceso sistemático, su objetivo es presentar de manera resumida el estado del arte de un campo teniendo en cuenta un foco, objetivo, perspectiva, alcance, organización y audiencia (H. Cooper et al., 2019; H. M. Cooper, 1988).

La revisión sistemática según Abaira (2003, citado en Londoño, 2014) es de diseño retrospectivo y en cuanto al tipo de investigación es secundaria. Así también, por la inclusión de estadísticos (nivel de significación y estimadores del tamaño del efecto) y análisis de heterogeneidad se considera un estudio meta-analítico convencional basado en modelos de efectos aleatorios.

Así mismo, con relación al nivel del estudio, este trabajo es una investigación básica, debido a que tiene como fin responder a una pregunta, generando información a partir de ella, sin buscar modificar la realidad; mientras que, se trata de un estudio tipo no experimental, debido a que, no se manipula variable alguna (Hernández, Fernández y Baptista, 2010).

Tanto las revisiones sistemáticas, como los estudios de metaanálisis han pasado a ser esenciales en la psicología basada en la evidencia. Este último aportando un resumen sobre el efecto de los estudios encontrados apoyado en criterios estadísticos. Generalmente, este tipo de metodología busca brindar un panorama comprensivo y estructurado de los hallazgos científicos en un campo. Más aún, en muchos casos, este tipo de estudios permite sentar bases para prácticas médicas o para evidenciar la necesidad de investigación a partir de los vacíos de conocimiento que encuentra (Moher et al., 2009). Por lo tanto, su importancia no solo se refleja en la ciencia sino también en la práctica profesional.

Las revisiones sistemáticas cualitativas y los trabajos de metaanálisis (revisiones sistemáticas cuantitativas) deben ser sometidos a una lectura rigurosa que logre valorar el rigor del proceso de investigación y la calidad de sus pruebas (Navarro, D. y Monterde-Bort, H., 2018)

Para mejorar la calidad y consistencia de la investigación de revisión sistemática y metaanálisis, Moher y colaboradores (Moher et al., 2009) desarrollaron PRISMA, que por sus siglas en inglés se refiere a los elementos de información preferidos para las revisiones sistemáticas y los meta-análisis. A través de esta herramienta, el investigador puede definir a priori una ruta para cada proceso y actividad en la revisión de la literatura (Moher et al., 2016). Además, PRISMA, o su última versión PRISMA-P, es la herramienta más utilizada en el campo de la salud (H. Cooper et al., 2019).

Por este motivo, el presente estudio utiliza el protocolo PRISMA como herramienta para guiar el alcance del objetivo de estudio. Tratándose así de una investigación tipo revisión sistemática que es complementada con un meta-análisis. A continuación, se definen las variables de interés conceptual y operacionalmente. Así mismo, en las siguientes subsecciones se presentan las distintas características del estudio siguiendo la secuencia propuesta por Moher y colaboradores (Moher et al., 2009; Shamseer et al., 2015).

Tabla 1*Definición operacional de variables*

Variable	Definición operacional	Indicadores
Quimioterapia	Es un tipo de tratamiento oncológico, sistémico, basado en la administración de fármacos (quimioterápicos) para detener la acción o interferir la actividad de las células cancerosas. (Lassaletta,2016)	• Esquema de quimioterapia de inducción
Cognición	El conjunto de procesos mentales que contribuyen a la comprensión, memoria, intelecto y a la acción. Las capacidades cognitivas como la memoria, la atención, el lenguaje, la percepción, la solución de problemas o la inteligencia y la planificación involucran funciones cerebrales sofisticadas y únicas. (Kolb & Whishaw, 2017)	• Memoria de trabajo / velocidad de procesamiento • Memoria audioverbal/velocidad motora • Atención selectiva y dividida • Habilidades verbales y visomotoras • Funciones ejecutivas (flexibilidad cognitiva/inhibición) • Coeficiente Intelectual
Desempeño académico	Es una medida de las capacidades del alumno, que expresa lo que éste ha aprendido a lo largo del proceso formativo. En este sentido, el rendimiento académico está vinculado ala aptitud. (Coello, Y., & Cachon, C., 2017)	• Desatención, deficit atencional. • Logro y rendimiento academico (la lectura de palabras, comprender oraciones , soluciones a problemas matematicos) • Percepción de los maestros sobre el comportamiento en los niños en el aula. Hiperactividad.

6.1. Criterios de elegibilidad

Los estudios se seleccionaron de acuerdo con los siguientes criterios predefinidos, los cuales consideran especificar los participantes, la intervención y el *outcome* o resultados de la metodología PICO (*Participants, Intervention, Comparison, Outcome*):

- Tipo de estudio: Estudios de diseños experimentales con grupo control. Se excluirán estudios teóricos o de revisión, y estudios experimentales sin grupo control.
- Participantes: Estudios que investiguen sobre niños, niñas o adolescentes con un límite superior de 17 años que hayan recibido tratamiento y hayan sobrevivido a la leucemia linfoblástica aguda.
- Intervención: Estudios que consideren pacientes que hayan sido intervenidos con quimioterapia de por lo menos la fase de inducción para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda pediátrica.
- Resultado: Estudios que investiguen el efecto del tratamiento o intervención a nivel cognitivo y/o desempeño académico del paciente.
- Idioma: Se consideraron únicamente los estudios en inglés y español, sin restricción de tiempo.

6.2. Fuentes de información

En este estudio se consultaron las bases de datos como fuente principal de información. En la selección de estas se incluye bases de datos europeos, americanos frente a otras realidades como latinoamericana y en particular datos peruanos que permitan acceder a aplicaciones de ese conocimiento en investigaciones en esas áreas geográficas. Por tanto, las fuentes de información fueron:

- Medline/PubMed
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>
- PsycINFO
<https://www.apa.org/pubs/databases/psycinfo>
- Web of Science
<http://webofknowledge.com/WOS>
- Scopus
<https://www.scopus.com/>
- SciELO
<https://scielo.org/es/>
- LILACS/ Biblioteca virtual de salud
<https://lilacs.bvsalud.org/es/>
- RENATI – SUNEDU, Perú.
<http://renati.sunedu.gob.pe/>

6.3. Estrategia de búsqueda

Una vez aprobado y registrado el protocolo del estudio, se procedió a generar la estrategia de búsqueda y la temporalidad asignada a la misma.

La estrategia de búsqueda permitió elaborar un plan de la fase de búsqueda de los estudios primarios. Este apartado es esencial ya que uno de sus productos principales serán los estudios que se incluirán en la revisión o síntesis de investigación. Por lo tanto, es necesario incluir mínimamente un proyecto de estrategia de búsqueda que guíe el estudio en una base de datos y que represente la búsqueda que se realizará en el resto (Shamseer et al., 2015).

Asimismo, cabe precisar que las revisiones sistemáticas según el centro CochraneIberoamericano (2011), “tienen el objetivo de reunir toda la evidencia empírica que cumple unos criterios de elegibilidad previamente establecidos, con el fin de responder una pregunta de investigación”. Para tal fin, se preparó el protocolo del estudio, que según los autores permitirá la sistematización de la información, reducirá sesgos o arbitrariedades en la toma de decisiones anticipando potenciales dificultades (Moher y otros., 2015)

La estrategia de búsqueda utiliza términos o palabras claves asociados a los criterios de elegibilidad en función a su combinación con términos MeSH, DeCS y ordenadores booleanos. La búsqueda se realizó del 01 al 30 de noviembre del 2020. En la table 2 se presentan los conceptos

base sobre los que se realizó la identificación de términos MeSC y DeCS utilizados en la búsqueda como se presentan en el Anexo 1 y Anexo 2, respectivamente.

Tabla 2

Conceptos clave de la estrategia de búsqueda

	Concepto en español	Concepto en inglés
1	Leucemia linfoblástica aguda	Acute lymphocytic leukemia
2	Niñez	Childhood
3	Quimioterapia	Chemotherapy
4	Efectos en la cognición	Effects in cognition
5	Efectos en desempeño académico	Effects in academic performance

Fuente: Elaboración propia.

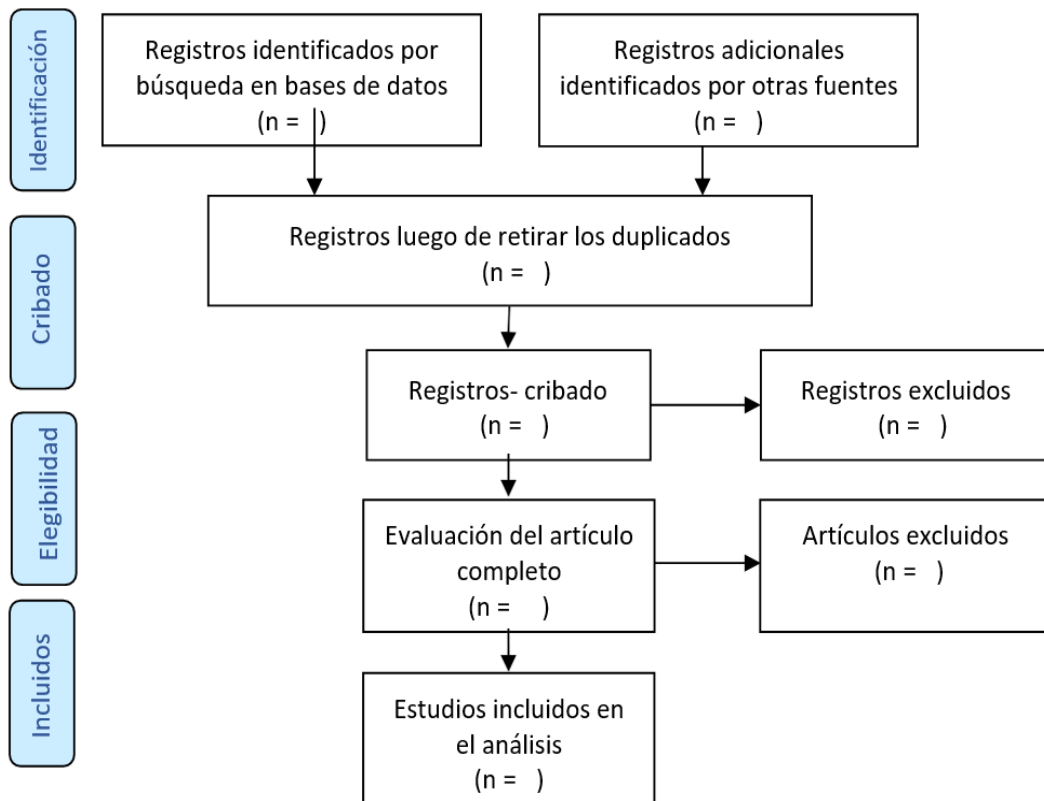
6.4. Selección de estudios y evaluación de la calidad

Los resultados obtenidos a partir de las búsquedas en la base de datos predefinidas fueron sometidas al proceso sugerido por Moher y colaboradores (2009) el cual se representa en la Figura 1. El investigador realizó la búsqueda en días diferentes para evitar algún sesgo por fatiga y posteriormente se realizó una revisión de los procedimientos y resultados alcanzados. Esto para emular la participación de dos investigadores que es lo recomendado. Como se observa en la Figura 1, el cribado inicial se hizo sobre los datos de registro en un primer momento y posteriormente sobre el título y resumen. La verificación de los criterios de elegibilidad según los

aspectos previamente definidos se hizo con la lectura a texto completo de cada artículo. El acceso a los artículos fue a través de las bases de datos o repositorios de acceso abierto.

Figura 1

Diagrama de flujo de las fases de la revisión de la literatura



Nota. El flujograma PRISMA (Moher, Liberati, Tetzlaff y Altman, 2009) sugiere empezar con la identificación de registros en las bases de datos para luego en un cribado inicial se retiren los registros duplicados. Posteriormente se lleva a cabo la elegibilidad de los estudios según los criterios de exclusión e inclusión.

La primera parte del diagrama de flujo de la revisión de la literatura y meta-análisis es la identificación. En esta fase se ubican los registros identificados en las bases de datos y se retiran los estudios duplicados. En la segunda parte

llamada cribado se obtienen los registros cribados tras la previa eliminación de los registros excluidos. En la tercera parte llamada elegibilidad se realiza la evaluación del artículo completo. La última fase consiste en presentar los estudios o número total de estudios incluidos (Urrutia, G. & Bonfill, X., 2010).

6.5. Extracción de los datos

Para la extracción de datos se desarrolló una ficha de recolección de datos. Tras la aprobación de la ficha, se aplicó como prueba piloto con una muestra de un artículo escogido aleatoriamente por el investigador. Los incluidos corresponden a los datos de identificación y a los relacionados con los criterios de selección. Se priorizó la información relacionada a los objetivos de investigación e información indirecta que permita aclarar el panorama de los estudios sobre la leucemia linfoblástica aguda pediátrica. Por ejemplo: los datos de participantes podrían incluir información no solo de su rendimiento académico, sino también del acceso a educación complementaria.

Además, a partir de lo reportado en cada artículo de investigación, se extrajeron los resultados de las medias, las desviaciones estándar y los tamaños de muestra. El análisis permitió calcular una estimación del efecto y la varianza muestral estimada de los estudios incluidos.

6.6. Aspectos éticos

El presente estudio cuenta con la aprobación de la Dirección Universitaria de Investigación, Ciencia y Tecnología de la Universidad Peruana Cayetano Heredia. Además, la investigación ha sido revisada y registrada en la Dirección Universitaria de Investigación, Ciencia y Tecnología de la Universidad Peruana Cayetano Heredia (UPCH) con fecha 27 de octubre de 2020 con registro SIDISI N°204025, es importante mencionar que las revisiones sistemáticas no requieren aprobación del Comité Institucional de Ética de la UPCH (Anexo 5).

6.7. Evaluación del riesgo de sesgo

Evaluar el riesgo de sesgo es el aspecto que otorga calidad científica a la investigación, por lo que su atención debe ser primordial. A través de un control adecuado de las posibles interferencias que puedan originar resultados tendenciosos se garantiza la reproductibilidad del estudio, atributo indispensable de trabajos científicos. Con este fin, se utilizará la lista de chequeo GRADE (por sus siglas en inglés) que permite evaluar un estudio en función a cinco ejes principales: limitaciones del estudio, consistencia de resultados, evidencia indirecta, imprecisiones y sesgo de publicación (Guyatt, Oxman, Kunz, et al., 2009; Guyatt, Oxman, Vist, et al., 2009). El Sistema GRADE logra la evaluación del riesgo de sesgo, confianza, heterogeneidad, precisión y publicación de sesgo. (Centro Cochrane Iberoamericano, 2011)

6.8. Síntesis y análisis de los datos

La obtención de medidas de resumen y el análisis a partir de ellas se facilitó tras garantizar en la medida de lo posible la homogeneidad de los estudios. Por tanto, dado que los datos fueron homogéneos en términos del diseño y resultados estadísticos de comparación, se aplicó el modelo de efectos aleatorios para el metaanálisis.

El análisis se llevó a cabo utilizando la diferencia media estandarizada o g de Hedge (ecuación 1) para la estimación del efecto y se utilizó un modelo de efectos aleatorios. La magnitud de la heterogeneidad (τ^2) se estimó utilizando el estimador de máxima verosimilitud restringida (Viechtbauer, 2010). Además, se aplicó la prueba Q de heterogeneidad (Cochran, 1954) y se calculó el estadístico I^2 (Higgins & Thompson, 2002). Los valores de I^2 superiores al 25%, 50% y 75% indican una heterogeneidad baja, moderada y alta, respectivamente (Higgins et al., 2003).

En cuanto al gráfico del embudo, la prueba de correlación de rangos (Begg & Mazumdar, 1994) y la prueba de regresión (Sterne & Egger, 2006), utilizando el error estándar de los resultados observados como predictor, se utilizaron para comprobar la asimetría en el mismo. El análisis se llevó a cabo utilizando R (versión 4.1.1) (R Development Core Team, 2020) y el paquete Metafor (versión 3.0.2) (Viechtbauer, 2010).

Los datos obtenidos corresponden a estudios experimentales con grupo control. Teniendo en cuenta que muchas publicaciones presentan estudios anidados cuyo reporte compara diversas condiciones que van más allá de la experimental y control, este estudio se enfocará en resultados brutos reportados. Es decir, la información que se recogió corresponde a el tamaño de muestra, media, y desviación estándar. A partir de dichos datos, el metaanálisis se basó en la ecuación (1) para la obtención de las medidas de resumen o tamaño del efecto de cada estudio de interés.

$$(1) \quad d = \frac{\bar{X}_1 - \bar{X}_2}{S_{within}}$$

$$S_{within} = \sqrt{\frac{(n_1 - 1)S_1^2 + (n_2 - 1)S_2^2}{n_1 + n_2 - 2}}$$

donde d es la medida del tamaño del efecto, $\bar{X}_1$ representa la media de la muestra 1 y $\bar{X}_2$, la media de la muestra 2. En el caso del presente estudio, las 2 muestras son la muestra de interés y la muestra control. El S_{within} es la varianza agrupada cuyo cálculo se encuentra en la segunda ecuación. En esta ecuación se tiene n , que representa el tamaño de la muestra, y S_1 y S_2 que representa la varianza de cada muestra.

Los cálculos para obtener estos resultados fueron computarizados, para lo cual se utilizó el programa R versión 4.1.1. (R Core Team, 2020) y con el uso del paquete Metafor (Viechtbauer, 2010). Con este software, los datos obtenidos de cada estudio (tamaño de muestra, media, y desviación estándar), fueron suficientes para hallar las medidas de interés y proceder

con los análisis necesarios. El cálculo de la varianza fue realizado de manera interna por el programa para obtener el tamaño del efecto

7 RESULTADOS

Los resultados incluyen 12 estudios de los cuales 3 presentaron datos sobre el efecto en el desempeño académico y 9 sobre el efecto en la cognición. Vale la pena mencionar que dos de esos estudios se reportaron en una misma investigación (i.e. estudios anidados), por lo que la Tabla 3 que presenta estos estudios incluye las 11 publicaciones que se analizaron. A continuación, se presentan los resultados parciales por cada subgrupo y el resultado total de los estudios ajustados al modelo de efectos aleatorios.

7.1. Selección de estudios

La búsqueda bibliográfica permitió identificar 272 estudios en las siguientes bases de datos: APA PsycArticles; APA PsycInfo, PubMed, Web of Science (colección principal), Scielo, LILACS y RENATI. Tras eliminar los duplicados, 164 estudios fueron revisados mediante la lectura de los títulos y resúmenes. Se excluyeron 49 publicaciones, siendo las principales razones el idioma, el tipo de estudio, el campo de la investigación y las características de los participantes. Los 115 estudios restantes fueron revisados más a fondo mediante la lectura de los textos completos.

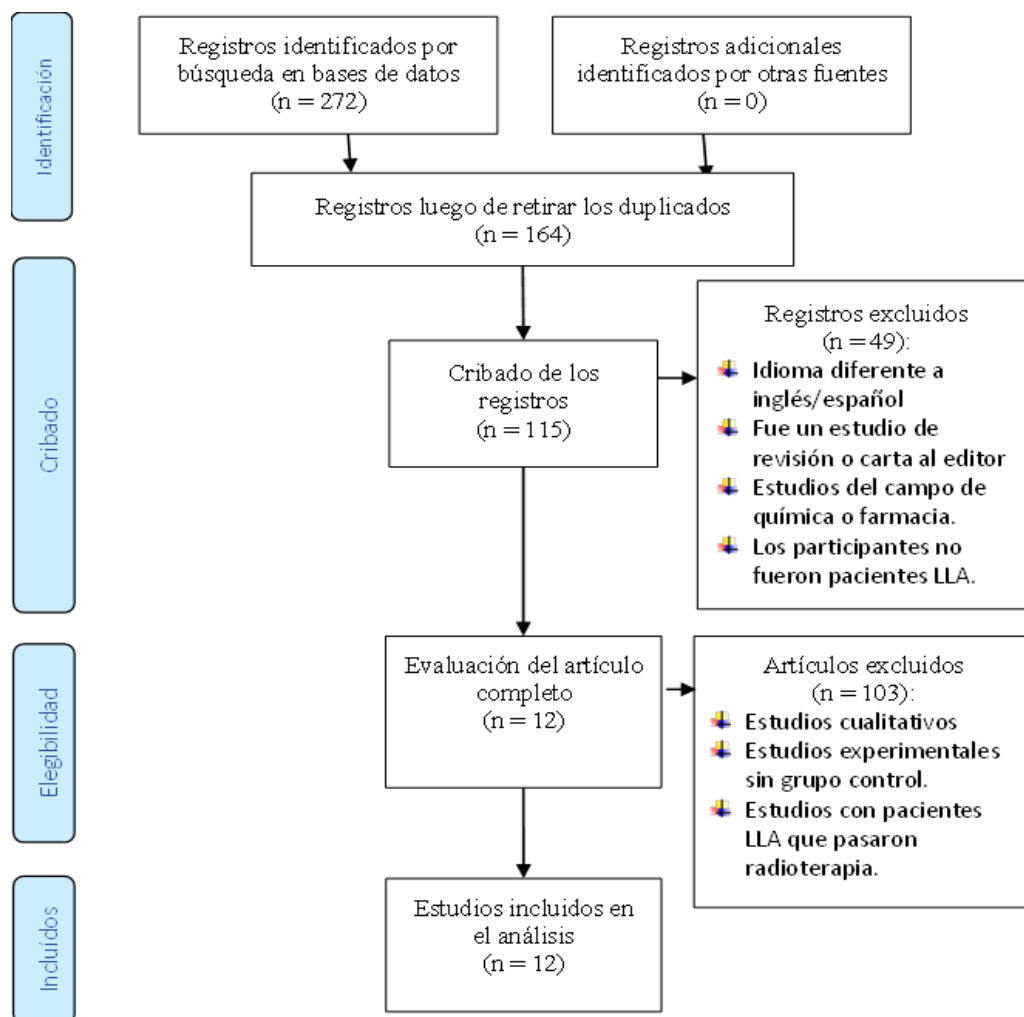
En esta fase, los estudios fueron excluidos porque no fueron estudios cualitativos, porque siendo estudios experimentales no incluían un grupo control, porque los pacientes no habían pasado únicamente

quimioterapia inducida, la fuente de información fueron los padres y madres mas no el paciente, y porque fueron estudios que, aunque incluían las variables de interés, se enfocaban en las diferencias moleculares desde el punto de vista farmacológico.

Finalmente, se incluyeron 12 estudios que cumplían los criterios de inclusión y eran compatibles con el meta-análisis, de los cuales 3 informaban de los efectos en el desempeño académico y 9 de los efectos en la cognición. Los detalles del proceso de selección de estudios se presentan en la Figura 2.

Figura 2

Proceso de selección de los estudios



Fuente: Modelo de flujograma PRISMA (Moher, Liberati, Tetzlaff y Altman, 2009)

Tabla 3

Información de registro de los estudios seleccionados

Nr.	Autores	Año	Título del estudio	Base de datos	Revista
1	Raymond-Speden et al. *	2000	Intellectual, neuropsychological and academic functioning in long-term survivors of leukemia	APA	Journal of Pediatric Psychology
2	Précourt et al.	2002	Verbal cognitive functioning and learning in girls treated for acute lymphoblastic leukemia by chemotherapy with or without cranial irradiation	PubMed	Developmental Neuropsychology
3	Buizer et al.	2006	Behavioral and educational limitations after chemotherapy for childhood acute lymphoblastic leukemia or Wilms tumor	APA	Cancer
4	Carey et al.	2008	Reduced frontal white matter volume in long-term childhood leukemia survivors: a voxel-based morphometry study	PubMed	American Journal of Neuroradiology
5	Lofstad et al.	2008	Cognitive outcome in children and adolescents treated for acute lymphoblastic leukaemia with chemotherapy only	APA	Acta Pediátrica
6	Aukema et al.	2009	White matter fractional anisotropy correlates with speed of processing and motor speed in young childhood cancer survivors	Wos	International Journal of Radiation, Oncology, Biology, Physics
7	Nahid y Leila	2012	Comparison of intelligence quotient in children surviving leukemia who received different prophylactic central nervous system treatments	PubMed	Advanced Biomedical Research
8	Kesler et al.	2014	Altered resting state functional connectivity in young survivors of acute lymphoblastic leukemia	PubMed	Pediatric Blood & Cancer

9	Reddick et al.	2014	Prognostic factors that increase the risk for reduced white matter volumes and deficits in attention and learning for survivors of childhood cancers	PubMed	Pediatric Blood & Cancer
10	Kunin-Batson et al.	2014	The contribution of neurocognitive functioning to quality of life after childhood acute lymphoblastic leukemia	APA	Psycho-Oncology
11	Kanellopoulos et al.	2016	Neurocognitive outcome in very long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia after treatment with chemotherapy only	PubMed	Pediatric Blood & Cancer

7.2. Resultados cualitativos

En todas las muestras estudiadas por las investigaciones primarias se encontró que las funciones cognitivas y el desempeño académico son menores para los pacientes sobrevivientes de la LLA que para el grupo control. Estos resultados no son concluyentes, ya que el análisis inferencial no se sostiene igual para todos los resultados, es decir, no todas las diferencias encontradas en estos estudios alcanzaron la significancia estadística esperada. Así mismo, las investigaciones incluidas en esta revisión ampliaron su alcance más allá de identificar las diferencias entre los grupos LLA y grupo control. Sin embargo, el análisis de otras variables no fue consistente en toda la muestra, lo que limitó incluirlos en el meta-análisis para explorar la interacción de estas variables con los efectos nocivos del tratamiento quimioterapéutico en paciente pediátricos que atravesaron la LLA. A continuación, se revisan las variables más relevantes que estos estudios compararon y/o resaltaron en sus publicaciones.

Algunos estudios (Aukema et al., 2009; Buizer et al., 2006; Reddick et al., 2014) compararon esta diferencia añadiendo un tercer grupo de pacientes oncológicos. El estudio de Aukema et al. (2009) considera una muestra de 17 pacientes tratados por LLA (con dosis alta y baja de metotrexato intravenoso) y meduloblastoma y 17 pacientes sanos en el grupo control. Buizer et al. (2006) incluyeron un grupo de 36 pacientes con el tumor de Wilms. Reddick et al. (2014), además de los

grupos de interés para el presente estudio, incluyeron pacientes con tumor cerebral, siendo 199 y 184 respectivamente. Los resultados de estos estudios mostraron una disminución de la puntuación de los participantes en el grupo LLA que llevó tratamiento quimioterapéutico.

Como se ha mencionado, en algunos estudios se incluyen medidas neurofisiológicas que correlacionan con los efectos en la cognición y por ende efectos académicos de haber llevado un tratamiento quimioterapéutico para la muestra de interés. Dentro de estas variables se encuentra el volumen de la materia blanca (Carey et al., 2008; Reddick et al., 2014), conectividad funcional en estado de reposo (Kesler et al., 2014). Así mismo algunas otras variables fueron calidad de vida, tiempo desde que fueron diagnosticados (Kanellopoulos et al., 2016; Raymond-Speden et al., 2000), respuesta de padres o profesores, problemas de comportamiento (Buizer et al., 2006), asistencia a centros educativos especiales (Buizer et al., 2006), e intensidad del tratamiento (Reddick et al., 2014).

Finalmente, como se puede ver en el Anexo 3, todos los estudios incluidos en el análisis se realizaron entre los años 2000 hasta 2016. Como dato agrupado, se evaluaron niños y niñas cuyas edades oscilaron entre 4.5 y 18 años de edad y en tratamiento de quimioterapia de tipo de inducción con y sin radioterapia. Los instrumentos cognitivos o neuropsicológicos utilizados fueron: la prueba de retentiva verbal selectiva; la prueba de fichas; y la prueba de asociación de palabras orales controladas en Raymond et al. (2000), Identificación de letras y palabras del Woodcock Johnson (WJ) -III, Cálculo del WJ-III, Recuerdo de historias del WJ-III,

Prueba de creación de rastros 4 del D-KEFS (cambio de números por letras) en Carey et al. (2008), Prueba de Aprendizaje Verbal de California-Versión Infantil, subtests de comprensión y cálculo de la Batería Psicoeducativa WJ-Revisada en Precourt et al. (2002), la prueba de torre del Delis-Kaplan Executive Function System en Carey et al. (2008), Child Behavior Checklist (CBCL), Questionnaires on Behavior and Educational Achievement, Conners' Teacher Rating Scale (CTRS), y el School performance en Buizer et al. (2006), el tablero de clavijas de Purdue Pegboard Test en Aukema et al (2009).

También los Subtests de información, razonamiento matricial, secuenciación de letras y números y codificación de la Escala de Inteligencia de Wechsler para Niños, Subtests de Aprendizaje Verbal y Memoria de Imágenes de la Evaluación de Amplio Rango de Aprendizaje y Memoria. Las subpruebas de Fluidez de Letras y de Interferencia de Palabras en Color del Sistema de Función Ejecutiva Delis-Kaplan. Las subpruebas de fluidez lectora y fluidez matemática del WJ en Kesler et al. (2014). la Prueba de Rendimiento Continuo de Conner, la Prueba de Logro Individual de Wechsler en Reddick et al (2014) y Kunin- Batson et al. (2014), Test de Rendimiento Continuo de Conners-Segunda Edición, Test de Integración Visual-Motora de Beery en Kunin-Batson et al. (2014), las condiciones de denominación de colores y lectura de palabras del test de interferencia color-palabra (CWIT) del sistema Delis-Kaplan (D-KEFS), la inhibición y las condiciones de inhibición/desplazamiento del CWIT, la tarea de memoria de letras fue adaptada de Miyake, test de

aprendizaje verbal de California (CVLT-II) en Kanellopoulos et al. (2016) y la prueba retención visual de Benton en Raymond et. al (2000). En la mayoría de los estudios utilizaron las diversas versiones la Escala de Inteligencia Wechsler para niños, de acuerdo con el grupo etario en Lofstad et al. (2009).

Sin embargo, otros autores optaron por una medida general de inteligencia como Nahid et al. (2012) quienes utilizaron el test de Matrices Progresivas de Raven. Por otro lado, las pruebas utilizadas para la medición del desempeño académico fue la prueba de aprendizaje verbal de California en Kanellopoulos et al. (2016) y Precourt et al. (2002), el test de Rendimiento Continuo de Conners en Reddick et al. (2014) y Kunin-Batson et al. (2014), Wide Range Achievement test en Raymond et al (2000), las subpruebas de fluidez lectora y fluidez matemática del Woodcock-Johnson en Kesler et al. (2014). Por lo que se observa una preferencia por la escala Weschler y el test de rendimiento de Conners para la evaluación de las funciones cognitivas y el desempeño académico, respectivamente. Los puntajes cognitivos más bajos se obtuvieron en diseño de cubos, vocabulario, dígitos, DK-EFS, TMT y fluencia verbal; así también en memoria verbal y velocidad del procesamiento en Carey et. al (2008). En el WISC, el índice de concentración está disminuido, a pesar de que sus puntajes en CI (coeficiente de inteligencia) están en rango promedio.

7.3. Resultados del meta-análisis

En este estudio, el tamaño del efecto corresponde a la diferencia media estandarizada. Los resultados generales indican que el valor estandarizado estimado del promedio de las diferencias, es decir el rango en que se encuentra el valor del estimador g de Hedge, oscila entre -1.55 y 0.37 (representados en la Figura 3 por las cajas o cuadrados para cada estudio), siendo la mayoría de las estimaciones negativas (83%). En líneas generales, las diferencias fueron calculadas de la siguiente manera: valor promedio del grupo LLA menos el valor promedio del grupo control, por lo tanto, el valor negativo de las diferencias medias estandarizadas indica que, a través de todos los estudios, el grupo control tuvo un mejor puntaje que el grupo LLA.

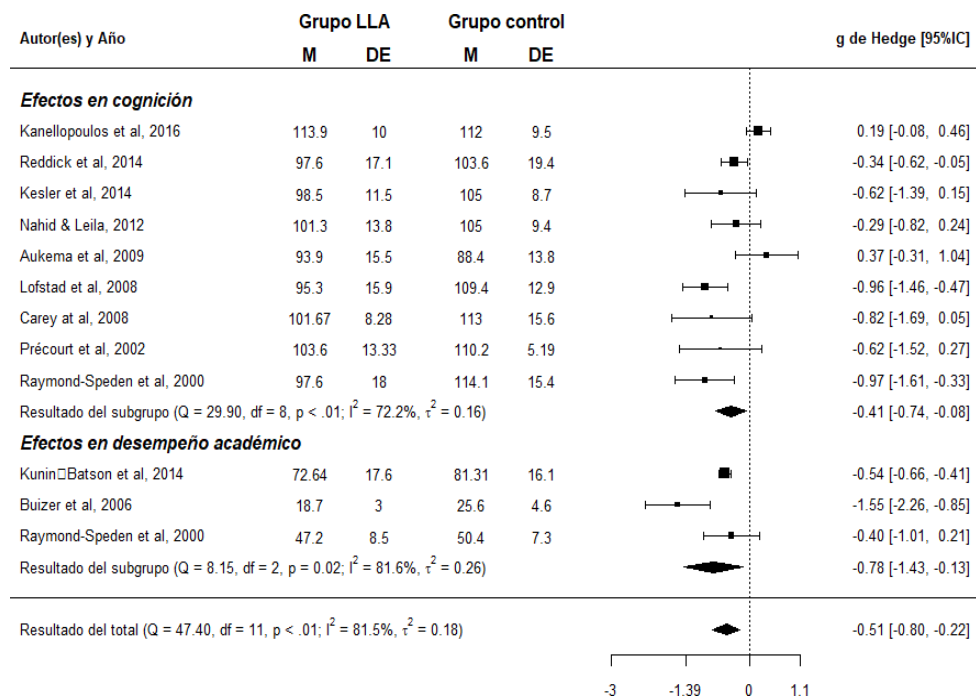
Como se visualiza en la Figura 3, el valor de la estimación de la diferencia promedio estandarizado basada en el modelo de efectos aleatorios fue de -0.51 (IC del 95%: -0.80 a -0.22). Esto sugiere que dicha estimación es estadísticamente significativa. En la Figura 1, se muestra un gráfico de bosque o *forest plot* con los resultados observados y la estimación basada en el modelo de efectos aleatorios. Sin embargo, la prueba Q indica que el tamaño del efecto de estos estudios se distribuye heterogéneamente ($Q_{(11)} = 47.40, p < 0.001, \tau^2 = 0.18, I^2 = 81.48\%$), sugiriendo que el tamaño del efecto promedio no es la mejor estimación para describir la distribución de los efectos encontrados por los estudios primarios. El intervalo de predicción al 95% para los resultados reales viene dado por -1.38 a 0.37. Por lo tanto, aunque se estima que el tamaño del efecto para este grupo de

estudios es negativo, en futuros estudios el resultado real de alguno podría ser positivo.

Además, 7 de 12 estudios encontraron que las diferencias estudiadas no son estadísticamente significativas (Figure 3). En base a esta evaluación inferencial se encuentra que la hipótesis nula señala no haber diferencias significativas entre el grupo LLA y control no siempre pudo ser rechazada, dejando espacio para considerar que estas diferencias se deben a otras variables además del tratamiento.

Figure 3

Forest plot que muestra los resultados observados y la estimación del modelo de efectos aleatorio

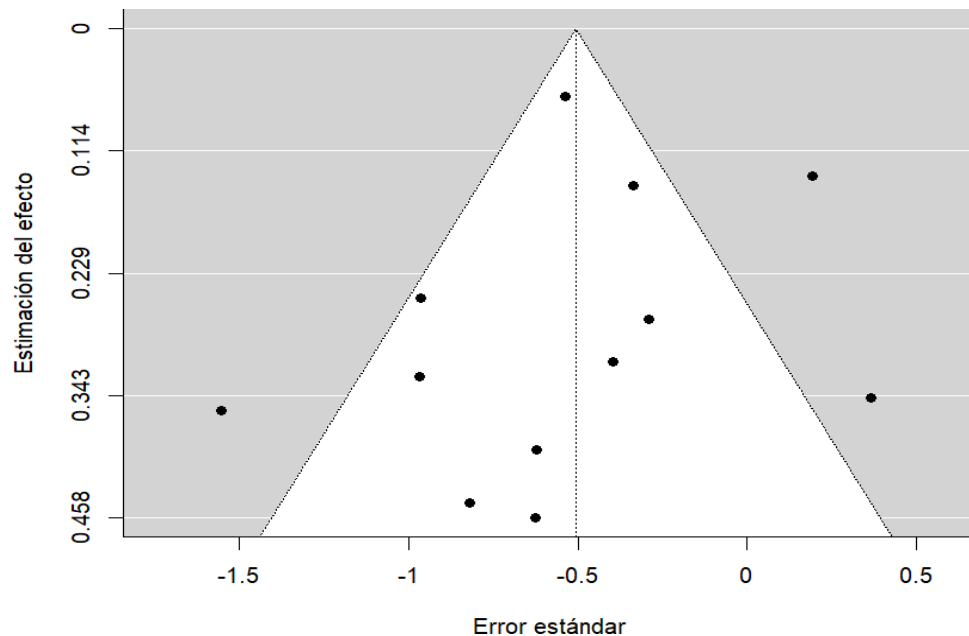


En la Figura 4 se muestra el gráfico de embudo de las estimaciones que a través de la distribución simétrica de los puntos (i.e. representación de los estudios en el gráfico) permite visualizar la ausencia del sesgo por publicación. Como se puede observar en el eje Y, sean los valores de los efectos estimados altos o bajos, estos estudios fueron publicados. Así mismo, el eje X muestra como el tamaño de la muestra que influye en el error estándar no fue un impedimento para publicar dichos estudios. Los resultados estadísticos, tales como la correlación de rangos y la prueba de regresión indicaron que no hay ninguna asimetría en el gráfico de embudo ($p=0.64$ y $p=0.27$, respectivamente).

Como afirmaban Cooper et al (2019), el gráfico del embudo permite ver los sesgos de publicación a través de la identificación de asimetría en cualquiera de sus ejes. Sin embargo, como ya se visualizaba en la Figura 3, muchos de los estudios no alcanzaron la significancia estadística esperada, pero aún así fueron publicados. El gráfico del embudo (Figura 4) permite aplicar los criterios GRADE para la evaluación de sesgos en este estudio. En el anexo 5, se describe la valoración realizada bajo el Sistema GRADE, que para ambas variables cognición y desempeño académico resultan con un nivel de certeza bajo y muy bajo respectivamente.

Figura 4

Funnel plot



a) Estudios sobre los efectos en la cognición

Respecto al objetivo específico A, se tiene que los efectos en la cognición son heterogéneos. Como se presenta en la Figura 3, el subgrupo de estudios que investigaron el efecto en la cognición fueron 9. Los valores estimados estandarizados del promedio de las diferencias oscilaron entre -0.97 y 0.37, siendo la mayoría de las estimaciones negativas (78%) como en el subgrupo anterior. Al igual que en lo hallado en los resultados globales, el valor negativo de las diferencias medias estandarizadas indica que, a través de todos los estudios sobre los efectos en las habilidades cognitivas, el grupo control tuvo un mejor puntaje que el grupo LLA. El valor estimado de la diferencia media estandarizada basada en el modelo

de efectos aleatorios fue -0.41 (IC del 95%: -0.74 a - 0.08), mientras que el resultado medio difiere significativamente de cero ($z=-2.42$, $p=0<3.05$). La prueba Q sugiere resultados heterogéneos ($Q_{(8)} = 29.90$, $p<0.001$, $\tau^2=0.17$, $I^2=72.23\%$). El intervalo de predicción al 95% para los resultados reales viene dado por -1.27 a 0.45. Por lo tanto, aunque se estima que el resultado medio es negativo, en algunos estudios el resultado real podría ser positivo. En resumen, si bien estas diferencias encontradas representan un menoscabo de la cognición de los pacientes de LLA con respecto a los participantes sanos, no se puede atribuir estas diferencias únicamente al tratamiento quimioterapéutico. Así mismo estos resultados se deben tomar a la luz de los hallazgos cualitativos de los estudios primarios.

b) Estudios sobre los efectos en el desempeño académico.

Respecto al objetivo específico B, a continuación, se presentan los efectos encontrados en el desempeño académico. Como se presenta en la Figura 3, los estudios que presentaron resultados sobre los efectos en el desempeño académico fueron 3. Los valores estimados estandarizados del promedio de las diferencias oscilaron entre -1.55 y -0.40. Esto indica que por lo general el grupo control tuvo un mejor puntaje que el grupo LLA en cuanto a su desempeño académico. El valor estimado de la diferencia media estandarizada basada en el modelo de efectos aleatorios fue -0.78 (IC del 95%: -1.43 a - 0.13). Así mismo, el resultado medio difiere significativamente de cero ($z=-2.37$, $p < 0.05$). Según la prueba Q,

los resultados reales parecen ser heterogéneos ($Q_{(2)} = 8.15$, $p = 0.02$, $\tau^2 = 0.23$, $I^2 = 81.61\%$). El intervalo de predicción al 95% para los resultados reales viene dado por -1.97 a 0.41. Por lo tanto, aunque se estima que el resultado medio es negativo, en futuros estudios el resultado real podría ser positivo. Puntualmente, al igual que en los efectos en la cognición, los resultados indican que las diferencias encontradas indicando que el grupo LLA obtiene menos puntajes en cuanto al desempeño académico, estas diferencias no se pueden atribuir totalmente al tratamiento seguido.

8 DISCUSIÓN

El objetivo de la presente revisión sistemática de literatura fue revisar y sistematizar los estudios sobre los efectos de la quimioterapia sobre los procesos cognitivos y el desempeño académico en pacientes infantiles de la leucemia Linfoblástica aguda (LLA). Los resultados indican que todos los estudios primarios revisados encuentran la misma dirección del efecto y que éste muestra puntajes favorables para el grupo control en comparación con el grupo LLA. Esto también se puede ver en el valor promedio del tamaño del efecto para cada grupo de estudio, el cual fue moderado para estudios sobre las funciones cognitivas y alto para el desempeño académico. Sin embargo, los efectos encontrados parecen responder a diferencias en los estudios por la interacción de otras variables, más que por los efectos del tratamiento. El análisis cualitativo presentó las variables que se exploraron adicionalmente en cada estudio.

Dos aspectos destacan en los hallazgos de esta investigación. Uno de ellos se trata de la heterogeneidad de los resultados en los estudios primarios sugiriendo que el tamaño del efecto promedio no es el mejor estimador para representar estos resultados. Esto se presenta para los 12 estudios y para cada subgrupo analizado según sea el caso de los efectos en las funciones cognitivas o los efectos en el desempeño académico. El otro trata de la inconsistencia en la significancia estadística reportada por cada estudio, lo que sugiere que los efectos de las variables de interés están mezclados con los efectos de otras variables que no se han incluido en el análisis. En cuanto a los efectos en las funciones cognitivas,

algunos estudios (Aukema et al., 2009; Kanellopoulos et al., 2016) encontraron que pese a no hallarse diferencias significativas en el CI (cociente intelectual), si se encontraron consistentemente diferencias significativas en resultados parciales o diferencias cognitivas específicas como memoria de trabajo o velocidad de procesamiento.

El proceso de selección de estudios permitió identificar que un amplio grupo de investigaciones persiguió comprender los efectos en procesos cognitivos y desempeño académico del tratamiento quimioterapéutico en pacientes pediátricos LLA. Sin embargo, solo un grupo muy reducido de 12 investigaciones cumplió con los criterios según PICO y el tipo de estudio. Los estudios experimentales con grupo control son muy escasos para abordar esta temática, mientras que las investigaciones que comparan los resultados con la población normativa son más comunes. Por lo tanto, una futura línea de investigación podría orientarse a perseguir estos objetivos siguiendo una metodología experimental con grupo control. Así mismo, replicaciones de estudios longitudinales como los de Carey et al. (2008) permitirían entender los efectos nocivos de la quimioterapia a lo largo del desarrollo de los pacientes pediátricos de LLA.

Por otro lado, se debe tener en cuenta que, pese a que todos los estudios primarios consideraron y reportaron las diferencias entre grupo LLA y grupo control, las mismas que el presente estudio pretendió analizar, no todos estos estudios se enfocaron en estas diferencias. Por

ejemplo, Reddick et al. (2014) incluyeron un grupo de pacientes con tumor cerebral (TC) para comparar las diferencias entre los 3 grupos (grupo LLA, grupoTC y grupo control). Estudios como este, incluyeron más grupos a comparar en el análisis y se enfocaron en variables como el volumen de la sustancia blanca en relación con procesos neuropsicológicos específicos, en este caso: atención y aprendizaje. Por lo tanto, se encuentra la necesidad de desarrollar investigaciones experimentales con una muestra control.

Según los resultados, solo tres estudios abordaron los efectos en el desempeño académico. Igualmente, durante el proceso de selección de estudios, se identificó que fueron muy pocos los que trataban abordaban en este aspecto, mientras que los estudios sobre los efectos en funciones cognitivas fueron más. Lo que indica la necesidad de emprender proyectos investigativos que permitan una mayor comprensión de los efectos en la educación de los sobrevivientes de LLA. Se sabe que la utilización de tres distintos instrumentos para medir el desempeño académico podría generar un sesgo en la comparación de los resultados. Sin embargo, los indicadores de las pruebas utilizadas comparten indicadores del constructo desempeño académico. Se reconoce que tres estudios no son suficientes, por lo mismo se ha afirmado que existe una alta heterogeneidad entre los estudios.

Por tal razón, en los estudios con niños que pasan quimioterapia se han encontrado cambios en su desempeño académico y se incluyen en los resultados las baterías o instrumentos empleados.

Por tal razón, es importante considerar que los niños que reciben quimioterapia se beneficiarán de una evaluación cognitiva o neuropsicológica para saber cómo está su nivel de rendimiento o desempeño. De acuerdo a estos hallazgos se podría construir un perfil psicopedagógico. La intervención precoz, oportuna y centrada en las necesidades de los niños y la escuela mejorará no solo el rendimiento o desempeño cognitivo, sino también su adaptación y desarrollo. Asimismo, de encontrar niveles deficitarios la evaluación permitirá diseñar programas de rehabilitación según rendimiento. Por otro lado, los autores utilizaron diferentes instrumentos o baterías para medir desempeño académico lo que dificulta tener una aproximación unificada hacia el constructo. Futuras investigaciones podrían desarrollar una herramienta estándar para medir el desempeño académico. Esto permitiría identificar necesidades de intervención psicopedagógicas entre otras.

Asimismo, es importante considerar estos hallazgos a la luz de las limitaciones encontradas. Si bien los criterios de inclusión y exclusión facilitaron alcanzar una muestra manejable por el investigador, estos posiblemente excluyeron estudios que podrían aportar a entender mejor los efectos del tratamiento quimioterapéutico en los procesos cognitivos y el desempeño académico. Una muestra más amplia de estudios habría permitido estudiar las variables moderadoras consideradas en los estudios revisados. La asociación con el volumen de materia blanca, el tiempo pasado desde recibido el tratamiento o calidad de vida en el caso de los efectos en las funciones cognitivas. Mientras que las variables como

problemas de comportamiento o asistencia a centros educativos especiales, en relación con los efectos en el desempeño académico. Por otro lado, no se pudo incluir estudios longitudinales que permitan conocer la evolución de los efectos del tratamiento quimioterapéutico.

En resumen, los resultados no son concluyentes sobre los efectos de un tratamiento quimioterapéutico sobre las funciones cognitivas y el desempeño académico en pacientes pediátricos diagnosticados con LLA. Más investigaciones experimentales con grupos control son necesarias que tengan en cuenta las variables moderadoras antes mencionadas para poder evaluarlas estadísticamente. Lo que es muy cierto es que por lo menos en los estudios considerados, el puntaje para el grupo LLA es menor en comparación con el grupo control. Estos resultados deberían continuar desarrollándose para encontrar mayor claridad sobre cómo suceden los efectos del tratamiento. Esta información será de ayuda para evaluar la necesidad del tratamiento sin afectar las funciones neuropsicológicas de los pacientes.

9 CONCLUSIONES

1. Se realizó una revisión sistemática en donde se evidencia doce investigaciones halladas en la literatura científica sobre los efectos en la cognición y el desempeño académico por la quimioterapia de inducción en pacientes sobrevivientes con diagnóstico de leucemia linfática aguda.
2. El estudio muestra que las doce investigaciones encontradas tratan los efectos del tratamiento quimioterapéutico en pacientes pediátricos de LLA encontraron una diferencia a favor del grupo control. Es decir, que la quimioterapia de inducción en los pacientes muestra menores puntajes o menor rendimiento en la cognición y desempeño académico. Aunque los resultados inferenciales sobre la heterogeneidad de los estudios sugieren que estos efectos podrían estar afectados por la interacción con otras variables, que serían objetivo de nuevos estudios de nuevas revisiones sistematicas .
3. Se identificaron nueve estudios que abordan los efectos en la cognición, en donde no se encontraron resultados homogéneos respecto a los estudios encontrados. Es decir, los efectos en la cognición son negativos en los pacientes LLA, pero no es concluyente porque no se presentan en todos los estudios.
4. Se identificaron tres estudios que abordan los efectos sobre el desempeño académico, en donde no encontraron resultados

homogéneos respecto a los estudios hallados como el caso en la cognición. Es decir, los efectos en el desempeño académico son negativos en los pacientes LLA, pero esto no es consistente en todos los estudios realizados.

5. Los estudios revisados analizan la interacción de otras variables, pero su inclusión en el metaanálisis no fue posible ya que ninguna variable moderadora se repitió lo suficiente para crear un valor compuesto a promediar. Estas variables fueron volumen de sustancia blanca, conectividad funcional en estado de reposo, tiempo pasado desde tratamiento, intensidad del tratamiento y asistencia a centros educativos especiales.
6. La herramienta GRADE (anexo 4) describe la valoración realizada de la calidad de la evidencia, para ambas variables del presente estudio, cognición y desempeño académico, evidenciando un nivel de certeza bajo y muy bajo respectivamente.
7. Dentro de las fortalezas del presente trabajo de investigación podemos recalcar que es el primer meta análisis que aborda los efectos de la quimioterapia en la cognición y desempeño académico, dejando precedente para que se realicen posteriores

estudios que incorporen otras variables que no han sido consideradas en el presente estudio.

8. Ninguna de las investigaciones con los criterios de inclusión y exclusión predefinidos fue efectuada con población latinoamericana.

10 RECOMENDACIONES

Los resultados permiten indicar los siguientes aspectos por mejorar o explorar siguiendo el propósito de la presente investigación:

1. Realizar investigaciones experimentales con grupo control en población latinoamericana que permita conocer los efectos del tratamiento quimioterapéutico en pacientes con LLA pediátrica.
2. Realizar estudios de replicación que permitan ahondar en las variables que interactúan con la variable dependiente o el tratamiento sobre los efectos en las funciones cognitivas y desempeño académico. Por ejemplo, el tiempo pasado desde el tratamiento, asistencia a centros de formación especiales o nivel socioeconómico.
3. Trabajar en estudios longitudinales para conocer los efectos estudiados a lo largo de la vida del sobreviviente de la LLA pediátrico.
4. Fomentar la práctica de investigaciones de metaanálisis que permitan sintetizar y estimar el efecto encontrado en estudios con alto impacto en la práctica profesional como es el abordado en el presente estudio.

11 REFERENCIAS

- American Cancer Society (2019). Tratamiento para niños con leucemia linfocítica aguda (ALL) [Comunicado de prensa]. Recuperado de <https://www.cancer.org/es/cancer/leucemia-en-ninos/tratamiento/ninos-con-leucemia-linfocitica-aguda.html>
- Argyriou, A. A., Assimakopoulos, K., Iconomou, G., Giannakopoulou, F., & Kalofonos, H. P. (2011). Either called «chemobrain» or «chemofog,» the long-term chemotherapy-induced cognitive decline in cancer survivors is real. *Journal of Pain and Symptom Management*, 41(1), 126-139. Disponible en <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2010.04.021>
- Arévalo, R. (2009). Búsqueda sistemática de la literatura científica. *Revista Médica de La Paz*. 15 (2), 67 -74. Recuperado de http://www.scielo.org.bo/pdf/rmcmlp/v15n2/v15n2_a11.pdf
- Aukema, E. J., Caan, M. W. A., Oudhuis, N., Majoie, C. B. L. M., Vos, F. M., Reneman, L., Last, B. F., Grootenhuys, M. A., & Schouten-van Meeteren, A.Y.N. (2009). White Matter Fractional Anisotropy Correlates With Speed of Processing and Motor Speed in Young Childhood Cancer Survivors. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 74(3), 837–843. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2008.08.060>

- Begg, C. B., & Mazumdar, M. (1994). Operating Characteristics of a Rank Correlation Test for Publication Bias. *Biometrics*, 50(4).
<https://doi.org/10.2307/2533446>
- Buizer, A. I., de Sonnevile, L. M., & Veerman, A. J. (2009). Effects of chemotherapy on neurocognitive function in children with acute lymphoblastic leukemia: a critical review of the literature. *Pediatric blood & cancer*, 52(4), 447-454. <https://doi.org/10.1002/pbc.21869>
- Bressler, S. (2002). Understanding cognition through large-scale cortical networks. *Current Directions in Psychological Science*, 11, 58-61.
- Brown, R. T., Madan-Swain, A., Walco, G. A., Cherrick, I., Ievers, C. E., Conte, P. M., Vega, R., Bell, B., & Lauer, S. J. (1998). Cognitive and academic late effects among children previously treated for acute lymphocytic leukemia receiving chemotherapy as CNS prophylaxis. *Journal of Pediatric Psychology*, 23(5), 333-340.
 Disponible en <https://doi.org/10.1093/jpepsy/23.5.333>
- Brown, R. T., Sawyer, M. G., Antoniou, G., Toogood, I., & Rice, M. (1999). Longitudinal follow-up of the intellectual and academic functioning of children receiving central nervous system-prophylactic chemotherapy for leukemia: A four-year final report. *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics*. Disponible en <https://doi.org/10.1097/00004703-199910000-00013>
- Carey, M. E., Haut, M. W., Reminger, S. L., Hutter, J. J., Theilmann, R., & Kaemingk, K. L. (2008). Reduced frontal white matter volume in long-term childhood leukemia survivors: A voxel-based

- morphometry study. *American Journal ofNeuroradiology*, 29(4), 792–797. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A0904>
- Cochran, W. G. (1954). The Combination of Estimates from Different Experiments. *Biometrics*, 10(1). <https://doi.org/10.2307/3001666>
- Cheung, Y., & Krull, K. (2015). Neurocognitive outcomes in longterm survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia treated on contemporary treatment protocols: A systematic review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 53,108-120. Recuperado <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2015.03.016>
- Centro Cochrane Iberoamericano, traductores. Manual Cochrane de Revisiones Sistemáticas de Intervenciones, versión 5.1.0 [actualizada en marzo de 2011] [Internet]. Barcelona: Centro Cochrane Iberoamericano; 2012. Disponible en https://es.cochrane.org/sites/es.cochrane.org/files/uploads/Manual_Cochrane_510_reduit.pdf
- Coello, Y., & Cachon, C., (2017). El desempeño académico a partir de la implicación de los estudiantes. Congreso Nacional de investigacion educativa. Disponible en <https://www.comie.org.mx/congreso/memoriaelectronica/v14/doc/0937.pdf>.
- Cooper, H., Hedges, L. V., & Valentine, J. C. (Eds.). (2019). The handbook of research synthesis and meta-analysis (3rd.). The Russell Sage Foundation. <https://doi.org/10.16309/j.cnki.issn.1007-1776.2003.03.004>

- Cooper, H. M. (1988). Organizing knowledge syntheses: A taxonomy of literature reviews. *Knowledge in Society*. Disponible en <https://doi.org/10.1007/BF03177550>
- Darling, S., De Luca, C., Anderson, V., McCarthy, M., Hearps, S., & Seal, M. (2018). White matter microstructure and information processing at the completion of chemotherapy-only treatment for pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Developmental neuropsychology*, 1-18. doi: 10.1080/87565641.2018.1473401.
- De Vita, V. (2000). Principios del tratamiento del cáncer: quimioterapia. En: De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA (Eds.). *Cáncer. Principios y Práctica de Oncología*. 5ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana.
- Donnelly, J. E., Hillman, C. H., Castelli, D., Etnier, J. L., Lee, S., Tomporowski, P., Lambourne, K., & Szabo-Reed, A. N. (2016). Physical activity, fitness, cognitive function, and academic achievement in children: A systematic review. En *Medicine and Science in Sports and Exercise*. Disponible <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000000090>
- Espy, K. A., Moore, I. M., Kaufmann, P. M., Kramer, J. H., Matthay, K., & Hutter, J. J. (2001). Chemotherapeutic CNS prophylaxis and neuropsychologic change in children with acute lymphoblastic leukemia: A prospective study. *Journal of Pediatric Psychology*. Disponible en :<https://doi.org/10.1093/jpepsy/26.1.1>

- Fellah, S., Cheung, Y. T., Scoggins, M. A., Zou, P., Sabin, N. D., Pui, C. H., ... & Krull, K. R. (2018). Brain activity associated with attention deficits following chemotherapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. doi: 10.1093/jnci/djy089
- Fernández, S., y González, J. (2008). Desarrollo de los procesos atencionales (tesis de posgrado). Universidad Complutense de Madrid, Madrid. 81-82. <https://eprints.ucm.es/8447/1/T30734.pdf>
- Frías-Navarro, D., y Monterde i Bort, H. (2018). Capítulo VI. Revisiones sistemáticas: introducción al meta-análisis: Reforma estadística en Psicología. 151-168. Disponible en https://www.researchgate.net/publication/322931028_Capitulo_VI_Revisiones_sistematicas_introduccion_al_meta-analisis
- García, J. (2018). Neoplásicas recibe alrededor de 700 nuevos casos de cáncer infantil. Recuperado en <https://portal.inen.sld.pe/neoplasicas-recibe-alrededor-de-700-nuevos-casos-de-cancer-infantil/>
- Gatta, G., Capocaccia, R., Coleman, M. P., Ries, L. A. G., & Berrino, F. (2002). Childhood cancer survival in Europe and the United States. *Cancer*, 95(8), 1767-1772. <https://doi.org/10.1002/cncr.10833>
- Guyatt, G. H., Oxman, A. D., Kunz, R., Vist, G. E., Falck-Ytter, Y., & Schünemann, H.J. (2009). GRADE: What is «Quality of evidence»

and why is it important to clinicians? Chinese Journal of Evidence-Based Medicine, 9(2), 133-137.

Guyatt, G. H., Oxman, A. D., Vist, G. E., Kunz, R., Falck-Ytter, Y., Alonso-Coello, P., & Schünemann, H. J. (2009). GRADE: An emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. Chinese Journal of Evidence-Based Medicine, 9(1), 8-11.

Hearps, S., Seal, M., Anderson, V., Mc Carthy, M., Connellan, M., Downie, P., Cinzia De Luca., D. (2016). The relationship between cognitive and neuroimaging outcomes in children treated for acute lymphoblastic leukemia with chemotherapy only: A systematic review. <https://doi.org/10.1002/pbc.26188>

Hernández, R., Fernández, C., y Baptista, P. (2010). Metodología de la Investigación (5ta ed.). México D.F: McGraw-Hill.

Ikonomidou, C. (2018). Chemotherapy and the pediatric brain. Molecular and Cellular Pediatrics. <https://doi.org/10.1186/s40348-018-0087-0>

Instituto Nacional del Cancer (2015) Tratamiento del cáncer. NIH Publicación. Recuperado de Jain, N., Brouwers, P., Okcu, M. F., Cirino, P. T., & Krull, K. R. (2009). Sex-specific attention problems in long-term survivors of pediatric acute lymphoblastic leukemia. Cancer, 115(18), 4238-4245. <https://doi.org/10.1002/cncr.24464>

Kadan-Lottick, N., & Kunin-Batson, A. (2015). Central nervous system effects. En Survivors of Childhood and Adolescent Cancer: A

Multidisciplinary Approach: Third Edition.

<https://doi.org/10.1007/978-3-319-16435->

9_ <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento>

- Kanellopoulos, A., Andersson, S., Zeller, B., Tamnes, C. K., Fjell, A. M., Walhovd, K. B., Westlye, L. T., Fosså, S. D., & Ruud, E. (2016). Neurocognitive Outcome in Very Long-Term Survivors of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia After Treatment with Chemotherapy Only. *Pediatric Blood and Cancer*, 63(1), 133–138. <https://doi.org/10.1002/pbc.25690>
- Kesler, S., Tanaka, H., & Koovakkattu, D. (2010). Cognitive reserve and brain volumes in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Brain imaging and behavior*, 4(3-4), 256-269. doi: 10.1007/s11682-010-9104-1
- Kolb, N., & Whishaw, I. (2017). *Neuropsicología Humana*. (7ta ed.). Buenos Aires-Argentinian: Editorial Medica Panamericana.
- Kunin-Batson, A., Kadan-Lottick, N., & Neglia, J. (2014). The contribution of neurocognitive functioning to quality of life after childhood acute lymphoblastic leukemia. *Psycho-Oncology*, 23(6), 692-699. doi: 10.1002/pon.3470.
- Lassaletta, A. (2016). Leucemias, leucemia linfoblástica aguda. *Pediatría Integral*, 20(6), 380-389. Disponible en <https://www.pediatriaintegral.es/publicacion-2016-07/leucemias-leucemia-linfoblastica-aguda-2016-07/>

- Lofstad, G. E., Reinfjell, T., Hestad, K., & Diseth, T. H. (2009). Cognitive outcome in children and adolescents treated for acute lymphoblastic leukaemia with chemotherapy only. *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics*. Disponible en <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2008.01055.x>
- Liu, W., Cheung, Y., Conklin, H., Jacola, L., Srivastava, D., Nolan, V., ... & Pui, C. (2018). Evolution of neurocognitive function in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia treated with chemotherapy only. *Journal of Cancer Survivorship*, 12(3), 398-406. doi: 10.1007/s11764-018-0679-7.
- Lofstad, G. E., Reinfjell, T., Hestad, K., & Diseth, T. H. (2009). Cognitive outcome in children and adolescents treated for acute lymphoblastic leukaemia with chemotherapy only. *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics*. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2008.01055.x>
- Londoño, J. L. (2014) Metodología de la investigación epidemiológica. Colombia: 5ta ed Manual Moderno.
- Luxton, J., Brinkman, T. M., Kimberg, C., Robison, L. L., Hudson, M. M. & Krull, K.R. (2014). Utility of the N-back task in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, 36(9), 944-955. doi: 10.1080/13803395.2014.957168.

- Martínez-Triana, R., Guerra-González, E. M., y González-Otero, A. (2013). Disfunción neurocognitiva en niños con leucemia linfocítica aguda. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia*, 29(1), 73-81.
- Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., Altman, D. G., & Group, T.P. (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLOS Medicine*, 6(7), e1000097. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000097>
- Moher, D., Shamseer, L., Clarke, M., Ghersi, D., Liberati, A., Petticrew, M., Shekelle, P., Stewart, L. y PRISMA-P Group. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Systematic review*. 4,1. Doi: <https://doi.org/10.1186/2046-4053-4-1>
- Moleski, M. (2000). Neuropsychological, neuroanatomical, and neurophysiological consequences of CNS chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia. *Archives of Clinical Neuropsychology*. [https://doi.org/10.1016/S0887-6177\(99\)00050-5](https://doi.org/10.1016/S0887-6177(99)00050-5)
- Montero, I., & León, O. G. (2007). A guide for naming research studies in Psychology. *International Journal of Clinical and Health Psychology*, 7(3), 847-862.
- Moore, I. M., Lupo, P. J., Insel, K., Harris, L. L., Pasvogel, A., Koerner, K. M., Adkins, K. B., Taylor, O. A., & Hockenberry, M. J. (2016). Neurocognitive predictors of academic outcomes among childhood

leukemia survivors. Cancer Nursing.
<https://doi.org/10.1097/NCC.0000000000000293>

Nahid, R., & Leila, K. (2012). Comparison of intelligence quotient in children surviving leukemia who received different prophylactic central nervous system treatments. *Advanced Biomedical Research*, 1(1), 83. <https://doi.org/10.4103/2277-9175.103005>

Payet, E., Pérez, P., Poquioma, E., y Díaz, E. (2016). Registro de Cáncer de Lima Metropolitana. Instituto Nacional de Neoplasias (INEN), Lima. Disponible
http://www.inen.sld.pe/portal/documentos/pdf/banners_2014/2016/Registro%20de%20C%C3%A1ncer%20Lima%20Metropolitana%202010%20-%202012_02092016.pdf

Powers, S. W., Vannatta, K., Noll, R. B., Cool, V. A., & Stehbens, J. A. (1995). Leukemia and other childhood cancers. En *Handbook of pediatric psychology* (2nd ed.).

Precourt, S. ., Robaey, Ph ., Lamothe, I., Lassonde, M., Sauerwein, H. C., y Moghrabi, A. (2002). Verbal cognitive functioning and learning girls treated for acute lymphoblastic leukemia by chemotherapy with or without cranial irradiation. Disponible en <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12139198/>

Quirós, J., Ventura, P., y Boulayoune, S. (2017). Comunicación y toma de decisiones compartida en la población infantil y adolescente con

cáncer. Revista para el estudio y reflexión ética de los cuidados, 11.
<http://ciberindex.com/p/et/e11873>

R Development Core Team. (2020). R Development Core Team, R: a language and environment for statistical computing. In *R: A Language and Environmental for Statistical Computing*.

Rosselli, M., Matute, E., y Ardila, A. (2010). Neuropsicología del desarrollo infantil. México, D.F.: 26-28. El Manual Moderno.

Raymond-Speden, E., Tripp, G., Lawrence, B., & Holdaway, D. (2000). Intellectual, neuropsychological, and academic functioning in long-term survivors of leukemia. *Journal of Pediatric Psychology*, 25(2), 59–68. <https://doi.org/10.1093/jpepsy/25.2.59>

Reddick, W. E., Taghipour, D. J., Glass, J. O., Ashford, J., Xiong, X., Wu, S., Bonner, M., Khan, R. B., & Conklin, H. M. (2014). Prognostic factors that increase the risk for reduced white matter volumes and deficits in attention and learning for survivors of childhood cancers. *Pediatric Blood & Cancer*, 61(6), 1074–1079. <https://doi.org/10.1002/pbc.24947>

Shamseer, L., Moher, D., Clarke, M., Gherzi, D., Liberati, A., Petticrew, M., Shekelle, P., Stewart, L. A., Altman, D. G., Booth, A., Chan, A. W., Chang, S., Clifford, T., Dickersin, K., Egger, M., Gøtzsche, P. C., Grimshaw, J. M., Groves, T., Helfand, M., ... Whitlock, E. (2015). Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: Elaboration and

explanation. BMJ (Online), 349(January), 1-25.
<https://doi.org/10.1136/bmj.g764>

Sterne, J. A. C., & Egger, M. (2006). Regression Methods to Detect Publication and Other Bias in Meta-Analysis. In *Publication Bias in Meta-Analysis* (pp. 99–110). John Wiley & Sons, Ltd.
<https://doi.org/10.1002/0470870168.ch6>

Tinto, J. A . (2009). El meta-análisis como instrumento de búsqueda y selección de información: Una experiencia en el proceso de selección bibliográfica para el desarrollo de una tesis. *Revista Visión Gerencial*, edición especial (8), 203-229-81. Disponible en <https://www.redalyc.org/pdf/4655/465545882015.pdf>

Van Der Plas, E., Erdman, L., Nieman, B.J., Weksberg, R., Butcher, B.T., O’connor, D.L.& Spiegler, B.J. (2017). Characterizing neurocognitive late effects in childhood leukemia survivors using a combination of neuropsychological and cognitive neuroscience measures, *Child Neuropsychology*, 1-16.
<https://doi.org/10.1080/09297049.2017.1386170>

Viechtbauer, W. (2010). Conducting Meta-Analyses in R with the metafor Package. *Journal of Statistical Software*, 36(3).
<https://doi.org/10.1002/wics.10>

Urrutia, G. & Bonfill, X. (2010). Declaración prisma: una propuesta para mejorar la publicacion de revisiones sistemeaticas y metaanálisis.

Elsevier Doyma, 507- 511. Disponible en
<http://www.psiencia.org/docs/PRISMA%20declaration.pdf>

12 ANEXOS

Anexo 1

Conceptos individuales de acuerdo con los términos MeSH para la estrategia de búsqueda

Concepto 1

Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia Lymphoma

Leukemia, Acute Lymphoblastic

Acute Lymphoblastic Leukemia

Leukemia, Lymphoblastic

Leukemia, Lymphoblastic, Acute

Leukemia, Lymphocytic, Acute

Lymphoblastic Leukemia

Lymphoblastic Leukemia, Acute

Lymphoblastic Lymphoma

Lymphocytic Leukemia, Acute

Acute Lymphocytic Leukemia

Leukemia, Acute Lymphocytic

Lymphoma, Lymphoblastic

Acute Lymphoid Leukemia

Leukemia, Acute Lymphoid

Lymphoid Leukemia, Acute

Leukemia, Lymphoid, Acute

Leukemia, Lymphocytic, Acute, L1

Lymphocytic Leukemia, L1

L1 Lymphocytic Leukemia

Leukemia, L1 Lymphocytic

Lymphoblastic Leukemia, Acute, Childhood

Lymphoblastic Leukemia, Acute, L1

ALL, Childhood

Childhood ALL

Leukemia, Lymphoblastic, Acute, L1

Leukemia, Lymphocytic, Acute, L2

Concepto 2

Child Children

Adolescents

Adolescence

Teens

Teen

Teenagers

Teenager

Youth

Youths

Adolescents, Female

Adolescent, Female

Female Adolescent

Female Adolescents

Adolescents, Male

Adolescent, Male Male

Adolescent Male

Adolescents

Concepto 3

Chemotherapies, Induction

Chemotherapy, Induction

Induction Chemotherapies

Concepto 4

Cognitions Cognitive

Function Cognitive

Functions Function,

Cognitive Functions,

Cognitive

Concepto 5

Academic Performances

Performance, Academic

Performances, Academic

Academic Test Performance

Academic Test Performances

Performance, Academic Test

Test Performance, Academic

Academic Test Scores

Academic Test Score

Score, Academic Test Test

Scores, Academic

Educational Test Scores

Educational Test Score

Score, Educational Test

Scores, Educational Test

Test Score, Educational

Test Scores, Educational

Educational Test Performance

Educational Test Performances

Performance, Educational Test

Performances, Educational Test

Test Performance, Educational

Test Performances, Educational

Cadena de búsqueda

(((((("Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma"[Mesh]) AND
"Child"[Mesh]) AND "Adolescent"[Mesh]) AND "Induction Chemotherapy"[Mesh])
AND "Cognition"[Mesh]) AND "Academic Performance"[Mesh]

Anexo 2

Estrategia de búsqueda. Conceptos individuales de acuerdo con los términos
DeCS

Concepto 1

Leucemia Aguda de Células T

Leucemia Linfoblástica Aguda de Células T

Leucemia Linfocítica Aguda de Células T

Leucemia Linfocítica T Aguda

Leucemia de Células T Aguda

Leucemia-Linfoma Linfoblástica de Células T Precursoras

Leucemia-Linfoma Linfoblástico de Células Precursoras TT-
ALL

Concepto 2

Niño, niños

Niña, niños

Niñez

Adolescencia

Adolescentes

Joven Juventud

Jóvenes

Concepto 3

/farmacoter

/farmacoterapia

/quimioter

/quimioterapia

/quimiotratamiento

/terapia con drogas

/terapia con fármacos
/terapia con medicamentos
/terapia farmacológica
/terapia medicamentosa
/terapia por drogas
/tratamiento con drogas
/tratamiento con fármacos
/tratamiento con medicamentos
/tratamiento medicamentoso

Concepto 4

Cognición Función

Cognitiva

Concepto 5

Calificaciones Escolares

Calificaciones en los Exámenes

Notas de los Exámenes

Puntuación del Examen

Puntuación en los Exámenes

Rendimiento Escolar

Rendimiento en Pruebas Académicas

Rendimiento en las Pruebas Académicas

Rendimiento en los Exámenes Resultados

Escolares

Resultados de los Exámenes

Rutina Académico

Anexo 3

Fichas de recolección de datos cualitativos

Título	Funcionamiento intelectual, neuropsicológico y académico en supervivientes de leucemia a largo plazo
Año de publicación	2000
Publicación:	Society of Pediatric Psychology
Autores:	Emma Raymond-Speden, Gail Tripp, Ben Lawrence, and David Holdaway (pp. 1)
Contacto:	Gail Tripp, Department of Psychology, P.O. Box 56, Dunedin, New Zealand. E-mail: gtripp@psy.otago.ac.nz. (pp. 1)
Fuentes de financiamiento:	Scholarship / Beca (pp. 9)
Patrocinadores:	Health Research Council of New Zealand (95/470), Child Cancer Foundation (Otago), y la University of Otago (pp. 9)
INTRODUCCIÓN	
Problema y Justificación	Un número limitado de estudios ha intentado separar los efectos de la enfermedad crónica y del tratamiento profiláctico con la inclusión de grupos de control de tumores sólidos. El funcionamiento cognitivo y académico de los niños tratados con terapia profiláctica combinada y quimioterapia para el SNC sólo debe compararse con el de los niños con enfermedades crónicas que no han recibido tratamiento para el cáncer. (pp. 2-3)
Objetivos	El objetivo principal era comparar el funcionamiento intelectual, neuropsicológico y académico de los niños supervivientes a largo plazo de la LLA, tratados con terapia profiláctica combinada o quimioterapia del SNC solamente, con el de los niños sanos y los niños con asma crónica.. (pp. 3)
Hipótesis	Los niños que recibieron terapia profiláctica combinada deberían tener un rendimiento más bajo en las medidas de funcionamiento cognitivo y académico que los que recibieron quimioterapia del SNC solamente, que deberían tener un rendimiento menor que los niños de los grupos de control de la enfermedad y sanos. El grupo de control de la enfermedad debería obtener peores resultados que el grupo de control sano. Es más probable que las diferencias entre los grupos de control de la enfermedad y de los sanos aparezcan en las pruebas influidas por las oportunidades educativas (pp. 3)
MÉTODO	
Participantes	En el estudio participaron cuatro grupos de niños de entre 6 y 16 años. El primer grupo incluía a 20 niños que eran supervivientes a largo plazo de un cáncer tratado con irradiación craneal y quimioterapia del SNC (grupo combinado). La mayoría de estos niños (n = 18) habían sobrevivido a la LLA, y los dos restantes habían sido diagnosticados de linfoma no Hodgkin. El segundo grupo incluía 21 niños que eran supervivientes a largo plazo de LLA tratados con quimioterapia del SNC pero sin irradiación craneal (grupo de quimioterapia). El tercer grupo incluía 21 niños con asma crónica, mientras que el cuarto grupo incluía 21 niños que nunca habían padecido una enfermedad crónica. Todos. (pp. 3)
Método de muestreo	Muestreo por conveniencia

Instrumentos y métodos de recolección de datos.	Todas las pruebas siguientes se administraron en inglés: Se administró la Escala de Inteligencia de Wechsler. El rendimiento académico se evaluó con el Wide Range Achievement Test. Los niños también completaron una batería de pruebas neuropsicológicas: Prueba de creación de rastros para niños; la prueba de retención visual de Benton; la prueba de retentiva verbal selectiva; la prueba de fichas; y la prueba de asociación de palabras orales controladas. (pp. 4)
Proceso de recolección de datos	No se especifica.
Resultados	La quimioterapia del SNC, con y sin irradiación craneal, se asoció con niveles significativamente más bajos de funcionamiento intelectual y académico. Los niños con asma crónica obtuvieron puntuaciones más bajas que los controles sanos, pero estas diferencias no fueron significativas. Las pruebas de funcionamiento neuropsicológico no separaron de forma consistente los grupos. (Tabla 2, pp: 4-7)
Sesgos	La muestra no fue aleatoria, el estatus socioeconómico (SES) no fue considerado como un moderador del efecto que la etnia puede tener sobre las variables dependientes.

Título	Reducción del volumen de la materia blanca frontal en supervivientes de leucemia infantil a largo plazo: Un estudio de morfometríabasada en vóxeles
Año de publicación	2008
Publicación:	American Journal of Neuroradiology
Autores:	M.E. Carey, M.W. Haut, S.L. Reminger, J.J. Hutter, R. Theilmann, K.L. Kaemingk (pp.792)
Contacto:	Marissa E. Carey, PhD, West Virginia University, Department of Behavioral Medicine and Psychiatry, 930 Chestnut Ridge Rd, PO Box 9137, Morgantown, WV 26505; e-mail: mcarey@hsc.wvu.edu (pp.792)
Fuentes de financiamiento:	Grant/ subvención económica
Patrocinadores:	National Institutes of Health
INTRODUCCIÓN	
Problema y Justificación	No hay estudios publicados que hayan examinado las diferencias regionales de todo el cerebro para identificar cambios volumétricos más discretos en la materia gris y blanca de los supervivientes de la leucemia infantil, así como el impacto cognitivo de esas diferencias. (pp. 793)
Objetivos	El propósito del estudio era utilizar la VBM para examinar las diferencias regionales de la materia blanca y gris en un grupo de supervivientes a largo plazo de la LLA tratados con quimioterapia sistémica e intratecal, en comparación con un grupo de controles sanos, y examinar la relación de los volúmenes regionales de los volúmenes cerebrales regionales con la función cognitiva. (pp. 792)
Hipótesis	Los supervivientes de LLA tendrían volúmenes regionales de materia blanca reducidos y una función cognitiva deteriorada en comparación con los controles sanos (pp. 792)
MÉTODO	
Participantes	Un total de 14 supervivientes de LLA y 18 controles sanos se inscribieron en el estudio. Trece supervivientes de LLA y 17 controles sanos completaron tanto las imágenes de RM como la evaluación neuropsicológica. Los supervivientes de leucemia en este estudio fueron diagnosticados entre 1987 y 2000. (pp. 793)
Método de muestreo	Muestreo de conveniencia
Instrumentos y métodos de recolección de datos.	Identificación de letras y palabras del WJ-III, Cálculo del WJ-III, Recuerdo de historias del WJ-III, Prueba de creación de rastros 4 del D-KEFS (cambio de números por letras), Prueba de fluidez verbal del D-KEFS, Prueba de torre del D-KEFS. (Tabla 1, pp.794)
Proceso de recolección de datos	No se especifica.

Resultados	El grupo ALL tuvo puntuaciones medias significativamente más bajas en el Diseño de Bloques de Wechsler ($P = 0,001$), en el Vocabulario ($P < 0,001$) y en el Rango de Dígitos ($P < 0,001$), así como en el Sistema de Función Ejecutiva Delis-Kaplan ($P = 0,002$) y en el Cambio de Categorías de Fluidez Verbal ⁴¹ ($P = 0,007$), incluso después de covariar para el FSIQ. También se encontró una tendencia no significativa a una puntuación media más baja en las pruebas Woodcock-Johnson III de cálculo de logros ($P = .014$) en el grupo ALL. (pp. 794)
Sesgos	El estudio se centra principalmente en el campo de la neuroimagen y los resultados neuropsicológicos podrían no haber sido controlados como se esperaba.

Título	Funcionamiento cognitivo verbal y aprendizaje en niñas tratadas por leucemia linfoblástica aguda mediante quimioterapia con o sin irradiación craneal
Año de publicación	2002
Publicación:	Developmental Neuropsychology
Autores:	Simon Precourt, Philippe Robaey, Isabelle Lamothe, Maryse Lassonde, Hannelore C. Sauerwein & Albert Moghrabi (pp. 1)
Contacto:	Philippe Robaey, Cognitive Psychophysiology and Neuropsychiatry Laboratory, Department of Psychiatry, Research Center of Ste. Justine Hospital, 3100 Ellendale, Montreal, Quebec, Canada H3S 1W3. E-mail: philippe.robaey@umontreal.ca (pp. 2)
Fuentes de financiamiento:	Grant/ subvención económica
Patrocinadores:	Fonds de la Recherche en Santé du Québec (FRSQ) of the Cancer Research Society and of Leucan
INTRODUCCIÓN	
Problema y Justificación	Casi todos los estudios que evalúan el efecto adverso del tratamiento anticanceroso en los niños están abiertos a las críticas, ya que los grupos grandes suelen ser heterogéneos con respecto a una o más de las variables mencionadas. La selección de un grupo homogéneo de pacientes podría controlar la mayoría de esos posibles factores de confusión y aumentar la potencia estadística del estudio para detectar diferencias, a pesar de la limitación resultante de un tamaño de muestra relativamente pequeño. (pp. 3)
Objetivos	El objetivo de este estudio era evaluar la presencia de déficits de procesamiento verbal tras la terapia del SNC, más graves tras un tratamiento combinado que tras la quimioterapia intratecal sola, controlando en la mayor medida posible las variables de confusión descritas anteriormente (pp. 5)
Hipótesis	Se esper que las niñas tratadas con la combinación de quimioterapia e irradiación craneal puntuaran significativamente menos en todas las medidas verbales que el grupo tratado sólo con quimioterapia y el grupo de control sano. Además, predijimos que el grupo tratado sólo con quimioterapia obtendría puntuaciones más bajas que el grupo de control sano. (pp. 6)
MÉTODO	
Participantes	Se constituyeron tres grupos: un grupo de 10 niñas tratadas sólo con ITC (tratamiento estándar), un grupo de 9 niñas tratadas con ITC y TRC (tratamiento de alto riesgo), y un grupo de 10 niñas sanas de control. Las participantes fueron asignadas al grupo estándar o al de alto riesgo según el riesgo de recaída en el SNC evaluado en el momento del diagnóstico. (pp. 7)
Método de muestreo	Muestreo de conveniencia
Instrumentos y métodos de recolección de datos	Escala de Inteligencia Wechsler para Niños-III, Prueba de Aprendizaje Verbal de California-Versión Infantil, subtests de comprensión y cálculo de la Batería Psicoeducativa Woodcock-Johnson-Revisada,
Proceso de recolección de datos	No indicado.

Resultados	Los resultados confirmaron la presencia de un déficit de aprendizaje verbal en todas las niñas tratadas con la combinación de ITC y CRT. El grupo de ITC y CRT puntuó significativamente menos que los controles sanos en la subprueba de comprensión de pasajes y en 5 de las 6 subpruebas verbales del WISC-III. Además, en comparación con los pacientes no irradiados y los controles sanos normales, el grupo de ITC y CRT estaba deteriorado en el índice de libertad de distracción del WISC-III, lo que indica un déficit de atención auditivo-verbal. En el CVLT-C, el grupo de ITC y CRT estaba particularmente deteriorado en la segunda mitad de los ensayos de aprendizaje en comparación con los otros dos grupos, mostrando una meseta en su rendimiento. El grupo de ITC no se diferenció del grupo de control sano, lo que sugiere un efecto menos perjudicial de la ITC sola en las habilidades verbales. (pp. 10)
Sesgos	Los pacientes del estudio eran sólo niñas, no hubo una evaluación comparativa de la muestra considerando una condición de tiempo de diagnóstico y una condición de postratamiento.

Título	Behavioral and educational limitations after chemotherapy for childhood acute lymphoblastic leukemia or Wilms tumor
Año de publicación	2006
Publicación:	Cancer
Autores:	Annemieke I. Buizer, Leo M. J. de Sonnevile, Marry M. van den Heuvel-Eibrink, Anjo J. P. Veerman
Contacto:	
Fuentes de financiamiento:	Grant
Patrocinadores:	Dutch Cancer Society and by the VU Childhood Cancer Research Fund (VONK)
INTRODUCCIÓN	
Problema y Justificación	Aunque los efectos neurocognitivos y psicosociales a largo plazo de la quimioterapia dirigida al SNC en los supervivientes de la LLA parecenser menos graves que las secuelas de la irradiación craneal, están surgiendo pruebas de que la quimioterapia sola también se asocia con secuelas neuropsicológicas a largo plazo. Sin embargo, el conocimiento de la posible asociación de los efectos secundarios neuropsicológicos con los problemas conductuales y educativos es limitado (pp. 2).
Objetivos	El propósito de este estudio fue examinar el resultado conductual y educativo en niños después de la quimioterapia para la LLA infantil o el tumor de Wilms (exploratorio). (pp. 2)
Hipótesis	No se indica.
MÉTODO	
Participantes	Se estudiaron niños de entre 4,5 y 18 años de edad en remisión completa de LLA o de un tumor de Wilms que habían terminado el tratamiento al menos 1 año antes. Los niños con LLA fueron reclutados en el Centro Médico de la Universidad VU. Se excluyeron los niñosque sufrían problemas de desarrollo preexistentes, que habían presentado leucemia del SNC, que habían recibido irradiación craneal o que habían sufrido una recidiva, lo que dio como resultado un total de 42 supervivientes elegibles de LLA. (pp. 2)
Método de muestreo	
Instrumentos y métodos de recolección de datos	Child Behavior Checklist (CBCL) with Questionnaires on Behavior and Educational Achievement, Conners' Teacher Rating Scale (CTRS),and School performance (pp. 3).
Proceso de recolección de datos	No se indica.
Resultados	Se encontró un riesgo moderadamente mayor de problemas conductuales y educativos en los niños con LLA, pero no en los niños con tumor de Wilms. El rendimiento escolar fue más pobre en los niños con LLA que asistían a la escuela primaria en comparación con sus compañerosde la misma edad; sin embargo, la tasa de utilización de servicios de educación especial fue baja. El comportamiento calificado por el profesor y el rendimiento en matemáticas se correlacionó con la función de atención en los niños con LLA. Se encontró un exceso de problemas de conducta y bajo rendimiento escolar en el grupo de alto riesgo

	de LLA en comparación con el grupo de riesgo estándar. No se encontraron diferencias entre los hermanos y los controles. (pp. 3)
Sesgos	No se consideró una evaluación neuropsicológica para comprobar los efectos indirectos, ni un enfoque longitudinal para comprobar la evolución del rendimiento académico desde el diagnóstico hasta el final del tratamiento.

Título	Resultados cognitivos en niños y adolescentes tratados de leucemia linfoblástica aguda sólo con quimioterapia
Año de publicación	2009
Publicación:	Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics
Autores:	Lofstad, G. Elisabeth, Reinfjell, Trude, Hestad, Knut, Diseth, Trond H.
Contacto:	G. Elisabeth Lofstad, clinical neuropsychologist, Department of Psychology, the Norwegian University of Science and Technology (NTNU), N-7491, Trondheim, Norway. Tel: +47 73590992 Email: Elisabeth.Lofstad@svt.ntnu.no
Fuentes de financiamiento:	No se indica.
Patrocinadores:	No se indica.
INTRODUCCIÓN	
Problema y Justificación	El funcionamiento cognitivo en los supervivientes a largo plazo de la LLA infantil tratados con protocolos de sólo quimioterapia se ha evaluado mediante la comparación con diferentes grupos, pero los resultados no han sido concluyentes. Los supervivientes de LLA tratados con TRC mostraron los niveles cognitivos más bajos, seguidos por los grupos de sólo quimioterapia.
Objetivos	El objetivo de este estudio fue explorar los resultados cognitivos en los supervivientes a largo plazo de la LLA infantil tratados sólo con quimioterapia de acuerdo con los protocolos utilizados en Dinamarca, Finlandia, Islandia, Suecia y Noruega.
Hipótesis	La hipótesis es que los supervivientes de LLA infantil tratados con protocolos de sólo quimioterapia tendrán un nivel disminuido en el funcionamiento cognitivo en comparación con los controles sanos y los estándares normativos de las pruebas.
MÉTODO	
Participantes	35 niños y adolescentes supervivientes a largo plazo de LLA infantil y 35 controles sanos emparejados por edad, sexo y variables sociodemográficas. Este grupo tenía una edad media de 11,5 años (rango de 8,4 a 15,3 años) y estaba entre 4,2 y 12,4 años después del diagnóstico. Los pacientes fueron incluidos si cumplían los siguientes criterios: cuatro años o más después del diagnóstico, en remisión continua desde el tratamiento inicial sin recaídas, finalización de un solo curso de tratamiento sin TRC.
Método de muestreo	Muestreo de conveniencia
Instrumentos y métodos de recolección de datos.	Escala de inteligencia de Wechsler para niños.
Proceso de recolección de datos	Se envió por correo ordinario a los padres información escrita sobre el proyecto, formularios de consentimiento de los padres y de los pacientes (adolescentes) y sobres con la dirección y el sello. Si los formularios no se devolvían en tres semanas, se contactaba con los padres por teléfono. Todos los niños cuyos padres habían dado su consentimiento informado fueron examinados en una sala tranquila del hospital donde habían sido tratados de LLA.

Resultados	Todos los supervivientes de la LLA tratados con quimioterapia, excepto dos, obtuvieron puntuaciones del Cociente Intelectual Total (CI) del WISC-III en el rango normal ($M = 95,3$), pero sus puntuaciones estaban significativamente por debajo de los niveles de sus controles emparejados y por debajo de los estándares normativos del WISC-III. La diferencia entre los pacientes y los controles fue significativa en el nivel $p < 0,001$ para las siguientes medidas: Coeficiente intelectual total, coeficiente intelectual verbal, índice de comprensión verbal, índice de libertad de distracción y puntuaciones de tres subpruebas verbales. (pp. 4)
Sesgos	El estudio no consideró una medida de tiempo del grupo tratado. Además, no se informó de las propiedades psicométricas de la prueba utilizada.

Título	La anisotropía fraccional de la materia blanca se correlaciona con la velocidad de procesamiento y la velocidad motora en jóvenes supervivientes de cáncer infantil
Año de publicación	2009
Publicación:	International Journal of Radiation Oncology Biology Physics
Autores:	Aukema, Eline J., Caan, Matthan W.A., Oudhuis, Nienke, Majoie, Charles B.L.M., Vos, Frans M., Reneman, Liesbeth Last, Bob F., Grootenhuis, Martha A., Schouten-van Meeteren, Antoinette Y.N.
Contacto:	Eline J. Aukema, M.Sc., Pediatric Psychosocial Department, Emma Children's Hospital (G8-224), Academic Medical Center, Meibergdreef 9, 1105 AZ Amsterdam, The Netherlands. Tel: 0031205665670; Fax: 0031206091242; E-mail: e.j.aukema@amc.uva.nl
Fuentes de financiamiento:	No se indica.
Patrocinadores:	No se indica.
INTRODUCCIÓN	
Problema y Justificación	Los avances en las estrategias de tratamiento no han podido evitar los efectos secundarios relacionados con el tratamiento, como la neurotoxicidad. Las alteraciones neurocognitivas se han asociado a los cambios en la sustancia blanca causados por la radioterapia craneal (espinal) (C[S]RT). Se desconoce si la disminución de la AFM está relacionada con estos problemas en la velocidad de procesamiento; un mayor conocimiento de esta relación podría ayudar a predecir el deterioro neurocognitivo en el futuro. (pp. 1-2)
Objetivos	Los objetivos de este estudio fueron: 1) estimar el funcionamiento de los supervivientes de cáncer (supervivientes de un meduloblastoma y de la LLA) con respecto a la inteligencia, la velocidad de procesamiento y la velocidad motora, 2) medir el WMFA mediante RMN en los supervivientes de cáncer infantil después del tratamiento con CRST y/o altas dosis de MTX intravenoso en comparación con sus compañeros, y 3) relacionar la función neurocognitiva (inteligencia, velocidad de procesamiento y velocidad motora) con el WMFA en diferentes regiones de interés (ROIs). (pp. 2)
Hipótesis	No se especifica.
MÉTODO	
Participantes	En este estudio participaron 17 supervivientes (6 de meduloblastoma; 5 de LLA de dosis alta y 6 de LLA de dosis baja). Criterios de inclusión: Supervivientes tratados en el Emma Children's Hospital por un meduloblastoma o una LLA, con edades comprendidas entre los 8 y los 16 años y al menos 3 años después del final del tratamiento en los supervivientes de meduloblastoma o 3 años después del MTX intravenoso como profilaxis del SNC en los supervivientes de LLA. (pp. 2)
Método de muestreo	Muestreo de conveniencia.
Instrumentos y métodos de recolección de datos.	La imagen de tensor de difusión (DTI) se realizó en un escáner de IRM de 3,0 T. Escala de inteligencia de Wechsler para niños, y el tablero de clavijas de Purdue.

Proceso de recolección de datos	Los padres o los adolescentes fueron contactados primero por teléfono y luego recibieron información escrita sobre el estudio. Los autores se pusieron en contacto con 8 supervivientes de meduloblastoma y recibieron seis reacciones positivas, luego buscaron supervivientes tratados por LLA con edad, sexo y tiempo comparables tras la finalización del tratamiento. Se seleccionó un total de 20 supervivientes de LLA: 7 no quisieron volver a enfrentarse a su historia de cáncer. Recibimos 13 aprobaciones para participar, y fueron divididos en los dos grupos de tratamiento diferentes. Tras la inclusión de los supervivientes, seleccionamos un "grupo de control" de compañeros de los supervivientes participantes. (pp. 2)
Resultados	La media de la AFM en el grupo de pacientes, con una edad media de 14 años (rango 8,9 - 16,9), estaba disminuida en comparación con el grupo de control ($p = 0,01$), así como la AFM en el fascículo fronto-occipital inferior derecho (IFO) ($p = 0,03$) y en el genu del cuerpo calloso (gCC) ($p = 0,01$). En base a los resultados neurocognitivos, se presentaron correlaciones positivas significativas entre la velocidad de procesamiento y el WMFA en el esplenio (sCC) ($r = 0,53$, $p = 0,03$) y el cuerpo del cuerpo calloso (bCC) ($r = 0,52$, $p = 0,03$), mientras que el WMFA del IFO derecho se relacionó con la velocidad motora ($r = 0,49$, $p < 0,05$). (pp. 4-5)
Sesgos	El estudio sólo incluía un nivel de educación, el grupo de control tenía un rendimiento inferior a la media general. (pp. 6)

Título	Comparación del cociente intelectual en niños supervivientes de leucemia que recibieron diferentes tratamientos profilácticos del sistema nervioso central
Año de publicación	2012
Publicación:	Advances Biomedical Research
Autores:	Reisi Nahid and Khalilian Leila
Contacto:	Dr. Reisi Nahid, Department of Pediatric Hematology and Oncology, Alzahra Hospital, Isfahan University of Medical Sciences, Iran. E-mail: ri.ca.ium.dem@isier
Fuentes de financiamiento:	No se especifica.
Patrocinadores:	No se especifica.
INTRODUCCIÓN	
Problema y Justificación	La patogénesis exacta del daño al SNC no está clara. Tanto la irradiación craneal como el MTX IT pueden causar una importante microangiopatía, desmielinización y necrosis cerebral. Se han llevado a cabo muchos estudios para evaluar estos efectos pero, lamentablemente, los resultados no son claros. Algunos estudios encontraron déficit intelectual y otros no, y los que encontraron déficits no son consistentes entre sí. (pp. 1)
Objetivos	El objetivo es comparar el CI en los supervivientes de LLA que fueron tratados con diferentes tratamientos profilácticos del SNC: MTX IT solo y MTX IT más irradiación craneal. (pp. 1)
Hipótesis	No se especifica.
MÉTODO	
Participantes	Un total de 43 supervivientes de LLA [21 supervivientes con MTX IT como profilaxis del SNC (grupo1), 22 con MTX IT+1800-2400 rads de radiación craneal (grupo2) y 20 controles sanos (grupo3)] se inscribieron en el estudio, y todos ellos completaron el estudio. La media de edad $\pm$ SD de los tres grupos en orden fue de 9 $\pm$ 2,6 años en el grupo 1, 12,2 $\pm$ 4,2 años en el grupo 2 y 8,6 $\pm$ 3,1 años en el grupo de control sano (P=0,002). La proporción hombre/mujer fue de 1,5, 1,9 y 2,3, respectivamente (P=0,8). (pp. 3)
Método de muestreo	Muestreo de conveniencia.
Instrumentos y métodos de recolección de datos.	Prueba de Raven (pp. 4)
Proceso de recolección de datos	Se reclutaron para participar en este estudio todos los supervivientes de LLA que tuvieran entre 5 y 15 años de edad y que hubieran pasado al menos 6 meses desde el final del tratamiento. Se les informó del estudio por teléfono y, tras dar su consentimiento, fueron evaluados en el Hospital Al-Zahra de Isfahan. (pp. 3)

Resultados	Diferencias significativas en el CI entre los supervivientes de LLA que fueron tratados con MTX IT, MTX IT más irradiación craneal y el grupo de control. No hubo diferencias significativas en el CI con respecto al sexo, la edad y la dosis de irradiación. (pp. 6)
Sesgos	La prueba utilizada no evalúa una medida global de los procesos cognitivos, ya que descarta los procesos mentales con implicaciónsemántica. (pp. 6)

Título	Alteración de la conectividad funcional en estado de reposo en jóvenes supervivientes de leucemia linfoblástica aguda
Año de publicación	2014
Publicación:	Pediatric Blood & Cancer
Autores:	Kesler, Shelli R.; Gugel, Meike; Pritchard-Berman, Mika; Lee, Clement; Kutner, Emily; Hosseini, S.M. Hadi; Dahl, Gary; Lacayo, Norman
Contacto:	Correspondence to: Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, Stanford University School of Medicine, 401 Quarry Road, MC5795, Stanford, CA 94305-5795. skesler@stanford.edu.
Fuentes de financiamiento:	No se especifica.
Patrocinadores:	No se especifica.
INTRODUCCIÓN	
Problema y Justificación	El tratamiento quimioterápico para la leucemia linfoblástica aguda (LLA) pediátrica se ha asociado con deterioros cognitivos a largo plazo en algunos pacientes. Sin embargo, no se conocen bien los mecanismos neurobiológicos que subyacen a estas alteraciones, especialmente en los jóvenes supervivientes. Este estudio tiene como objetivo examinar la conectividad cerebral funcional intrínseca en la LLA pediátrica y su relación con el estado cognitivo. (pp. 2)
Objetivos	El objetivo era determinar si la conectividad funcional de las redes en estado de reposo está alterada en los jóvenes supervivientes de LLA en comparación con los niños de desarrollo típico. (pp. 2)
Hipótesis	La LLA estaría asociada a una desconectividad difusa de las redes intrínsecas y que estas anomalías se correlacionarían con las medidas cognitivas. (pp. 2)
MÉTODO	
Participantes	Se inscribieron 29 niños, 15 niños con antecedentes de LLA que no habían recibido terapia durante al menos 6 meses en el momento de la inscripción y 14 niños sanos. Los participantes con LLA fueron reclutados a través de referencias médicas y un enlace de reclutamiento en las clínicas locales, mientras que los sujetos de control fueron reclutados a través de anuncios de la comunidad. Hubo 12 participantes que recibieron el tratamiento de dosis estándar y tres que recibieron dosis altas. (pp. 3)
Método de muestreo	Muestreo de conveniencia.
Instrumentos y métodos de recolección de datos.	Subtests de información, razonamiento matricial, secuenciación de letras y números y codificación de la Escala de Inteligencia de Wechsler para Niños. Subtests de Aprendizaje Verbal y Memoria de Imágenes de la Evaluación de Amplio Rango de Aprendizaje y Memoria. Las subpruebas de Fluidez de Letras y de Interferencia de Palabras en Color del Sistema de Función Ejecutiva Delis-Kaplan. Las subpruebas de fluidez lectora y fluidez matemática del Woodcock Johnson Tests of Achievement. Resonancia magnética funcional en estado de reposo (rsfMRI) para obtener mediciones de las redes cerebrales intrínsecas. (pp. 4)

Proceso de recolección de datos	Las medidas neurocognitivas se administraron el mismo día que la sesión de RMN. Los datos de rsfMRI se obtuvieron utilizando un escáner de cuerpo entero GE Discovery MR750 de 3,0 T (GE Medical Systems, Milwaukee, WI) mientras los participantes descansaban en el escáner. (pp. 3)
Resultados	Reducción de la conectividad entre el hipocampo bilateral, el occipital inferior izquierdo, el giro lingual izquierdo, el surco calcarino bilateral y la amígdala derecha en el grupo con LLA en comparación con los controles. El grupo de LLA también mostró regiones de hiperconectividad funcional, incluyendo la circunvolución lingual derecha, el precuneus, el lóbulo occipital superior bilateral y el lóbulo occipital inferior derecho. La hipoconectividad funcional se asoció con una función cognitiva reducida, así como con una edad más temprana en el momento del diagnóstico en el grupo de LLA. (pp. 4-5)
Sesgos	El tamaño de la muestra era pequeño. La comparación no tuvo en cuenta la evolución del rendimiento cognitivo en la vida de los pacientes, sin embargo, las comparaciones con el grupo de control permitieron arrojar algunas ideas sobre la pregunta de investigación. (pp. 6)

Título	Factores pronósticos que aumentan el riesgo de reducción de los volúmenes de materia blanca y los déficits de atención y aprendizaje para los supervivientes de cánceres infantiles
Año de publicación	2014
Publicación:	Pediatric Blood & Cancer
Autores:	Reddick, Wilburn E.; Taghipour, Delaram J.; Glass, John O.; Ashford, Jason; Xiong, Xiaoping; Wu, Shengjie; Bonner, Melanie; Khan, Raja B.; Conklin, Heather M.
Contacto:	Wilburn E. Reddick, Ph.D. Division of Translational Imaging Research Department of Radiological Sciences St. Jude Children's Research Hospital 262 Danny Thomas Place Mail Stop 220 Memphis, TN 38105-3678 Tel: (901) 595-3270 FAX: (901) 595-3981 gene.reddick@stjude.org
Fuentes de financiamiento:	Grant / Subvención económica
Patrocinadores:	Cancer Center Support (CORE) Grant Cancer Center Support (CORE), National Cancer Institute, and the American Lebanese Syrian Associated Charities (ALSAC).
INTRODUCCIÓN	
Problema y Justificación	Los cambios en el volumen de la sustancia blanca (VSM) proporcionan un contexto para entender los factores que ponen a los niños en mayor riesgo de deterioro neurocognitivo. La radioterapia es un componente primario del tratamiento de los tumores cerebrales infantiles y es una causa bien establecida de cambios en el VSM asociados con el deterioro neurocognitivo. Aunque los estudios han informado de la disminución de la VM en los supervivientes del cáncer infantil y han asociado estos volúmenes reducidos con déficits neurocognitivos, la mayoría se basan en muestras relativamente pequeñas de pacientes, a menudo con un diseño retrospectivo y rara vez con una cohorte de control. (pp. 2)
Objetivos	Este estudio se diseñó como una validación prospectiva de la supuesta reducción del VM, los factores influyentes asociados y su relación con los déficits neurocognitivos. (pp. 3)
Hipótesis	Se hipotetizó que los supervivientes corrían un mayor riesgo de presentar una VM anormalmente baja debido a la mayor intensidad del tratamiento del SNC, el sexo femenino, la menor edad en el momento del tratamiento y el mayor tiempo transcurrido desde el mismo. Además, se hipotetizó que una VM más baja se correspondía con déficits más graves en las medidas de CI, atención y aprendizaje. (pp. 3)
MÉTODO	
Participantes	Este estudio transversal informa sobre 450 sujetos: 67 controles de hermanos sanos (33 hombres, 34 mujeres) y 383 supervivientes de cáncer que completaron un único examen de IRM y una evaluación neurocognitiva. Los sobrevivientes fueron categorizados en base a su diagnóstico de LLA (112 hombres, 87 mujeres) o BT maligno (101 hombres, 83 mujeres). (pp. 3)
Método de muestreo	Muestreo de conveniencia.
Instrumentos y métodos de recolección de datos.	Se realizaron evaluaciones de la Escala de Inteligencia de Wechsler abreviada, la Prueba de Rendimiento Continuo de Conner, la Prueba de Logro Individual de Wechsler, y la RMN en una Sinfónica de 1,5 T. (pp. 4)
Proceso de recolección de datos	No se especifica.

Resultados	Los supervivientes de BT tenían una VM más baja que los supervivientes de LLA, que tenían menos que el grupo de control. El aumento de la intensidad del tratamiento del SNC, la edad más joven en el momento del tratamiento y el mayor tiempo transcurrido desde el tratamiento se asociaron significativamente con una menor VSM. Además, los supervivientes de cáncer no obtuvieron tan buenos resultados como el grupo de control en las medidas neurocognitivas de inteligencia, atención y rendimiento académico. La reducción de la VM tuvo un mayor impacto en el CI estimado entre las mujeres y los niños tratados a una edad más temprana. (pp. 5-6)
Sesgos	Se hipotetizó que los supervivientes corrían un mayor riesgo de presentar VPM anormalmente bajos debido a la mayor intensidad del tratamiento del SNC, la muestra fue únicamente de sexo femenino, la menor edad en el momento del tratamiento y el mayor tiempo transcurrido desde el mismo. Además, se hipotetizó que una VM más baja se correspondía con déficits más graves en las medidas de CI, atención y aprendizaje. (pp. 3)

Título	La contribución del funcionamiento neurocognitivo a la calidad de vida después de la leucemia linfoblástica aguda infantil
Año de publicación	2014
Publicación:	Psycho-Oncology
Autores:	Kunin-Batson, Alicia; Kadan-Lottick, Nina; Neglia, Joseph P.
Contacto:	HealthPartners Institute for Education and Research 8170 33rd Ave S., Mail stop 21111R, Bloomington, MN 55440, USA. E-mail: Alicia.S.KuninBatson@ HealthPartners.com
Fuentes de financiamiento:	Subvención y una beca.
Patrocinadores:	American Cancer Society and Team Brent St. Baldrick's Foundation
INTRODUCCION	
Problema y Justificación	Los efectos tardíos neurocognitivos después de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) infantil están bien documentados, pero su impacto en la calidad de vida (QOL) no se conoce bien. (pp. 1)
Objetivos	El estudio busca (1) caracterizar la CdV de los niños después de la LLA en los dominios Físico, Social, Emocional y Escolar, según lo reportado por los niños y sus padres; y (2) determina la contribución relativa del funcionamiento neurocognitivo y la aleatorización de corticosteroides a la CdV. (pp. 2)
Hipotesis	No se especifica
Metodo	
Participantes	Los participantes tenían una media de 9,0 años desde el diagnóstico en el momento de la evaluación, con un rango de 4,8 a 13,7 años. Los hombres y las mujeres estaban distribuidos uniformemente; la mayoría eran de raza blanca. Los participantes y los no participantes elegibles (n=483) en los 22 centros no difirieron en la distribución de hombres/mujeres ($\chi^2 = 0,798$, $p > 0,05$) ni en la edad al diagnóstico (media= 3,9 para los participantes; 4,0 para los no participantes, $p > 0,05$). En los dos estudios de tratamiento (1922 y 1952), los participantes y los no participantes no fueron estadísticamente diferentes en la aleatorización terapéutica. (pp. 3)

Método de muestreo	Muestreo de conveniencia.
Instrumentos y métodos de recolección de datos	Escala de Inteligencia de Wechsler para Niños-Cuarta Edición, Test de Rendimiento Continuo de Conners-Segunda Edición, Test de Integración Visual-Motora de Beery, Inventario de Calidad de Vida Pediátrica-Versión Estándar. (pp. 2-3)
Proceso de recolección de datos	Los datos se tomaron de un estudio de pacientes previamente inscritos y aleatorizados en los protocolos 1922 y 1952 del Children's CancerGroup, que estuvieron abiertos entre marzo de 1993 y agosto de 1995 y entre mayo de 1996 y febrero de 2000, respectivamente.
Resultados	Los niños y sus padres informaron de una media de CdV psicosocial infantil inferior a las normas de la población sana ($p < 0,05$), pero no estaban en el rango de deterioro. La calidad de vida física era similar a las normas de la población. Aunque las dificultades neurocognitivas fueron predominantemente leves para la muestra en su conjunto, los déficits neurocognitivos, específicamente los problemas en las capacidades cognitivas verbales y las habilidades de integración visomotora, se asociaron significativamente con una mala CdV física ($p < 0,01$) y psicosocial ($p < 0,01$). La CdV no se asoció con la asignación previa de esteroides (pp. 3-4).
Sesgos	La muestra está subrepresentada en términos de sobrevivientes de minorías raciales, y los datos no incluyen datos de diferentes puntos del tiempo considerando que las conclusiones obtenidas están relacionadas con el cambio en el tiempo. (pp. 5)

Título	Resultados neurocognitivos en los supervivientes a muy largo plazo de la leucemia linfoblástica aguda infantil tras el tratamiento sólo con quimioterapia
Año de publicación	2016
Publicación:	Pediatric Blood Cancer
Autores:	Kanellopoulos A, Andersson S, Zeller B, Tamnes CK, Fjell AM, Walhovd KB, Westlye LT, Fosså SD, Ruud E.
Contacto:	Adriani Kanellopoulos, Department of Pediatric Medicine, Women and Children's Division, Oslo University Hospital, Rikshospitalet, P.O.Box 4950, Nydalen, N-0424 Oslo, Norway. E-mail: adriani.kanellopoulos@medisin.uio.no
Fuentes de financiamiento:	Grant / Subvención económica
Patrocinadores:	Helse SørØst HF and Norwegian Cancer Society.
INTRODUCCIÓN	
Problema y Justificación	Hasta ahora, el tiempo de seguimiento en los supervivientes de LLA tratados exclusivamente con quimioterapia ha sido limitado y, por tanto, se sabe poco sobre el funcionamiento neurocognitivo a largo plazo en los supervivientes de LLA que han vivido más de 10 años después de su diagnóstico. (pp. 1)
Objetivos	Evaluar tanto la capacidad intelectual general como las funciones neurocognitivas específicas, centrándose en la velocidad de procesamiento, el funcionamiento ejecutivo, la memoria de trabajo y el aprendizaje y la memoria verbales. Explorar las asociaciones entre el rendimiento neurocognitivo y la carga de tratamiento individual y otros factores relacionados con la enfermedad. (pp. 1-2)
Hipótesis	No especificado.
MÉTODO	
Participantes	112 supervivientes completaron la batería neuropsicológica. La edad media en el momento del diagnóstico fue de 6,3 años y el tiempo medio de seguimiento fue de 22,6 años. No hubo diferencias en cuanto a la distribución por sexos, la edad en el momento del diagnóstico, la edad en el momento de la investigación o el tiempo de seguimiento entre los supervivientes participantes y los no participantes elegibles. (pp. 2 y 3)
Método de muestreo	Muestreo de conveniencia.
Instrumentos y métodos de recolección de datos.	Las condiciones de denominación de colores y lectura de palabras del test de interferencia color-palabra (CWIT) del sistema Delis-Kaplan (D-KEFS), la inhibición y las condiciones de inhibición/desplazamiento del CWIT, la tarea de memoria de letras fue adaptada por Miyake et al (2000), test de aprendizaje verbal de California (CVLT-II). (pp. 2)

Proceso de recolección de datos	El Registro de Cáncer de Noruega identificó a todos los individuos diagnosticados con LLA entre 1970 y 2002 con una edad inferior a los 16 años en la Región Sudeste de Noruega. 160 supervivientes aceptaron participar, y 140 completaron el examen clínico. Se excluyeron 20 supervivientes que habían recibido radioterapia craneal. De los 120 supervivientes restantes, 112 completaron las pruebas. (pp. 2)
Resultados	La edad media de los supervivientes en el momento del diagnóstico fue de 6,3 años y el tiempo medio de seguimiento fue de 22,6 años. No hubo diferencias en la capacidad intelectual general entre los supervivientes y los compañeros de comparación. Sin embargo, los supervivientes tuvieron un desempeño significativamente más pobre en la memoria de procesamiento de los dominios neurocognitivos (ambos $P < 0,001$, d de Cohen 0,81-0,95). Entre los supervivientes, la velocidad ($P = 0,003$, d de Cohen 0,48), las funciones ejecutivas y el trabajo de memoria las tasas de rendimiento neurocognitivo deficiente ($>1,5$ SD por debajo de la media de control) para la velocidad de procesamiento fue del 22%, las funciones ejecutivas del 31%, la memoria de trabajo del 34% y el aprendizaje y la memoria verbales del 16%. Al comparar a los supervivientes con un rendimiento neurocognitivo deficiente frente al normal, no se encontraron diferencias con respecto a las dosis acumuladas de cualquiera de los agentes citostáticos, la edad en el momento del diagnóstico o el sexo. (4-5).
Sesgos	Los resultados no están respaldados por un enfoque longitudinal, los supervivientes tenían un nivel educativo inferior al de sus compañeros de comparación, y los supervivientes fueron tratados con diferentes protocolos de agentes múltiples, lo que puede dificultar la interpretación de los datos. (pp. 5-6)

Anexo 4

Pregunta : ¿Cuáles son las características de los efectos en el desarrollo cognitivo y desempeño académico de pacientes sobrevivientes de LLA que fueron tratados con quimioterapia?

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Quimioterapia de inducción, con RT y sin RT	no QT	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Desempeño academico (follow-up: mean 1 years; assessed with: Test neuropsicológicos)												
3	observational studies	not serious	serious ^a	not serious	not serious	strong association	430	482	-	-0.78 0 (1.43 lower to 0.13 lower)	⊕⊕○○ Low	IMPORTANT
Cognición (follow-up: range 1 years to 3 years)												
9	observational studies	not serious	serious ^b	not serious	not serious	none	684	205	-	-0.46 0 (0.74 lower to 0.08 lower)	⊕○○○○ Very low	IMPORTANT

CI: confidence interval

Explicaciones

- a. I2 81,5%
- b. I2 72,2%

Anexo 5

Revisión y registro de la investigación en la Dirección Universitaria de Investigación, Ciencia y Tecnología de la Universidad Peruana Cayetano



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

Dirección Universitaria de
**INVESTIGACIÓN, CIENCIA Y
TECNOLOGÍA (DUICT)**

CAREG-ORVEI-185-20

Lima, 27 de noviembre del 2020

Señor/a

Bernedo Del Carpio, Hernán

Presente. -

Estimado/a investigador/a:

Es grato dirigirme a usted para saludarla y a la vez informarle que hemos recibido el proyecto de investigación titulado: **“La leucemia linfoblástica aguda pediátrica y los efectos de la quimioterapia de inducción en la cognición y el desempeño académico: Una revisión sistemática”**. **SIDISI 204025**, el cual ha sido revisado y registrado en la Dirección Universitaria de Investigación, Ciencia y Tecnología de la Universidad Peruana Cayetano Heredia. De acuerdo al Manual de Procedimientos de nuestra universidad y por sus características, este proyecto no requiere evaluación por el Comité Institucional de Ética en Humanos o en Animales, pudiendo iniciar su ejecución.

Agradecemos tenga a bien presentar su informe de cierre al concluir la ejecución de su proyecto.

Atentamente,

Firmado digitalmente por:
CARLOS EDUARDO ZAMUDIO FUERTES
Director
Dirección Universitaria de Investigación, Ciencia y Tecnología

jpc

Av. Honorio Delgado 430, SMP 15102
Apartado postal 4314
(511) 319-0000 anexo 201352
duict@oficinas-upch.pe
www.cayetano.edu.pe