



**VNiVERSiDAD
D SALAMANCA**

CAMPUS DE EXCELENCIA INTERNACIONAL



800 AÑOS

1218 - 2018

Tesis Doctoral

**Estudio de las Funciones Cognitivas en Sujetos con
Leucemia Infantil**

Raquel García Gómez

Directoras

M^a Victoria Perea Bartolomé

Valentina Ladera Fernández

Salamanca, 2017

D^a M^a Victoria Perea Bartolomé. Dra. en Medicina y Cirugía. Especialista en Neurología. Catedrática de Universidad. Área de Psicobiología. Dpto. de Psicología Básica, Psicobiología y Metodología. Facultad de Psicología. Universidad de Salamanca.

D^a Valentina Ladera Fernández. Dra. en Psicología. Profesora Titular de Universidad. Área de Psicobiología. Dpto. de Psicología Básica, Psicobiología y Metodología. Facultad de Psicología. Universidad de Salamanca.

CERTIFICAN:

Que el presente trabajo, realizado bajo nuestra dirección por Dña. **Raquel García Gómez**, Licenciada en Psicología y alumna del Programa de Doctorado “*Psicología*”, titulado: Estudio de las funciones cognitivas en sujetos con leucemia infantil, reúne los criterios necesarios para optar al GRADO DE DOCTOR por la Universidad de Salamanca.

Salamanca, Diciembre de 2017

Fdo.: M^a Victoria Perea Bartolomé

Fdo.: Valentina Ladera Fernández

A las familias que han colaborado en esta tesis, espero con este trabajo poder devolverles una pequeña parte de todo lo que me han enseñado. Y a mi familia a quien espero poder devolverles todo lo que me han dado con todo lo que soy.

AGRADECIMIENTOS

Considero que es de agradecer a todo aquel que en estos años se ha interesado en mis avances, aguantando mi retahíla de datos, agobios y hallazgos entusiastas, por lo que debo agradecer su aguante impasible a mis explicaciones.

Especialmente quería mostrar mi gratitud a la Dra. M^a Victoria Perea, no solo por su gran saber, si no por su apoyo en estos años, por transmitirme tranquilidad y confianza y ayudarme a plasmarlo en este trabajo.

A la Dra. Valentina Ladera, por el incuantificable tiempo dedicado a este proyecto, por su confianza, su disponibilidad plena a las necesidades que este estudio ha supuesto, por las discusiones científicas que enseñan y motivan, y por la compañía, a veces tan necesaria, cuando estás fuera de tu ciudad.

Quiero agradecer también al equipo de la Asociación de Padres, Familiares y Amigos de Niños Oncológicos de Castilla y León (PYFANO), su colaboración y por compartir conmigo su experiencia en *Oncología* infantojuvenil. No puedo dejar pasar estas líneas sin agradecer a las familias miembros de la asociación su tiempo dedicado. Ellos, y sobre todos sus hijos con quienes más he tratado, son el motor de este trabajo y esto es para ellos.

A Luis Ángel Minguela Blanco y a los responsables y profesores que han colaborado con este estudio participando desinteresadamente; y por cuestiones menos formales como es el placer de coincidir con personas que trabajan con tanto entusiasmo y vocación que transmiten y plasman en sus alumnos.

Al equipo de Asociación de Familias de Niños con Cáncer de Castilla la Mancha (AFANION), por ayudar a que este trabajo saliera adelante, su interés y entrega en el proyecto supuso un fuerte empuje; su cordialidad y acogida en mí visita a sus sedes hizo liviana cada jornada.

A Sara Mora y Jaime Unzueta, por suponer una gran ayuda en mi iniciación como investigadora, por compartir conmigo su gran conocimiento sobre Neuropsicología, estoy agradecida por haber contado con su ejemplo.

A mi familia, por ser y estar, por crear un espacio donde no hace falta decir nada para expresarlo todo, por ser un pilar fundamental sin el que nada podría salir bien. A mi madre, por escucharme con dulzura, a mi padre, por aconsejarme y apoyarme, y a mi hermano, por saber distraer mi hartura. A Hugo Marte, por confiar en mí y acompañarme en el camino.

ÍNDICE

ÍNDICE.....	1
ABREVIATURAS Y SIGLAS UTILIZADAS.....	11
RESUMEN	15
INTRODUCCIÓN.....	19
1. LEUCEMIA INFANTOJUVENIL. ASPECTOS GENERALES.	29
1.1. Definición, Presentación Clínica y Diagnóstico.....	29
1.2. Clasificación, Incidencia y Prevalencia.....	36
1.3. Etiología	44
1.4. Tratamiento	48
2. FUNCIONES COGNITIVAS EN NIÑOS Y ADOLESCENTES CON LEUCEMIA	57
2.1. Maduración Cerebral y Desarrollo Cognitivo	57
2.2. Evaluación Neuropsicológica Infantil	83
2.3. Rendimientos Cognitivos y Estado Emocional en Niños y Adolescentes con Leucemia.....	89
3. OBJETIVOS E HIPÓTESIS	107
3.1. Objetivo General.....	107
3.2. Objetivos Específicos e Hipótesis.....	107
4. METODOLOGÍA.....	115
4.1. Diseño	115
4.2. Descripción de Variables.....	115
Variables Dependientes.....	115
Variables Independientes	126
4.3. Participantes	126

4.4. Instrumentos de Medida.....	132
4.5. Procedimiento.....	143
Consideraciones éticas para la realización del presente estudio	144
4.6. Análisis estadísticos.....	145
5. RESULTADOS	149
5.1. Análisis Descriptivo de las Variables Dependientes	149
5.1.1. Rendimientos Cognitivos Globales	149
5.1.2. Atención.....	150
5.1.3. Lenguaje.....	151
5.1.4. Aprendizaje y memoria	152
5.1.5. Rendimientos Ejecutivos.....	156
5.1.6. Habilidades visuomotoras y visuconstructivas	158
5.1.7. Praxias gestuales.....	159
5.1.8. Situación emocional y conductual.....	160
5.2. Análisis Inferencial de los Resultados	163
5.2.1. Rendimientos Cognitivos Globales	163
5.2.2. Atención.....	164
5.2.3. Lenguaje.....	165
5.2.4. Aprendizaje y Memoria	167
5.2.5. Funcionamiento Ejecutivo	171
5.2.6. Habilidades Visuomotoras y Visuoconstructivas	175
5.2.7. Praxias Gestuales.....	177
5.2.8. Alteraciones Emocionales y Conductuales.....	177
5.3. Análisis de Correlación en el Grupo NAL	179
5.3.1. Rendimiento Cognitivo Global.....	180

5.3.2. Atención.....	180
5.3.3. Lenguaje.....	181
5.3.4. Aprendizaje y Memoria	183
5.3.5. Funcionamiento Ejecutivo	187
5.3.6. Habilidades Visuoconstructivas y Visuomotoras	191
5.3.7. Praxias Gestuales.....	192
6. DISCUSIÓN.....	199
7. CONCLUSIONES	219
Limitaciones y futuras líneas de investigación:	221
REFERENCIAS.....	226

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Clasificación de la Leucemia Linfoblástica Aguda propuesta por el GC- FAB (1976)	pg 38
Tabla 2. Clasificación de la Leucemia Linfoblástica Aguda de Estirpe B.....	pg 39
Tabla 3. Clasificación de la Leucemia Linfoblástica Aguda de Estirpe T.....	pg 40
Tabla 4. Clasificación de la Leucemia Mieloide Aguda según la morfología.....	pg 41
Tabla 5. Clasificación de la Clasificación de la Leucemia Linfoblástica Aguda en base al Inmunofenotipo	pg 43
Tabla 6. Estructuras cerebrales en desarrollo según el momento de gestación.....	pg 58
Tabla 7. Etapas en la adquisición del lenguaje.....	pg 73
Tabla 8. Principales áreas cerebrales implicadas en el lenguaje.....	pg 75
Tabla 9. Análisis descriptivo. Participantes Grupo NAL.....	pg 130
Tabla 10. Análisis descriptivo. Participantes Grupo NAS.....	pg 131
Tabla 11. Análisis descriptivo y comparativo entre ambos grupos	pg 131
Tabla 12. Análisis exploratorio y descriptivo. Rendimientos Cognitivos Globales.	pg 150
Tabla 13. Análisis exploratorio y descriptivo. Atención	pg 150
Tabla 14. Análisis exploratorio y descriptivo. Comprensión Auditiva y Expresión Oral	pg 151
Tabla 15. Análisis exploratorio y descriptivo. Lectura y Escritura.....	pg 152
Tabla 16. Análisis exploratorio y descriptivo. Memoria Visuoconstructiva	pg 153
Tabla 17. Análisis exploratorio y descriptivo. Memoria Visuoconstructiva (Tipo de ejecución)	pg 153
Tabla 18. Análisis exploratorio y descriptivo. Memoria Verbal	pg 154
Tabla 19. Análisis exploratorio y descriptivo. Memoria Visual	pg 155

Tabla 20. Análisis exploratorio y descriptivo. Memoria Verbal Lógica y Memoria Semántica	pg 155
Tabla 21. Análisis exploratorio y descriptivo. Rendimientos Ejecutivos Globales. Flexibilidad Cognitiva,.....	pg 156
Tabla 22. Análisis exploratorio y descriptivo. Fluidez Verbal	pg 157
Tabla 23. Análisis exploratorio y descriptivo. Control Atencional	pg 157
Tabla 24. Análisis exploratorio y descriptivo. Planificación	pg 157
Tabla 25. Análisis exploratorio y descriptivo. Categorización. Razonamiento	pg 158
Tabla 26. Análisis exploratorio y descriptivo. Habilidades Visuoconstructivas	pg 159
Tabla 27. Análisis descriptivo. Habilidades Visuoconstructivas	pg 159
Tabla 28. Análisis exploratorio y descriptivo. Habilidad Visuomotora	pg 159
Tabla 29. Análisis exploratorio y descriptivo. Praxias Gestuales.....	pg 159
Tabla 30. Análisis exploratorio y descriptivo. Situación Conductual y Emocional	pg 160
Tabla 31. Análisis comparativo entre grupos. Rendimientos Cognitivos Globales	pg 163
Tabla 32. Análisis comparativo entre grupos. Atención	pg 165
Tabla 33. Análisis comparativo entre grupos. Compresión Auditiva	pg 166
Tabla 34. Análisis comparativo entre grupos. Expresión Oral	pg 166
Tabla 35. Análisis comparativo entre grupos. Lectura	pg 167
Tabla 36. Análisis comparativo entre grupos. Escritura	pg 167
Tabla 37. Análisis comparativo entre grupos. Memoria Visuoconstructiva	pg 168
Tabla 38. Análisis comparativo entre grupos. Memoria Visuoconstructiva (Tipo de Ejecución)	pg 168
Tabla 39. Análisis comparativo entre grupos. Memoria Visual	pg 169

Tabla 40. Análisis comparativo entre grupos. Memoria Verbal	pg 170
Tabla 41. Análisis comparativo entre grupos. Memoria Verbal Lógica. Memoria Semántica	pg 171
Tabla 42. Análisis comparativo entre grupos. Rendimientos Ejecutivos Globales. Flexibilidad Cognitiva	pg 172
Tabla 43. Análisis comparativo entre grupos. Fluidez Verbal	pg 173
Tabla 44. Análisis comparativo entre grupos. Control Atencional	pg 173
Tabla 45. Análisis comparativo entre grupos. Planificación	pg 174
Tabla 46. Análisis comparativo entre grupos. Categorización. Razonamiento	pg 175
Tabla 47. Análisis comparativo entre grupos. Habilidades Visuomotoras (Motricidad Fina).....	pg 176
Tabla 48. Análisis comparativo entre grupos. Habilidades Visuoconstructivas.....	pg 176
Tabla 49. Análisis comparativo entre grupos. Habilidades Visuoconstructivas (Tipo de Ejecución)	pg 176
Tabla 50. Análisis comparativo entre grupos. Praxias Gestuales	pg 177
Tabla 51. Análisis comparativo entre grupos. Situación Conductual y Emocional	pg 178
Tabla 52. Análisis correlacional. Rendimiento Cognitivo Global.....	pg 180
Tabla 53. Análisis correlacional. Atención	pg 181
Tabla 54. Análisis correlacional. Comprensión Auditiva	pg 181
Tabla 55. Análisis correlacional. Expresión Oral	pg 182
Tabla 56. Análisis correlacional. Lectura	pg 183
Tabla 57. Análisis correlacional. Escritura.....	pg 183
Tabla 58. Análisis correlacional. Memoria Visuoconstructiva.....	pg 184

Tabla 59. Análisis correlacional. Memoria Visual.....	pg 185
Tabla 60. Análisis correlacional. Memoria Verbal.....	pg 186
Tabla 61. Análisis correlacional. Memoria Verbal Lógica. Memoria Semántica...	pg 187
Tabla 62. Análisis correlacional. Rendimientos Ejecutivos Globales. Flexibilidad Cognitiva.....	pg 188
Tabla 63. Análisis correlacional. Fluidez Verbal.....	pg 188
Tabla 64. Análisis correlacional. Control Atencional.....	pg 189
Tabla 65. Análisis correlacional. Planificación.....	pg 190
Tabla 66. Análisis correlacional. Categorización. Razonamiento	pg 190
Tabla 67. Análisis correlacional. Habilidades Visuoconstructivas.....	pg 191
Tabla 68. Análisis correlacional. Habilidades Visuoconstructivas (Motricidad Fina)	pg 191
Tabla 69. Análisis correlacional. Praxias Gestuales	pg 192
Tabla 70. Tabla resumen del Análisis Correlacional. Correlaciones de Spearman (valores > .400)	pg 193

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Hematopoyesis celular.....	pg 31
Figura 2. Participantes oncológicos excluidos e incluidos.....	pg 128

ABREVIATURAS Y SIGLAS UTILIZADAS

ADN.....	Ácido Desoxirribonucleico
CBCL.....	Child Behavior Checklist
CVLT.....	California Verbal Learning Test
DE.....	Desviación Estándar
DOI.....	Digital Object Identifier
FAB.....	Frontal Assessment Battery
FCRO.....	Figura Compleja de Rey-Osterrieth
GC-FAB.....	Grupo cooperativo franco-americano-británico
IC.....	Intervalo de Confianza
K-S.....	Kolmogorov Smirnov
LI.....	Leucemia Infanto-juvenil
LLA.....	Leucemia Linfoblástica Aguda
LMA.....	Leucemia Mieloblástica Aguda
M.....	Media
MTX.....	Metotrexato
MMSE.....	Mini-Mental State Examination
MW.....	Mann Whitney
N.....	Número total de casos
NAL.....	Niños y adolescentes con leucemia en fase de remisión
NAS.....	Niños y adolescentes sin leucemia, grupo de comparación
Qx.....	Quimioterapia
RAVTL.....	Rey Auditory Verbal Learning Test
RM.....	Resonancia magnética
Rx.....	Radioterapia

SIOP.....	Sociedad Internacional de Oncología Pediátrica
SNC.....	Sistema nervioso central
T.....	T de Student
TAVECI.....	Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense Infantil
TBDA.....	Test de Boston para el Diagnóstico de la Afasia
TC.....	Tomografía Computerizada
TMT.....	Trail Making Test
TRVB.....	Test de retención visual de Benton
WISC.....	Wechsler Intelligence Scale for Children.
WCST.....	Wisconsin Card Sorting Test.

RESUMEN

RESUMEN

En las últimas décadas la mejora en protocolos de tratamiento de la leucemia infantojuvenil ha supuesto un aumento considerable en la supervivencia de estos niños y adolescentes. Este aumento en la supervivencia supone un nuevo marco de estudio, donde nos encontramos con una nueva población de personas que han sido tratadas de una enfermedad grave con terapias muy agresivas. El objetivo de este trabajo es estudiar los rendimientos cognitivos y su situación emocional y conductual en niños y adolescentes que han padecido leucemia infantojuvenil y se encuentran en fase de remisión y analizar si existe relación entre los rendimientos cognitivos y la edad de inicio de la enfermedad, el tiempo transcurrido desde la finalización del tratamiento y la realización de la evaluación neuropsicológica, la ausencia escolar y horas de apoyo escolar recibidas. Participaron en este estudio 62 voluntarios españoles pertenecientes a las provincias de Castilla y León y Castilla-La Mancha, (35 varones y 27 mujeres), de edades comprendidas entre 6.08 – 15.08 años ($M=10.59$; $D.E.= 3.08$), sin historia de alteraciones del neurodesarrollo ni psicopatológicas o del estado de ánimo. Los participantes se han dividido en dos grupos: sujetos con leucemia infantojuvenil en fase de remisión ($n= 25$) y sujetos sanos ($n= 37$). Se han utilizado diferentes instrumentos para evaluar los rendimientos cognitivos globales, atencionales, lingüísticos, mnésicos, ejecutivos, las habilidades visuconstructivas y visuomotoras y las praxias gestuales; y una escala para valorar la situación emocional y conductual. Nuestros resultados indican que los niños y adolescentes con leucemia en remisión presentan rendimientos cognitivos generales inferiores al de los sujetos del grupo de comparación. Este grupo de niños y adolescentes con leucemia en remisión también presenta peores rendimientos en aspectos concretos de la velocidad de procesamiento, el lenguaje escrito, la memoria

visual, flexibilidad cognitiva y planificación. Los padres de estos participantes refieren mayor presencia de alteraciones conductuales y emocionales en comparación con la referida por los de los sujetos sanos. El rendimiento cognitivo global de los niños y adolescentes con leucemia en remisión se relaciona con la edad de inicio de la enfermedad, pero no con el tiempo transcurrido desde el fin del tratamiento hasta la evaluación neuropsicológica, el tiempo de ausencia escolar ni el número de horas de clases de apoyo recibidas.

Palabras clave: Leucemia Infantil; Neuropsicología; Rendimientos cognitivos;

INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

La leucemia infanto-juvenil (LI) es el cáncer más común en edad pediátrica. En España se diagnostican unos 1.400 nuevos casos de cáncer al año. La leucemia supone el 30% del total de los cánceres infantiles (Guevara, Ramírez, Escobar y Paredes, 2016). La tasa de supervivencia se sitúa en el 80% en edades comprendidas entre los 0 y 14 años, según la SEHOP (Sociedad Española de Hemato-Oncología Pediátrica). Esta alta tasa de supervivencia supone un dato esperanzador para los niños y adolescentes afectados de esta patología; pero una vez superado el cáncer es posible que estas personas experimenten secuelas a corto y largo plazo.

La leucemia es una enfermedad de curso insidioso y subagudo; es fenotípica y genéticamente heterogénea y de etiología poco clara (Hernández y Menéndez, 2016). A pesar de sus causas desconocidas se han identificado algunos factores de riesgo. Estos factores de riesgo son en gran medida genéticos y ambientales; pero muchos de los enfermos de LI no presentan ningún factor de riesgo conocido (American Cancer Society, 2016).

El diagnóstico de la enfermedad se realiza mediante diferentes pruebas, entre ellas un hemograma y una biopsia de médula ósea (García-Bernal y Badell-Serra, 2012). Junto con el diagnóstico se determina el tipo de leucemia que padece la persona, para así ajustar el protocolo de tratamiento de forma más efectiva. Los protocolos de tratamiento para la LI incluyen quimioterapia y radioterapia en algunas ocasiones. Las intervenciones quirúrgicas no son comunes como parte del tratamiento de la LI a excepción del trasplante de médula ósea el cual se realiza bajo anestesia general. Un procedimiento habitual paralelo al tratamiento de la enfermedad es la instalación de un

reservorio (dispositivo de suministro automático de la medicación) que solo implica anestesia local. El tipo de medicación y número de ciclos varía de unos casos a otros y depende de la respuesta del paciente al tratamiento.

Los efectos secundarios que sufren estas personas una vez superada la LI pueden ser debidos a los fuertes tratamientos que se emplean para combatir la enfermedad o a la enfermedad en sí misma. En la actualidad se ha puesto el foco en los efectos secundarios que sufren en niños y adolescentes que superan esta enfermedad. *El Plan de Calidad del Sistema Nacional de Salud*, dependiente del actual *Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad* (antes, Ministerio de Sanidad y Política Social), publicó, en su documento titulado “*Estrategia en Cáncer del Sistema Nacional de Salud*” (Borrás, 2010), una reflexión sobre la preocupación por los efectos secundarios derivados del tratamiento del cáncer infantil y del adolescente.

Las secuelas cognitivas son una uno de los efectos secundarios que se pueden presentar en los niños y adolescentes que han padecido leucemia (Jacola et al., 2016). La neurotoxicidad provocada por los agentes quimioterapéuticos es especialmente delicada en la etapa de la infancia y adolescencia ya que el sistema nervioso central se encuentra en pleno desarrollo. Esta toxicidad se ha relacionado con un peor desarrollo de la sustancia blanca, afectando así a la conectividad cerebral de estos pacientes (Genshaft et al., 2013; Zeller et al., 2013).

Estudios previos señalan problemas académicos en la etapa escolar (Bisen-Hersh, Hiney y Walker, 2011) de los niños y adolescentes que han padecido LI e incluso problemas cognitivos en su vida adulta (Reddick et al., 2014; Wengenroth et al., 2016).

La detección temprana de estos problemas cognitivos así como la implantación de programas de seguimiento y neurorehabilitación suponen un importante reto a alcanzar en el futuro.

El objetivo general de este trabajo es estudiar y analizar los rendimientos cognitivos y su situación emocional y conductual en niños y adolescentes con leucemia en remisión.

Para cumplir nuestros objetivos se ha estructurado este trabajo en los siguientes capítulos:

- **Parte I. Revisión Teórica**, la cual consta de dos capítulos.

Capítulo 1. Leucemia Infantojuvenil. Aspectos Generales. En este capítulo se describe la enfermedad de LI, su presentación clínica, clasificación, etiología, incidencia y prevalencia y tratamiento.

Capítulo 2. Funciones Cognitivas en Niños y Adolescentes con Leucemia. En este capítulo se revisa el objeto de la Neuropsicología Infantil, el proceso de maduración cerebral y desarrollo cognitivo. Se lleva a cabo una revisión actualizada de las alteraciones cognitivas asociadas a la LI (atención, memoria, funciones ejecutivas, funcionamiento visuoespacial y habilidades visuoconstructivas), alteraciones conductuales y emocionales.

- **Parte II. Estudio Empírico.** Consta de cinco capítulos.

Capítulo 3. Objetivos e Hipótesis. En este apartado se presentan los objetivos e hipótesis planteados en este estudio.

Capítulo 4. Metodología. Se exponen los pasos llevados a cabo para la realización de este estudio: diseño, descripción de variables, participantes, instrumentos de medida, procedimiento empleado y análisis estadísticos que se realizaron.

Capítulo 5. Resultados. En este capítulo se presentan los resultados obtenidos en la investigación.

Capítulo 6. Discusión. En este apartado se presenta la discusión de los resultados obtenidos, comparándolos con los obtenidos anteriormente por otros investigadores en el mismo campo.

Capítulo 7. Conclusiones. Se presentan las conclusiones de la investigación.

Referencias

PARTE I

REVISIÓN TEÓRICA

CAPÍTULO 1. LEUCEMIA INFANTOJUVENIL. ASPECTOS GENERALES

**CAPÍTULO 2. FUNCIONES COGNITIVAS EN NIÑOS Y ADOLESCENTES
CON LEUCEMIA**

CAPÍTULO 1

LEUCEMIA INFANTOJUVENIL. ASPECTOS GENERALES

1.1. Definición, Presentación Clínica y Diagnóstico

1.2. Clasificación, Incidencia y Prevalencia

1.3. Etiología

1.4. Tratamiento

1. LEUCEMIA INFANTOJUVENIL. ASPECTOS GENERALES.

1.1. Definición, Presentación Clínica y Diagnóstico

En cáncer es una enfermedad en la que el proceso normal de proliferación celular resulta alterado y esto ocasiona un crecimiento celular descontrolado. En el caso de la leucemia se produce una proliferación anormal de células hematopoyéticas; estas células son las células precursoras de los componentes de la sangre. Por lo tanto, en la leucemia, las células sanguíneas se desarrollan de forma defectuosa y descontrolada.

The *National Cancer Institute* (NCI), organismo dependiente del departamento de Salud de los Estados Unidos señala, al referirse a la leucemia, que el mal funcionamiento en la producción de glóbulos blancos en la médula ósea hace que estas células anómalas reemplacen a las células sanguíneas sanas dificultando así que la sangre cumpla su función. Las células cancerígenas pueden reproducirse rápidamente y acumularse de forma progresiva, desplazando así a las células normales de la médula ósea (*National Cancer Institute, 2013*).

Para entender qué ocurre en la leucemia, es importante comprender el proceso normal de producción de células sanguíneas que se conoce como hematopoyesis. En el tejido hematopoyético se encuentran los precursores celulares llamados células madre hematopoyéticas. Las células que maduran de estos precursores se encargan del buen funcionamiento del organismo a través de la oxigenación, eliminación de desechos biológicos, transporte celular y forman parte del sistema inmunológico (Pantoja, Romero-Ramírez y Alba, 2015). El tejido hematopoyético se localiza principalmente en la médula ósea, pero también en el bazo, en los ganglios linfáticos, en el timo y las

amígdalas. Este tejido puede ser mieloide, que es el que se encuentra en la médula ósea roja, o linfoide, que se encuentra principalmente en el bazo, ganglios linfáticos, timo y amígdalas. La médula ósea roja se encuentra en el interior de huesos largos, en las vértebras, las costillas, el esternón, el cráneo, en la cintura escapular y la pelvis, aunque en niños pequeños puede localizarse en la mayoría de huesos del cuerpo. Aclaremos que la médula ósea puede ser roja, como ya hemos comentado, o amarilla. La función de la médula ósea amarilla es de reserva energética mediante los adipocitos y hematíes que contiene, pero esta no participa en la producción de células sanguíneas, por lo que en adelante al referirnos a la médula ósea estaremos hablando exclusivamente de la médula ósea roja.

En la médula ósea, a partir de las células madre hematopoyéticas, se producen diferentes tipos de células sanguíneas (Figura 1). Este proceso es constante durante toda la vida. La leucemia afecta con mayor frecuencia a los glóbulos blancos, también llamados leucocitos, pero determinadas leucemias también pueden hacerlo en otras células sanguíneas. Estas células pasan al torrente sanguíneo con rapidez y se diseminan por todo el cuerpo pudiendo afectar a otras células.

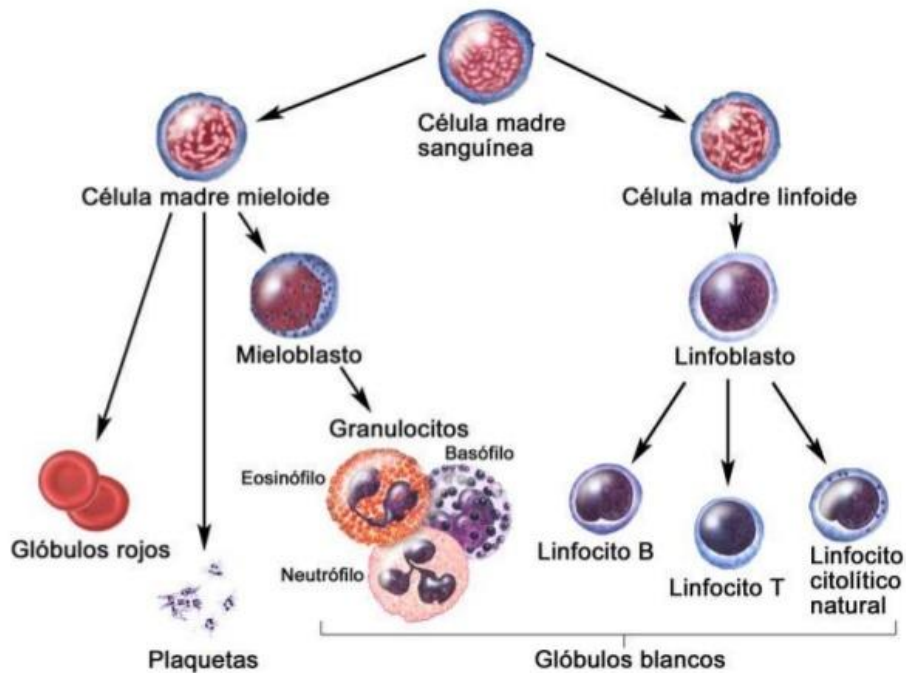


Figura 1. Hematopoyesis celular. (Tomada de Winslow 2007; Recuperado de: www.teresewinslow.com)

El hecho de que la leucemia afecte principalmente a la producción de leucocitos, queda patente en la etimología de su nombre, ya que leucemia proviene del griego leuco: “blanca” (λευκό) y eima: “sangre” (αίμα), es decir, sangre blanca, como blancos son los leucocitos. Para entender esta denominación es importante remontarse al origen y descubrimiento de la enfermedad, cuando Alfred Armand Louis Marie Velpeau (1795-1867), en 1827, publicó el primer artículo en el que se describía un caso de leucemia (Valpeau, 1827). En él señalaba haber observado, en la autopsia del paciente, que su sangre era más espesa de lo habitual y que presentaba lo que él denominó “glóbulos de pus”. Estas observaciones se siguieron produciendo en años siguientes, contribuyendo así a la caracterización clínica de la leucemia que conocemos hoy en día. En los inicios las observaciones clínicas se realizaban exclusivamente *post mortem*. En

esta época se produjeron algunos hallazgos importantes, el primero de ellos, en 1845, cuando John Hughes Bennett (1812-1875) presentó una serie de observaciones realizadas en la autopsia de un paciente que presentaba un crecimiento masivo del bazo, hígado y ganglios linfáticos, lo que le llevó a denominar este cuadro como “*leucocitemia*” (Bennett, 1845). También en 1845, Rudolf Virchow (1821-1902) observó, en diversos estudios *post mortem*, pacientes que presentaban un crecimiento masivo y anormal de algunos órganos y la presencia de “puntos blancos” en ellos, por este motivo acuñó el término leucemia (*Leukämie*), cuyo significado literal es sangre blanca, *Weisses Blut* en alemán (Virchow, 1845). Junto con las primeras descripciones se produjeron los primeros intentos por clasificar esta nueva enfermedad. Virchow diferenció leucemias linfáticas y esplénicas atendiendo a la patología orgánica predominante; posteriormente Ernst C. Neumann (1834-1918) añadió a esta clasificación un nuevo tipo de leucemia, la leucemia mieloide (Ortiz-Hidalgo, 2013). Pero fue Paul Ehrlich (1854-1915) quien estudió las características celulares de la sangre, proponiendo que debían diferenciarse en: linfática y mieloide (Ortiz-Hidalgo, 2013), clasificación que perdura en nuestros días.

Por lo tanto la leucemia es una enfermedad grave que afecta a las células precursoras de la sangre y cuyas primeras descripciones clínicas se remontan al siglo XIX, pero ha sido durante todo el siglo XX cuando ha primado la investigación para conocer a fondo esta enfermedad y desarrollar tratamientos para combatirla. En la actualidad se sigue avanzando en la investigación en nuevos tratamientos y dado que cada vez estos son más efectivos y las tasas de supervivencia más elevadas, se comienza a generalizar el interés por investigar las secuelas que sufren estas personas que sobreviven a la enfermedad.

En cuanto a la presentación clínica y diagnóstico de la leucemia infantojuvenil, su cuadro clínico suele ser poco específico y de curso insidioso y subagudo. En los momentos iniciales de la enfermedad, esta puede ser confundida con otras posibles enfermedades, por lo que es importante realizar un exhaustivo diagnóstico diferencial. En todos los casos este proceso diagnóstico implica muchas pruebas médicas y una amplia anamnesis que realizar con los padres del niño enfermo. La presentación clínica de la leucemia es variable y depende de qué proceso es el que impide la hematopoyesis normal, y de la extensión extramedular de la enfermedad (Riquelme, Viviana y García, 2012).

En términos generales la sintomatología refleja la insuficiencia de la médula ósea para culminar el proceso de maduración celular (Layton-Tovar, 2015). Esto puede provocar una sintomatología de alta gravedad que requiera atención médica de urgencia. Algunos de estos síntomas suelen ser mayoritariamente, el síndrome de lisis tumoral, hiperleucostasis, septicemia por neutropenia, o insuficiencia respiratoria por compresión traqueal (García-Bernal y Badell-Serra, 2012; Pearce y Sills, 2005). Generalmente son los síntomas menos acusados los que hacen llegar al paciente a urgencia. La fiebre es el síntoma más frecuente en la leucemia y por el que los pacientes acuden a su médico, se presenta en un 46,2% de los casos (Ribero, Vergara, Sánchez, Núñez y Cruz, 2013). Aunque la fiebre no siempre se presenta en los enfermos de leucemia, cuando se presenta un cuadro febril prolongado, de más de dos semanas de evolución (Huerta-Aragonés, 2014), acompañado de adenopatías, hepatomegalia y/o esplenomegalia, astenia, anorexia y dolores óseos se debe aumentar la sospecha de leucemia (García-Bernal y Badell-Serra, 2012). La presencia de otro tipo de síntomas, como petequias, hematomas o sangrados es más frecuente en determinados tipos de leucemia mieloide

aguda. El dolor óseo es más común en tumores óseos, pero también se presenta en un 27-33% de las leucemias (Guillerman, Voss y Parke, 2011). Algunos cuadros clínicos específicos de la leucemia son, como señalan Raab y Gartner (2009), la leucemia linfoblástica aguda (LLA) de células T, la leucemia mieloblástica aguda (LMA) y la leucemia aguda del lactante.

En la LLA de células T, aparecen linfadenopatías y esplenomegalias masivas, masa mediastínica anterior y afectación del sistema nervioso central, así como la hiperleucocitosis (> 100.000 leucocitos/ μl). En la LMA, suelen darse trastornos de la coagulación en forma de coagulación intravascular diseminada (LMA-M3), afectación del Sistema Nervioso Central (SNC) (LMA-M4 y M5), hepatomegalia y/o esplenomegalia, y también otros signos como cloromas orbitarios, infiltración gingival, trombocitopenia e hiperleucocitosis. Por último, en la leucemia aguda del lactante se presenta hiperleucocitosis, organomegalia masiva y afectación cutánea en menores de 12 meses.

Para el diagnóstico de la leucemia se realizan diferentes pruebas médicas y una completa anamnesis del paciente. Una de estas pruebas es el recuento sanguíneo mediante un análisis de sangre. El hemograma ofrece pistas sobre el posible diagnóstico de leucemia, pero el diagnóstico definitivo se produce mediante el estudio de médula ósea (García-Bernal y Badell-Serra, 2012; Riquelme et al., 2012). El hemograma puede ponernos sobre la pista de una posible leucemia debido a la presencia de algunos signos como son: anemia, trombocitopenia, leucocitosis, hipereosinofilia, entre otros (Graham et al., 2011). En el hemograma de un niño o adolescente hay sospecha de una posible leucemia: si se aprecian blastos o células atípicas en el frotis de sangre periférica; si

están afectadas dos o más series del hemograma a la vez; si se asocian adenopatías o hepatomegalia o esplenomegalia; y todo ello sin que existan causas infecciosas previas que expliquen estos signos (García-Bernal y Badell-Serra, 2012).

Otra de las pruebas que suelen realizarse son pruebas radiológicas. En el caso de la radiografía ósea simple, algunos signos que pueden hacer sospechar de leucemia son: la presencia de osteopenia difusa o lesiones osteolíticas, bandas metafisarias transversas radiotransparentes y osteosclerosis (García-Bernal y Badell-Serra, 2012; Raab y Gartner, 2009; Riquelme et al., 2012). En el caso de la gammagrafía ósea, la presencia de hipercaptación en huesos largos, pelvis y columna, haría sospechar un diagnóstico de leucemia (Riquelme et al., 2012). Mediante pruebas de Resonancia Magnética (RM) se pueden observar zonas hipointensas en los huesos infiltrados, y por último y finalizando con las pruebas radiológicas, en el caso de la ecografía abdominal se puede poner de manifiesto la presencia de hepatomegalia y/o esplenomegalia. Estas pruebas también se utilizan para detectar la afectación de otros órganos. En el caso del SNC, para detectar algún tipo de afectación suelen emplearse técnicas como la Tomografía computarizada (TC) o RM. El radiólogo deberá considerar un posible diagnóstico de leucemia bajo la presencia de: dolor óseo, visceromegalia y masas del mediastino anterior (Riquelme et al., 2012).

En presencia de un paciente con sintomatología similar a la descrita anteriormente, se realiza un diagnóstico diferencial amplio. Las principales entidades clínicas que ha de contener este diferencial son: Mononucleosis infecciosa, otras infecciones como citomegalovirus, toxoplasma, virus del herpes 6, enfermedades parasitarias, artritis reumatoide y otras conectivopatías, linfocitosis

hemofagocítica, otros tumores como Neuroblastoma, Linfoma, Sarcoma de Swing, Púrpura trombocitopénica idiopática o anemia aplásica (García-Bernal y Badell-Serra, 2012; Sánchez, Ortega y Barrientos, 2007).

1.2. Clasificación, Incidencia y Prevalencia

La leucemia se clasifica atendiendo a dos aspectos generales: el tipo de células hematopoyéticas que se ven afectadas y el curso que sigue la enfermedad.

Según el tipo de células madre afectadas se clasifica en:

a) *Leucemia linfoide o linfoblástica*: las células madre linfoides dan lugar a linfoblastos que maduran en forma de linfocitos T, linfocitos B o linfocitos citolíticos naturales. Estos linfocitos componen el tejido linfático y son fundamentales para el correcto funcionamiento del sistema inmunológico.

b) *Leucemia mieloide o mielocítica*: las células madre mieloides maduran y se convierten en glóbulos rojos, plaquetas o mieloblastos, los que a su vez dan lugar a los glóbulos blancos (eosinófilos, neutrófilos y basófilos).

Una vez determinado el tipo de células afectadas por el cáncer, la leucemia puede ser *aguda o crónica*. En la *leucemia aguda* las células nuevas no maduran y no pueden realizar correctamente sus funciones, estas células aumentan de número en poco tiempo y la enfermedad avanza rápidamente. En la *leucemia crónica* las células crecen lentamente y su número aumenta con menor rapidez, por lo que la enfermedad avanza gradualmente. Este tipo de leucemias no son frecuentes en niños, suponen el 5% del total de las leucemias (Ribero, et al., 2013), y en caso de presentarse muestran peor pronóstico.

De esta primera diferenciación general surgen los primeros subtipos de leucemia: *leucemia linfoblástica aguda* (LLA), *leucemia mieloblástica aguda* (LMA), *leucemia linfoblástica crónica* (LLC) y *leucemia mieloblástica crónica* (LMC). De esta diferenciación se establecen clasificaciones más exhaustivas.

La LLA ha sido clasificada teniendo en cuenta diferentes parámetros: (i) la morfología de las células leucémicas y (ii) el inmunofenotipo. Desde el descubrimiento de la enfermedad se han sucedido diferentes aproximaciones para su descripción y clasificación. Las dos principales clasificaciones vigentes hoy en día atienden a clasificar la enfermedad en base a la morfología de las células afectadas o en base a su inmunofenotipo.

La clasificación basada en la morfología de las células leucémicas ha sido propuesta por el *Grupo Cooperativo Franco-Americano-Británico* (GC-FAB) en 1976. En la actualidad se sigue empleando este tipo de clasificación de forma conjunta con nuevas clasificaciones derivadas de diversas técnicas de laboratorio (biología molecular, citoquímica, citogenética, o determinación del inmunofenotipo) más novedosas y fiables. En el estudio de las leucemias agudas la morfología y las tinciones específicas son esenciales en la caracterización inicial de la enfermedad (Layton-Tovar, 2015). La clasificación propuesta por la GC-FAB para la LLA divide esta en tipos L1, L2 y L3 (Tabla 1).

- *LLA tipo 1*: se considera este tipo cuando se observa al microscopio la presencia de linfoblastos con núcleo redondo y uniforme y citoplasma escaso. Es el más frecuente, suponiendo alrededor de un 82% del total de LLA (Sánchez et al., 2007);

también es la de mejor pronóstico ya que su respuesta al tratamiento es buena. Se asocia con el inmunofenotipo Pre-B (Castañeda-Huerta, 2009).

- *LLA tipo 2*: implica una mayor variabilidad de los linfoblastos, en los que el núcleo puede ser irregular con más citoplasma que L1. Su frecuencia es de un 15%, siendo más frecuente en varones y mayores de 10 años. Se asocia con evolución más aguda y encontrarse con leucocitosis iniciales ($>50,000/mm^3$). Se asocia al inmunofenotipo T

- *LLA tipo 3*: este tipo se corresponde con la presencia de linfoblastos que muestran una cromatina nuclear más fina y un citoplasma de color azul intenso. También se conoce como *leucemia de Burkitt* (Castañeda-Huerta, 2009). Es el menos frecuente y también el de peor pronóstico. Representa aproximadamente el 3% del total de las LLA, en niños suele presentarse en menores de 12 años. Su evolución es rápida y suele asociarse al inmunofenotipo B.

Tabla 1. Clasificación de la Leucemia Linfoblástica Aguda propuesta por el GC-FAB (1976)

Subtipo	Morfología
L1	Linfoblastos con núcleo redondo y uniforme, citoplasma escaso.
L2	Variabilidad de linfoblastos, núcleo irregular y mayor citoplasma.
L3	Linfoblastos con cromatina nuclear fina y citoplasma azul intenso.

Más recientemente, y como consecuencia de la falta de consenso con la clasificación del GC-FAB, ha alcanzado bastante auge la propuesta por la Organización Mundial de la Salud (Nogueira, Soares, Rodrigues, Chauffaille y Pinto, 2011) que clasifica la leucemia según el inmunofenotipo que presentan; esto supone una

organización más novedosa que la del GC-FAB al incluir bastante más información proporcionada por las pruebas de laboratorio que la mera apariencia de las células observadas al microscopio. La determinación del inmunofenotipo de las células leucémicas permite identificar la línea celular afectada, estirpe B o T (Layton-Tovar, 2015).

Como ya hemos visto, las células madre linfoides maduran y se convierten en linfocitos, que pueden ser de los tipos B o T y desempeñarán diferentes funciones. Según esta clasificación, la leucemia linfoblástica aguda (LLA) se subdivide en:

- *Leucemia linfoblástica aguda de células B*: Los linfocitos B producen anticuerpos para ayudar a combatir las infecciones. La *American Cancer Society* (2015) señala que la LLA-B es el tipo más común de leucemia en niños. Este subtipo se divide a su vez en cuatro grupos. El primero de ellos es la LLA de células precursoras B tempranas, también llamada LLA pro-B. A continuación la LLA de células B común; el siguiente subgrupo es la LLA pre-B que supone aproximadamente 5% de los pacientes diagnosticados de leucemia. Y por último la leucemia de Burkitt o LLA de células B maduras que implica aproximadamente el 2% de los pacientes que presentan leucemia (Tabla 2).

Tabla 2. Clasificación de la Leucemia Linfoblástica Aguda de Estirpe B

Subtipo	Inmunofenotipo	Prevalencia	Pronóstico
Pro- B	CD79a, CD22, CD19		
B común	Tdt+, CD19+, CD79a+, CD20-/+ CD10+/-, CD34+/-	80% de los casos de LLA	El mejor pronóstico
Pre- B		5% de los casos de LLA	
B maduras o de Burkitt	CD20+ CD10+ bcl6+ bcl2- Tdt-	2% de los casos de LLA	

- *Leucemia linfoblástica aguda de células T*: Los linfocitos T coordinan diferentes aspectos de la respuesta inmune y activan a los linfocitos B para producir dichos anticuerpos. Las leucemias de fenotipo T es el tipo más complejo y en la actualidad el que tiene menos alternativas terapéuticas nuevas disponibles (Genesca, Ribera y Ribera, 2014). La LLA de estirpe T (LLA-T) afecta con mayor frecuencia a adolescentes y puede presentarse con infiltración del SNC en un 5-10% de los casos, en la clínica y la morfología son indistinguibles del linfoma linfoblástico (LLB) (Xicoy, Grande y Ribera, 2007). Igual que sucede en el caso de la LLA de células B, la LLA de células T también se subdivide a su vez en cuatro sub grupos (Tabla 3): la LLA Pro-T, la LLA Pre-T, la LLA Tímica cortical y la LLA Tímica madura.

Tabla 3. Clasificación de la Leucemia Linfoblástica Aguda de Estirpe T

Subtipo	Inmunofenotipo	Prevalencia	Pronóstico
Pro- T	CD3c +, CD7+, CD3s-, CD4-, CD8-		Peor pronóstico
Pre- T	CD2+, CD3s-, CD5, CD7, TdT+	5-10% de los casos	Mejor pronóstico
Tímica cortical	CD1a+, CD3s+, CD2+, CD5+, CD7+, CD4+, CD8+, CD3s+, TdT+	El subtipo más frecuente	Mejor pronóstico
Tímica madura	CD1a-, CD3s+, CD2, CD5, CD7, TdT+	15-20% de los casos	Peor pronóstico

La LMA ha sido clasificada teniendo en cuenta diferentes parámetros: la morfología de las células leucémicas y el inmunofenotipo. La clasificación basada en la morfología de las células leucémicas en el caso de la leucemia mieloblástica aguda se subdivide en ocho variedades, M0, M1, M2, M3, M4, M5, M6 y M7 (Tabla 4). El tipo M0 corresponde el tipo mínimamente diferenciado. La variedad M1 corresponde al tipo mieloblástico sin maduración, donde se observa al microscopio una falta de granulación citoplasmática. La M2, mieloblástica con maduración, se caracteriza por tener alguna o

muchas células con granulación citoplasmática y supone el subtipo más común de LMA en niños. La M3, promielocítica, presenta una granulación típica de morfología promielocítica. La variedad M4, mielomonocítica o mielomonoblástica, presenta una morfología mieloblástica y monocitoide mixta. La M5, monoblástica o monocítica, se caracteriza por una morfología monoblástica pura. La M6, eritroide o eritoleucemia, por una morfología eritoblástica predominantemente inmadura que, en ocasiones, presenta un aspecto megaloblástico. Y por último, la M7, megacarioblástica, que muestra células con bordes irregulares que pueden presentar prominencias.

Tabla 4. Clasificación de la Leucemia Mieloide Aguda según la morfología

Subtipo	Tipo	Morfología
M0	Mínimamente diferenciado	Falta de granulación citoplasmática
M1	Mieloblástico sin maduración	Varias células con granulación citoplasmática
M2	Mieloblástica con maduración promielocítica	Granulación típica de morfología promielocítica
M3	Promielocítica	Mieloblástica y monocitoide mixta
M4	Mielomonocítica	Mieloblástica y monocitoide mixta
M5	Monoblástica	Monoblástica pura
M6	Eritroide	Eritoblástica predominantemente inmadura
M7	Megacarioblástica	Células con bordes irregulares y prominencias

Esta forma de clasificar las leucemias agudas tiene sus detractores ya que, según García, Piris y Morente (2004), *“La terminología GC-FAB no parece actualmente adecuada ya que muestra una pobre correlación con el fenotipo, genotipo o manifestaciones clínicas de la enfermedad”* (pp. 142). Según la clasificación de la OMS en base al inmunofenotipo, la LMA se subdivide en LMA con ciertas anomalías genéticas, LMA con cambios relacionados con mielodisplasia, LMA relacionado con

administración previa de quimioterapia o radiación, LMA no especificada, sarcoma mieloide y proliferaciones mieloides relacionadas con Síndrome de Down (Tabla 5). Estas agrupaciones a su vez se subdividen en grupos diferenciados en el diagnóstico de la LMA. El pronóstico de los diferentes subtipos de LMA depende de las anomalías que presente el paciente. Las anomalías más favorables son: La translocación entre los cromosomas 8 y 21, este tipo suele corresponderse con el subtipo M2 del GC-FAB; la inversión del cromosoma 16, este tipo suele corresponderse con el subtipo M4 y translocación entre los cromosomas 15 y 17, visto con frecuencia en el subtipo M4.

La leucemia es el cáncer pediátrico de mayor incidencia, supone en torno al 30% del total de tipos de cáncer (Guevara, Ramírez, Escobar y Paredes, 2016; Hunger y Mullighan, 2015). En España el organismo de referencia para conocer los datos epidemiológicos de esta enfermedad es el Registro Nacional de Tumores Infantiles (RNTI) (Peris-Bonet, 2008). Esta entidad señala que, en febrero de 2014, se diagnosticaron alrededor de 1.100 nuevos casos de cáncer infantil, es decir, 155,5 casos por millón de niños (de 0 a 14 años); de estos nuevos casos, la mayor incidencia corresponde al diagnóstico de leucemia (30%). En nuestro país el incremento de la cobertura sanitaria y la mejora de los tratamientos para combatir la leucemia han logrado un considerable incremento en la supervivencia de estos niños durante las dos últimas décadas (Calonge, 2009).

Tabla 5. Clasificación de la Leucemia Mieloide Aguda en base al Inmunofenotipo

Tipo	Subtipo e Inmunofenotipo
LMA con ciertas anomalías genéticas	
	LMA con una translocación entre los cromosomas 8 y 21
	LMA con una translocación o inversión en el cromosoma 16
	LMA con una translocación entre los cromosomas 9 y 11
	LMA (M3) con una translocación entre los cromosomas 15 y 17
	LMA con una translocación entre los cromosomas 6 y 9
	LMA con una translocación o inversión en el cromosoma 3
	LMA (megacarioblástica) con una translocación entre los cromosomas 1 y 22
LMA con cambios relacionados con mielodisplasia	
LMA relacionado con administración previa de quimioterapia o radiación	
	LMA con maduración mínima (M1)
	LMA con maduración (M2)
	LMA con maduración (M2)
	Leucemia mielomonocítica aguda (M4)
	Leucemia monocítica aguda (M5)
	Leucemia eritroide aguda (M6)
	Leucemia megacarioblástica aguda (M7)
	Leucemia basófila aguda
	Panmielosis con fibrosis aguda
Sarcoma mieloides (también conocido como cloroma o sarcoma granulocítico)	
Proliferaciones mieloides relacionadas con el síndrome de Down	

La OMS, a través de su sección Europea, publicó en 2009 datos sobre la incidencia de la LI (0 a 15 años) en Europa. Las leucemias suponen el 30% de los cánceres diagnosticados en la infancia y la media europea, en cuanto a prevalencia, se sitúa en 46,7 casos por millón de habitantes; España se sitúa levemente por debajo de esta cifra entre los años 2000 y 2009.

Dentro del total de leucemias, en Europa la LLA supone aproximadamente el 80% de los diagnósticos de leucemia, siendo la neoplasia más común en entre los niños menores de 15 años (Coebergh et al., 2006; Howlader, Noone y Krapcho, 2015). Más del 80% de estos diagnósticos de LLA pertenece al subtipo precursor de células B. En Europa la incidencia de la LI es menor en países del Este. Las diferencias socioeconómicas parecen ser relevantes debido a los datos observados entre Europa del este y Europa occidental. La LMA aunque no es tan frecuente como la LLA (tan solo el 15-25% de las leucemias pediátricas), es la responsable del 30% de las muertes por leucemia en la edad pediátrica (Atienza, 2012).

1.3. Etiología

La leucemia es una enfermedad fenotípica y genéticamente heterogénea y de etiología poco clara (Hernández y Menéndez, 2016). No se conocen con exactitud las causas que provocan esta enfermedad en la mayoría de casos, no obstante, existen una serie de factores de riesgo. Entre ellos cabe destacar factores genéticos, infecciosos y medioambientales.

Existen algunos factores de riesgo que en la clínica, bajo sospecha de posible LI, han de ser tomados en cuenta como, por ejemplo, bajo peso al nacer, edad avanzada de

los padres, historia materna de pérdidas fetales, exposición a radiación ionizante pre y posnatal, exposición directa a hidrocarburos y pesticidas, alcoholismo y tabaquismo durante el embarazo, hermano gemelo con leucemia y paciente con síndrome de Down (Castro-Jiménez, Rueda-Arenas y Cabrera-Rodríguez, 2015).

Debido a que las causas de la leucemia son desconocidas es difícil emprender iniciativas encaminadas a reducir o controlar los posibles factores sospechosos de causarla y, en caso de reducir alguno de ellos, posiblemente solo afectaría a un número pequeño de los casos de leucemia.

En el organismo, las células funcionan basándose principalmente en la información contenida en el ADN. Los oncogenes se encargan de controlar el crecimiento de las células, y los genes supresores de tumores controlan que las células mueran en el momento adecuado. En el cáncer se produce un funcionamiento aberrante de estos mecanismos. Este mal funcionamiento puede producirse por mutaciones genéticas que, además, pueden ser heredadas.

Existen trastornos genéticos que aumentan el riesgo de padecer LI, como son: el Síndrome de Down (trisomía del gen 21) y el Síndrome de Li-Fraumeni (mutación en el gen supresor de tumores TP53). Algunas afecciones hereditarias del sistema inmune conllevan no solo mayor riesgo de contraer infecciones sino también de padecer leucemia. Algunas de estas condiciones son: la Ataxia-telangiectasia, el Síndrome de Wiskott-Aldrich, el Síndrome de Bloom y el Síndrome Shwachman –Diamond (*American Cancer Society*, 2016).

Hasta la fecha se han identificado tres genes que pueden heredarse de forma autosómica dominante y predisponen a las personas al desarrollo de la enfermedad: CEPBA, RUNX1 y GATA2 (Stieglitz y Loh, 2013). Una de las anomalías genéticas cuya presencia se ha observado con frecuencia en la LI, es la translocación cromosómica. Esta alteración supone un intercambio de material genético, es decir, dos fragmentos de cromosomas no homólogos se rompen y posteriormente se sueldan en el otro cromosoma recíprocamente, resultando así un material cromosómico defectuoso (Perkins, 2009). Una translocación frecuente es la translocación 9-22 (BCR/ABL), o cromosoma Filadelfia, lo que provoca la expresión de una proteína que posee propiedades oncogénicas (Raj et al., 2014). Las aberraciones cromosómicas más comunes son: - para la LLA, E2A-PBX1, TEL-AML1 y MLL-r; y para la LMA: AML1-ETO and MLL-r (Hernández y Menéndez, 2016). Estas mutaciones o anomalías genéticas pueden producirse por exposición a radiación, pero con frecuencia también se producen sin motivo aparente. A pesar de todo ello, sin necesidad de ser heredadas también pueden producirse mutaciones genéticas a lo largo de la vida de la persona y provocar la aparición de la enfermedad. La LI parece estar causada por la combinación de factores genéticos y ambientales, más que por presencia de un solo factor aislado.

Respecto a los factores infecciosos, recientes evidencias relacionan la LI con un defecto en el estado de respuesta inmune, pudiendo deberse a problemas congénitos como niveles más bajos de citoquina inmunosupresora IL-10 en el momento del nacimiento (Wiemels, 2013) o a un bajo repertorio de infecciones durante el desarrollo del sistema inmune, ya que los datos epidemiológicos parecen apuntar a que las infecciones en la infancia podrían proteger al niño de padecer leucemia (Marcotte, Ritz, Cockburn, Yu y Heck, 2014).

Los factores medioambientales pueden actuar como factores de riesgo en el desarrollo de la LI. Aquellos para los que existe más evidencia incluyen la radiación ionizante y productos químicos como el benceno y pesticidas (Belson, Kingsley y Holme, 2007). El pico de prevalencia de la LI entre los 3 y 5 años hace suponer que la exposición medioambiental pre o posnatal y durante la primera infancia podría ser un factor de riesgo (Bailey et al., 2015), esta latencia en la enfermedad hace pensar que los factores ambientales no sean una causa en sí, si no que vayan acompañados de otros factores (Hernández y Menéndez, 2016).

La relación entre los pesticidas y el posible desarrollo de leucemia infantil ha sido ampliamente estudiada, mediante investigaciones epidemiológicas y revisiones recientes que apoyan esta relación (Chen, Chang, Tao y Lu, 2015; Hernández y Menéndez, 2016; Lu et al., 2015; Ntzani, Chondrogiorgi, Ntritsos, Evangelou, Tzoulaki, 2013). Estos estudios señalan la dificultad de extraer conclusiones concisas ya que los estudios toman de forma indistinta la leucemia pediátrica y de adultos, cuando son entidades diferentes, y aúnan bajo “exposición a pesticidas” a un compendio de múltiples componentes.

También se ha sugerido como factor de riesgo la exposición de los niños a radiación ultravioleta y agentes biológicos como tabaquismo y el consumo de sustancias por parte de los padres (Norman, Ryan, Grant, Sitas y Scott, 2014). Y la residencia en las proximidades a una central nuclear ha sido sugerida como un factor de riesgo de desarrollo de leucemia en niños (Bollaerts et al., 2016).

Además también hay datos que sugieren la asociación de la LI con la exposición a la polución del tráfico residencial durante el período postnatal, pero no durante el

período prenatal (Boothe, Vickie, Boehmer, Wendel, y Fuyuen, 2014). La confirmación definitiva de los efectos de estos potenciales factores de riesgo es complicada y las pruebas no son definitivas por lo que no se pueden poner en marcha actuaciones dirigidas a su control.

1.4. Tratamiento

El tratamiento estándar de la LI puede incluir, dependiendo de cada caso, quimioterapia, radioterapia y/o trasplante de precursores hematopoyéticos.

En un breve repaso a la evolución del tratamiento de la leucemia, podemos considerar como fecha de inicio de los tratamientos con quimioterapia el año 1948 cuando Sidney Farber (1903-1973) comenzó a inducir la remisión de la enfermedad mediante antagonistas del ácido fólico a niños que padecían leucemia aguda (Farber, Diamond, Mercer, Sylvester y Wolfe, 1948). En 1957 Georges Mathè (1922-2010) realizó con éxito el primer trasplante de médula ósea en adultos (Mathé et al., 1964) y años después, Donald Thomas perfecciona esta técnica, lo cual le valió el Premio Nobel en Fisiología y Medicina (Thomas, 1990).

En la década de los 60, Emil Frei y su grupo (Frei et al., 1961) comenzaron a inducir la remisión de la enfermedad en niños con leucemia aguda con mercaptopurina y el metotrexato, consolidando de esta forma el tratamiento quimioterapéutico como opción preferente ante esta enfermedad (Pui y Evans, 2006). Entre 1962 y 1965, Donald Pinkel (1926-) estudió el efecto la quimioterapia combinada (Terapia Total) en el Hospital de investigación infantil St. Jude (Memphis, TN, Estados Unidos). Pinkel y su equipo lograron altas tasas de supervivencia para lo que era habitual en la época (Pinkel,

1971). Este tratamiento, aún vigente en la actualidad, se plantea en 3 fases (inducción de la remisión, consolidación y mantenimiento) que se complementan, en caso necesario, con una terapia dirigida al sistema nervioso central.

En la década de los 70 se asienta el uso de la quimioterapia, añadiendo otros fármacos a las altas dosis de metotrexato; en esta época también se generaliza el uso de la quimioterapia intratecal en sustitución de la radiación craneoespinal, debido a los efectos adversos que se venían observando derivados de la radiación (Cole y Kamen, 2006); en 1982, el Hospital ST. Jude retiró la radiación craneal o craneoespinal definitivamente de las cuatro fases de Terapia Total (Mukherjee, 2010). La radiación craneal se emplea en la actualidad en aproximadamente un 20% de los casos que lo requieren (Pui y Evans, 2006).

En los años 80 se logra aumentar la tasa de supervivencia a largo plazo de los niños enfermos de leucemia a un 85% (Cole y Kamen, 2006). En década de los 90 se ponen en marcha mecanismos de cooperación internacional para el avance en la investigación de tipos de leucemia poco comunes y de baja incidencia. El principal proyecto de cooperación internacional inicia su andadura gracias a la colaboración entre diferentes instituciones durante la 27ª *Reunión Anual de la Sociedad Internacional de Oncología Pediátrica (SIOP)*. En dicha reunión, en 1995, se establece el acuerdo *Ponte di Legno* entre la *Associazione Italiana di Ematologia ed Oncologia Pediatrica (AIEOP)*, el *Berlin–Frankfurt–Münster Group (BFM)*, el *Children's Oncology Group (COG)*, y el *St Jude Children's Research Hospital (SJCRH)* (Pui, Relling y Downing, 2004). Uno de los tipos de leucemia beneficiado de estas colaboraciones es la LLA debida al gen *Philadelphia (Ph+)*, tipo poco frecuente y que, solo gracias a la

colaboración internacional, se ha avanzado en su conocimiento. Los avances en el tratamiento de la leucemia en la década del 2000 han logrado alcanzar una tasa de supervivencia libre de recaídas, en cinco años de seguimiento, del 70% (Cole y Kamen, 2006).

En la actualidad se estudia el uso de nuevas combinaciones de agentes quimioterapéuticos y se están logrando altas tasas de supervivencia a nivel mundial (Hunger y Mullighan, 2015). La supervivencia de los pacientes con LI se ha incrementado notablemente en las últimas décadas como vemos, en parte debido a esta evolución que se ha producido en el tratamiento de esta enfermedad.

Hoy en día, ante el diagnóstico de LI se mantiene el protocolo de “Tratamiento Total”, al que ya nos hemos referido, propuesto hace décadas desde el Hospital de investigación infantil St. Jude y mejorado a través de los años mediante modificaciones en las dosis y combinaciones de los medicamentos. Este tratamiento se compone de cuatro fases, la inducción de la remisión, consolidación, mantenimiento, y la terapia dirigida al sistema nervioso central. Todo ello, por lo general, dura de 2 a 3 años (Cooper y Brown, 2015).

Los pacientes recién diagnosticados se someten a tratamiento de inducción a la remisión utilizando una combinación de agentes quimioterapéuticos cuyo objetivo es reducir la carga tumoral a menos del 1% de las células leucémicas iniciales. A continuación, se establece la terapia de consolidación o intensificación en la que se aplican altas dosis de combinación de medicamentos. La fase final del tratamiento la constituye la terapia de mantenimiento, o terapia de continuación, que utiliza dosis relativamente leves de fármacos durante un período de 2-3 años para erradicar las

células leucémicas residuales. La terapia de mantenimiento es una parte importante e indispensable del programa de tratamiento general (Jayachandran, Rundell, Hannemann, Vik y Ramkrishna, 2014).

En el tratamiento con quimioterapia, el tipo y la dosis de los medicamentos administrados dependerán del tipo de leucemia y el grupo de riesgo. Los medicamentos pueden ser administrados de diferentes de forma oral, inyectada (quimioterapia sistémica), dirigida directamente al líquido cefalorraquídeo (quimioterapia intratecal), dirigida a un órgano o cavidad concreto (quimioterapia regional), o bien, en combinación de varios medicamentos (quimioterapia combinada). Con los regímenes de quimioterapia actuales, se estima que, aproximadamente, el 85% de los niños con LLA y el 55% de los niños con LMA mejorará y superará la enfermedad (August, Narendran y Neville, 2013). El empleo intensivo de los agentes quimioterapéuticos ha ido sustituyendo progresivamente al uso de radioterapia craneal en el tratamiento de la leucemia aguda infantil (Cheung y Krull, 2015). Según la *American Cancer Society* (2015), los medicamentos que son usados en el tratamiento de la leucemia en niños pueden incluir: vincristina, daunorubicina, citarabina, L-asparaginasa, etopósido, tenipósido, 6-mercaptopurina, 6-tioguanina, metotrexato, mitoxantrona, ciclofosfamida, prednisona y dexametasona. La quimioterapia suele administrarse en ciclos, en los que tras un periodo de administración del medicamento se sucede un descanso.

En el tratamiento con radioterapia se emplea radiación de alta potencia para eliminar las células cancerosas o impedir que crezcan. En ocasiones, se usa la radiación para tratar células cancerosas que se han propagado al cerebro y al líquido cefalorraquídeo o las gónadas; en caso de trasplante de médula ósea suele radiarse el

cuerpo entero antes de la intervención. La radiación craneal puede causar muchas complicaciones agudas y tardías por lo que, como comentábamos anteriormente, se ha sustituido en gran medida por tratamiento intratecal o quimioterapia sistémica (Pui y Howard, 2008). El tratamiento radioterapéutico también se emplea como medida profiláctica de SNC lo cual ha demostrado una mejora en la supervivencia de los pacientes, sin embargo, esto también se asocia con complicaciones en los supervivientes (Ogbonnaya, Peev, Nagaraja y Dardis, 2014).

Diversos hallazgos demuestran que con una terapia eficaz como la que se utiliza actualmente, y que excluye la radiación craneal, aproximadamente solo el 6% de los niños con LLA pueden recaer después de la finalización del tratamiento, y los que permanecen en remisión a los cuatro años después del tratamiento pueden considerarse curados, es decir, menos del 1% de probabilidad de recaída (Pui et al., 2014). En el caso de los niños con LMA, aquellos que reciben tratamiento y permanecen en remisión cuatro años desde el diagnóstico suelen curarse (Rubnitz, et al., 2014).

El trasplante de precursores hematopoyéticos se emplea en pacientes de muy alto riesgo, que sufren una recaída o muestran una mala evolución, ya que esto permite a los médicos aplicar mayores dosis de radiación o quimioterapia destruyendo así todas las células cancerígenas, para su posterior reposición mediante el trasplante.

El trasplante puede ser de células madre de la médula ósea, de la sangre periférica o del cordón umbilical. La diferencia básica entre estos tipos de trasplantes es la forma de obtención de las células madre del donante. En el caso de las células madre de la médula ósea, el procedimiento de extracción es mediante intervención quirúrgica que implica anestesia general y una punción en el hueso de la pelvis o las crestas ilíacas

para acceder a la médula ósea de ese hueso. En el caso de las células madre de sangre periférica, la forma de obtención es a través del torrente sanguíneo mediante un proceso de aféresis, técnica mediante la que se separan los componentes sanguíneos para obtener aquellos que sean necesarios para el tratamiento.

El procedimiento de trasplante supone reemplazar la médula ósea dañada con médula ósea sana, ya sea de un donante (allogénico) o del propio paciente (autólogo). Para ello, se suministran altas dosis de de quimioterapia o de radioterapia previas a la intervención para destruir las células dañadas y poder reponerlas mediante el trasplante. El paciente recibe las células madre por vía intravenosa.

Por último, un procedimiento habitual durante el tratamiento de la LI, es la implantación de un reservorio subcutáneo conocido como Port-a-Cath. Este reservorio conecta con el torrente sanguíneo a través de un catéter, mediante el cual se aplican los medicamentos, simplificando su administración. La instalación de este reservorio se realiza con anestesia local y mediante una pequeña intervención quirúrgica. Suele colocarse en zonas del tórax y es habitual para la aplicación de la quimioterapia debido a las ventajas que aporta. La principal ventaja es que gracias al catéter conectado generalmente a la vena yugular o subclavia los medicamentos fluyen con mayor facilidad por el torrente sanguíneo, de otra forma lo haría más lentamente por venas periféricas. Otra de las ventajas es que estas venas periféricas no se ven tan castigadas ya que no es necesario pincharlas en cada aplicación del medicamento.

Como hemos visto, la LI es el cáncer infantil más frecuente. Gracias a la innovación en su tratamiento la supervivencia de las personas afectas de esta enfermedad se ha visto incrementada en las últimas décadas.

CAPÍTULO 2

FUNCIONES COGNITIVAS EN NIÑOS Y ADOLESCENTES CON LEUCEMIA

2.1. Maduración Cerebral y Desarrollo Cognitivo

2.2. Evaluación Neuropsicológica Infantil

2.3. Rendimientos Cognitivos en Niños y Adolescentes con Leucemia

2. FUNCIONES COGNITIVAS EN NIÑOS Y ADOLESCENTES CON LEUCEMIA

2.1. Maduración Cerebral y Desarrollo Cognitivo

La progresiva aparición de habilidades cognitivas es el resultado de la sucesiva maduración de los diferentes circuitos del sistema nervioso. La maduración cerebral es el resultado de un proceso que se inicia en los primeros días del desarrollo embrionario y va a determinar la gradual aparición de las habilidades sensoriales, motoras, emocionales y cognitivas.

La formación del sistema nervioso, que se inicia en las primeras semanas de vida del embrión, transcurre a lo largo del periodo prenatal y se prolonga durante la etapa postnatal. Así, desde el primer momento, este desarrollo se ve influenciado por factores externos que contribuyen a modular la estructura inicialmente delimitada por los genes del sujeto. En torno a la tercera semana de desarrollo embrionario comienza a diferenciarse la placa neural en el ectodermo. En la fase de neurulación se va a producir el desarrollo del tubo neural surgido del engrosamiento y fusión de ambos extremos de placa neural; este tubo neural va a dar lugar al SNC. Una porción de los extremos de la placa neural sobresale después de haberse fusionado para formar el tubo neural, es lo que se conoce como cresta neural que dará origen al Sistema Nervioso Periférico (SNP).

Una vez formado este tubo neural y aproximadamente hacia la quinta semana de gestación comienzan a diferenciarse en él las protuberancias que corresponden al prosencéfalo, mesencéfalo y romboencéfalo. Estas tres vesículas aparecen como consecuencia del progresivo e irregular engrosamiento de las paredes del tubo neural debido a la diferente velocidad de la proliferación celular según las zonas.

Posteriormente, las tres vesículas pasan a convertirse en cinco, ya que el romboencéfalo se divide en metencéfalo (parte anterior) y mielencéfalo (parte posterior) de donde surgirán la protuberancia y cerebelo y el bulbo raquídeo respectivamente. El prosencéfalo a su vez se dividirá en el telencéfalo, dando lugar a los hemisferios cerebrales, y el diencéfalo, donde se formarán el tálamo, hipotálamo, subtálamo y epitálamo. La médula espinal, el tronco del encéfalo y una gran parte del prosencéfalo están prácticamente desarrollados a las 40 semanas de gestación (Semrud-Clikeman y Ellison, 2011).

Tabla 6. Estructuras cerebrales en desarrollo según el momento de gestación. (Tomada de Ardila y Rosselli 2010)

Tiempo de gestación	Estructura cerebral
18 días	Aparición de la placa y cresta neurales
24 días	Formación del tubo neural
28 días	Aparecen tres vesículas en el tubo neural: prosencéfalo, mesencéfalo y rombencéfalo
36 días	Aparecen cinco vesículas: el prosencéfalo se divide en el diencéfalo y el telencéfalo; el rombencéfalo se divide, su parte anterior en la protuberancia y el cerebelo, y la posterior en el bulbo raquídeo
45 días	Del telencéfalo surgen los hemisferios cerebrales
7 semanas	Los hemisferios cerebrales aumentan y surgen los surcos y circunvoluciones
3 meses	Los hemisferios cerebrales están claramente diferenciados, ya se distingue la cisura de Silvio y del telencéfalo surgen el rinencéfalo (bulbo olfativo, hipocampo y sistema límbico), los ganglios basales y la corteza cerebral. Se inicia la formación ventricular

Estas modificaciones estructurales descritas son consecuencia de diversos procesos celulares que ocurren durante el desarrollo del sistema nervioso. Empezando por la formación de nuevas neuronas y hasta que los circuitos se consolidan ocurren diversos acontecimientos que resumimos a continuación:

La proliferación celular, mecanismo mediante el cual el número de células aumenta, es fundamental en el proceso de embriogénesis. En los primeros meses de gestación se forman unas 250.000 células cerebrales por minuto (Johnson, 2011). Las células madre crean las células precursoras o progenitoras, las cuales se dividen y acaban formando neuroblastos y glioblastos, antecesores de neuronas y glías (Kolb y Whishaw, 2006).

La mayor parte de las neuronas del SNC se originan en la región ventricular del tubo neural por lo que después deben desplazarse hasta sus ubicaciones definitivas. La migración celular es un proceso fundamental y crítico en el desarrollo del SNC ya que cualquier alteración en este proceso puede ser causa de importantes alteraciones del neurodesarrollo (Valiente y Marín, 2010)

Existen dos mecanismos de migración: radial y tangencial, la forma de migración más conocida es la radial, en la que una serie de células gliales (glía radial) conectan la región ventricular con la placa cortical de forma similar a como se organizan los radios de una rueda de bicicleta. Los neuroblastos se desplazan por esos radios con movimientos ameboides hasta alcanzar sus ubicaciones definitivas. En la migración tangencial los neuroblastos se desplazan de manera transversal sin utilizar la estructura anterior. Las neuronas que se desplazan radialmente van a dar lugar a las piramidales corticales mientras que las que migran tangencialmente van a dar lugar a

diferentes tipos de interneuronas (Parnavelas, 2000; Wichterle, Turnbull, Nery, Fishell, y Alvarez-Buylla, 2001).

La diferenciación celular es el proceso por el que la neurona adquiere una estructura y configuración adulta que determina su forma, su patrón de descarga y el tipo de neurotransmisor que utilizará. Este proceso incluye, de manera especial, la expansión de las prolongaciones neuronales, dendritas y axón, que serán determinantes para establecer su red de conexiones y su funcionalidad.

En este periodo se dan una serie de procesos encaminados a configurar progresivamente el patrón de conectividad cerebral una vez las células han migrado y se han diferenciado. Los axones de las neuronas en desarrollo deben recorrer distancias considerables hasta alcanzar sus dianas neuronales con las que establecerán contactos sinápticos. El cono axónico es la porción más adelantada y gracias a unas prolongaciones móviles va avanzando en la dirección adecuada debido a una serie de señales químicas generadas en el entorno y también en el interior de la propia neurona (Dent, Tang y Kalil, 2003; Luo, 2002). Comprender como actúan estas señales químicas intra y extracelulares para guiar al axón en la dirección adecuada es todavía objeto de estudio.

La sinaptogénesis, proceso de formación de las conexiones sinápticas, tiene lugar tanto durante el periodo prenatal como el postnatal. La sinaptogénesis prenatal es eminentemente intrínseca y consecuencia de una programación genética, aunque no es posible descartar ciertos efectos del entorno. Por su parte, la sinaptogénesis postnatal está inducida en su mayor parte por los efectos de la experiencia y el aprendizaje. A partir del nacimiento se produce un incremento considerable en la formación de sinapsis en casi toda la corteza cerebral, sin embargo, el progreso de este proceso varía mucho

de unas regiones a otras. Por ejemplo, en las cortezas visual y auditiva primarias hay un incremento considerable en torno a los 3-4 meses postnatales alcanzando la densidad sináptica máxima en torno al año, mientras que en ciertas regiones prefrontales el progreso de la formación de sinapsis es más lento y la densidad máxima se alcanza bastante más tarde (Johnson, 2011). La sinaptogénesis tiene lugar de forma concurrente con el crecimiento axonal y dendrítico y con la formación de nuevas células gliales (gliogénesis), proceso que se prolongará también durante el periodo posnatal. Este proceso sucede principalmente entre la duodécima y la decimocuarta semana de gestación y también entre el octavo o noveno mes postnatal (Avaria, 2005). El ritmo de maduración de estas conexiones cerebrales es diferente en cada una de ellas según revelan algunos estudios (Lebel y Beaulieu, 2011).

Aunque parezca un contrasentido, la muerte celular es necesaria para el refinamiento de los circuitos, lo que les proporciona mayor efectividad. El mecanismo de muerte celular permite eliminar células que se producen en exceso durante el desarrollo embrionario y que no son necesarias. Se produce debido a señales del entorno extrínseco o intrínseco y de forma prenatal y postnatal. El cerebro del recién nacido continuará desarrollándose durante la infancia y adolescencia, en este periodo las redes neurales sufren una poda sináptica fortaleciendo aquellas conexiones más funcionales y creando una red más estable.

La mielinización es el proceso por el cual se forman las vainas de mielina que recubren los axones de las neuronas. Aunque la mielina es más comúnmente asociada con la sustancia blanca de las neuronas, la materia gris cortical también contiene un número significativo de fibras mielinizadas (Deoni, Dean, Remer, Dirks y O'Muircheartaigh, 2015). La mielina es una estructura rica en lípidos formada por

oligodendrocitos y células de Schwann (Snaidero y Simons, 2014). Estudios recientes señalan el colesterol como componente lipídico esencial para el desarrollo de la mielina en el sistema nervioso central y periférico (Saher y Stumpf, 2015). Los encargados del proceso de mielinización son los oligodendrocitos, que recubren los axones del sistema nervioso central, y las células de Schwann, que aportan la mielina a los axones del sistema nervioso periférico. Los oligodendrocitos surgen a partir de células precursoras y su desarrollo se inicia de forma ventral hacia zonas dorsales (Guan y Kong, 2015). Este proceso se inicia en el periodo prenatal en las cortezas somatosensorial y motora primarias y corteza visual y auditiva y se prolonga durante la infancia y la adolescencia hasta la temprana edad adulta (Fields, 2006); siendo áreas como el polo temporal, prefrontal y la corteza de asociación los últimos en madurar (Deoni et al. 2014, 2015). Este proceso se da sin diferencias significativas entre ambos sexos, pero sí se aprecia diferencia hemisférica en el progreso de la mielinización, ya que, en torno a los 6 años, el hemisferio derecho presenta una mayor anisotropía fraccional que el hemisferio izquierdo (Uda et al., 2015).

Los oligodendrocitos, que como hemos dicho se generan en las células precursoras, migran con destino a los axones por los que se extienden a través de procesos de envainado. En este proceso intervienen proteínas como la deína, implicada en el transporte axonal y la migración neuronal, y que contribuye al desarrollo neural mediante la promoción de la mielinización (Yang, et al., 2015). Se han descrito diversos mecanismos por los que se produce esta mielinización, pero en la actualidad todavía persisten las dudas acerca de cómo ocurre. Snadeiro y Simons (2014) señalan la importancia de comprender cómo los oligodendrocitos forman la mielina, seleccionan los axones que deben ser mielinizados y se regula el grosor y longitud de la mielina. A

pesar de no estar claro cómo la actividad neural guía el proceso, se sabe que es la causante de que las células precursoras de oligodendrocitos proliferen, y migren hacia axones donde se convertirán en oligodendrocitos maduros (Gibson, et al., 2014). Tampoco están claros los mecanismos que guían el proceso de envoltura de los axones en las vainas de mielina. Ciertos estudios señalan que la actividad neuronal regula tanto la capacidad de mielinización individual de cada oligodendrocito como la selección particular de qué axones mielinizar (Hines, Ravanelli, Schwindt, Scott, y Appel, 2015; Mensch et al, 2015). Whalley (2015) concluye que la iniciación de la envoltura de los axones por los oligodendrocitos es independiente de la actividad neuronal, pero la liberación vesicular de las señales axonales puede regular el mantenimiento de las vainas de los axones.

Se han identificado dos tipos de oligodendrocitos: los interfasciculares, y los satelitales. Los oligodendrocitos interfasciculares se pueden diferenciar en tres subtipos según el número y disposición de sus prolongaciones (tipo I o de Robertson, tipo II o de Cajal y tipo IV o del Río Hortega) y están implicados en la formación de mielina y envoltura del axón. Los oligodendrocitos satelitales se caracterizan por tener escasas y largas prolongaciones y no se precisa o conoce su función exacta. En el desarrollo de estos oligodendrocitos pueden aparecer alteraciones como la exposición a altos niveles de serotonina que conlleva a un desarrollo anómalo y que afecta negativamente al proceso de mielinización contribuyendo así a una conectividad neural alterada en el feto (Fan et al., 2015). En la actualidad el hecho de cómo los oligodendrocitos reconocen y forman contactos estables con los axones que han de ser mielinizado sigue siendo objeto de múltiples incógnitas. La evidencia reciente señala la importancia de los factores ambientales en este proceso. Existe una mielinización preferencial de aquellos axones

eléctricamente activos (Wake et al, 2015), lo que permitiría que diversos factores ambientales puedan modificar circuitos neurales debido a la experiencia funcional (Fields, 2014; Chang, Redmond y Chan, 2016).

A medida que maduran los diferentes circuitos neuronales, se van asentando y perfeccionando las funciones que dependen de ellas. Esta maduración se produce en determinados periodos críticos diferentes para cada estructura (Kang, Zeh, Lotze y Tang, 2011). El desarrollo de la corteza cerebral está influenciado por la experiencia sensorial durante distintas fases de desarrollo postnatal que se considera períodos críticos o sensibles (Greenhill et al., 2015). Esta experiencia sensorial mucho tiene que ver con el ambiente en el que se desarrolla el bebé, que por lo general es un ambiente complejo en cuanto a la cantidad y variedad de estímulos presentes. Esta estimulación ambiental supone un agente extrínseco que incide en el desarrollo cerebral del bebé.

El desarrollo cognitivo parece regirse por unos principios establecidos. Stone y Church (1979) establecen cinco principios bajo los que se organiza el desarrollo: *(i) el principio de diferenciación; (ii) la subordinación funcional; (iii) la direccionalidad del crecimiento; (iv) el crecimiento asincrónico y (v) la discontinuidad en el ritmo del crecimiento.*

(i) El principio de diferenciación hace referencia a la especialización que parece guiar el desarrollo, iniciándose de forma inespecífica y general y evolucionando hacia la especialización funcional.

(ii) El principio de subordinación funcional atiende al hecho de que las estructuras ya formadas en el bebé han de subordinarse para dar lugar a funciones complejas.

(iii) Las direcciones del crecimiento son cefalocaudal y proximodistal, es decir, el desarrollo se produce desde la cabeza hacia estructuras inferiores y desde el eje del cuerpo hacia los extremos.

(iv) Principio de crecimiento asincrónico: el proceso del desarrollo no es uniforme y se realiza en tiempos diferentes dependiendo de cada estructura.

(v) Principio de discontinuidad: el ritmo de desarrollo tampoco es uniforme ni continuo, ya que hay un gran avance en la primera infancia y posteriormente este es más paulatino. A lo largo del desarrollo existen periodos de rápido cambio, y son estos periodos los que marcan la transición entre diferentes etapas cualitativas del desarrollo.

La Psicología Evolutiva intenta establecer estadios del desarrollo para simplificar, organizar y sistematizar la descripción del desarrollo (Bermejo, 2003). El estudio de las etapas del desarrollo ha sido descrito por muchos autores, pero el más relevante es Jean Piaget (1896-1980), uno de los primeros en estructurar los hitos evolutivos, estableciendo cuatro etapas consecutivas del desarrollo: etapa sensoriomotriz (0- 2 años), etapa preoperacional (2-7 años), etapa de las operaciones concretas (7-11 años) y etapa de las operaciones formales (11 años hasta la vida adulta) (Piaget, 1977). Este autor entiende que si hay una constancia en el comportamiento del niño es debido a que hay una determinada organización mental que lo posibilita. Así mismo describe cinco características que definen estos estadios: (i) existe un orden de sucesión constante, (ii) las estructuras construidas en una edad forman parte integrante en las estructuras de la etapa siguiente, (iii) a cada estadio le corresponde una estructura de conjunto que hace posible que ocurran determinadas las operaciones en él, (iv) un estadio implica un nivel de preparación y un nivel de completamiento, y por último (v) se debe distinguir los procesos de formación de las formas de equilibrio finales de cada

estadio (Pérez-Pereira y Dosil-Maceira, 2003). Planteamientos posteriores (Pinard y Laurendeau, 1969) reducen estas leyes a cuatro criterios esenciales bajo los que se rigen los estadios de desarrollo cognitivo: (i) existencia de cambios evolutivos, (ii) existencia de un desarrollo no gradual, (iii) existencia de sincronías y (iv) la organización e interrelación de los ítems que conforman una determinada estructura (Pinard y Laurendeau, 1969). Basado en estos periodos hemos estableciendo las siguientes etapas del desarrollo para describir el desarrollo cognitivo: Primera infancia (0 a 24 meses); Periodo preescolar (2 a 6 años), Periodo escolar (6 a 11 años) y Adolescencia (11 a 20 años). Del estudio de estos periodos críticos e hitos evolutivos se extraen las funciones que el niño y adolescente debe ir adquiriendo en relación con su edad cronológica.

El *sistema motor* es de los primeros en desarrollarse y parece existir una secuencia establecida en la aparición de movimientos común a la mayoría de los niños, aunque en ocasiones se registre cierta variabilidad (Ardila y Rosselli, 2007). Ya durante la gestación se registran movimientos en el feto, al principio estos son masivos, de forma refleja y tienen su correlato cerebral en estructuras subcorticales. La adquisición de estas habilidades se podría dividir en dos grandes categorías secuenciales:

- la primera de ellas sería el desarrollo postural y de la locomoción, que incluiría destrezas tales como mantener erguida la cabeza, mantenerse sentado o caminar;

- la segunda categoría incluye el desarrollo de la habilidad prensil, es decir el uso de las manos para agarrar y posteriormente el uso de herramientas.

El desarrollo de estas habilidades parece estar programada genéticamente dado que su secuencia de aparición está bien establecida atendiendo a unos hitos del desarrollo concretos y comunes en niños de diferente procedencia (Kit, Akinbami,

Isfahani y Ulrich, 2017). Aparte de la importancia del componente genético en el desarrollo de estas habilidades (Stromswold, Rosenthal, Patel y Molnar, 2011), el ambiente juega un rol de suma importancia ya que puede facilitar o limitar el correcto desarrollo del niño (Golding, Emmett, Iles-Caven, Steer, & Lingam, 2014). El desarrollo motor evoluciona de movimientos reflejos y carentes de coordinación hacia movimientos más automáticos y precisos; así podemos categorizar los tipos de movimientos en: acto reflejo, acto voluntario y acto automático. Los reflejos están presentes en el recién nacido y son respuestas motoras automáticas a estímulos externos, innatas y de carácter defensivo. La valoración de estas respuestas permite conocer el estadio del bebé y si su desarrollo está siendo adecuado; estos reflejos desaparecen progresivamente acorde con el desarrollo normal del niño. No obstante, algunos reflejos fisiológicos se mantienen a lo largo de la vida, como son el estornudo, el reflejo pupilar, o el rotuliano, entre otros. Por el contrario otra serie de reflejos, considerados reflejos primitivos, desaparecen en la infancia al ser sustituidos por actos motores más complejos, como es el caso del reflejo de Moro o el de Babinski. Por último, algunos reflejos presentes en el nacimiento evolucionan hasta convertirse en conductas aprendidas o voluntarias, como es por ejemplo el caso de la marcha bípeda o el reflejo de prensión.

El desarrollo motor se corresponde con la primera de las etapas piagetianas del desarrollo cognitivo, la etapa del desarrollo sensoriomotor, que abarca desde el nacimiento hasta aproximadamente los 24 meses. El desarrollo de las habilidades motoras sigue una tendencia cefalocaudal proximodistal, es decir que el bebé adquiere un control motor primero sobre cabeza y tronco, posteriormente extremidades y manos y dedos por último. De igual manera, en el desarrollo típico del niño, la coordinación

motora gruesa mejora gradualmente acorde con el aumento de edad (Butterfield, Angell, y Mason, 2012). A partir de los 24 meses se produce una mejora progresiva de las habilidades básicas y, en el caso de entrenamiento, de otras habilidades específicas como prácticas deportivas, tocar instrumentos o manipular maquinarias.

Este desarrollo motor está intrínsecamente ligado al desarrollo perceptivo; estos sistemas funcionales, el motor y el perceptivo, son los que primero se desarrollan en la infancia. La motricidad del niño no solo depende del desarrollo de su sistema motor, sino que también requiere de información visual para por ejemplo, poder estimar la distancia a la que se encuentran los objetos (Rosselli, Matute y Ardila, 2010). Por ello, para la adecuada locomoción, es necesaria la maduración del sistema visuoespacial, concretamente la vía visual dorsal occipitoparietal (Atkinson y Nardini, 2008).

El *desarrollo perceptivo* se inicia en el útero materno y es la vía auditiva, no la visual, la que está más desarrollada en el momento del nacimiento. El mecanismo coclear parece estar desarrollado ya en ese momento y las experiencias auditivas a las que ha sido expuesto durante la fase prenatal parecen haber participado en este desarrollo, algo que no ocurre en el caso del sistema visual y he de ahí que presente un menor desarrollo en el momento del nacimiento. Cómo muestra un estudio, la exposición intrauterina a sonidos influye en la mayor sensibilidad a estos, especialmente la sensibilidad sonidos de frecuencias bajas que aparece antes que la sensibilidad a altas frecuencias (Anderson, Parbery-Clark, White-Schwoch y Kraus, 2015). También el desarrollo prenatal del sistema auditivo permite observar una preferencia por las vocales del idioma nativo frente a las no nativas, debido a la exposición intrauterina al idioma materno (Moon, Lagercrantz y Kuhl, 2013).

Desde su nacimiento el bebé está recibiendo información de todas modalidades sensoriales; estudios sobre la diferenciación de sonidos en bebés han demostrado que estos muestran preferencia por la frecuencia de los sonidos de sus cuidadores o también por su olor (Rotstein et al., 2015), así como la preferencia de rostros humanos frente a otro tipo de objetos. La capacidad de distinguir rostros se desarrolla en relación con la maduración del fascículo longitudinal inferior (Lewkowicz, Leo y Simion, 2010). La vía visual parece no estar demasiado desarrollada en el momento del nacimiento, aunque ya a las pocas semanas del nacimiento los bebés distinguen los bordes y la profundidad de los objetos (Filippetti, Johnson, Lloyd-Fox, Dragovic y Farroni, 2013). Para el desarrollo de la agudeza visual, la sensibilidad al contraste, percepción del movimiento y procesamiento de rostros, son necesarios los estímulos visuales que provee el ambiente (Johnson, 2011).

Hacia los 2-3 meses los bebés son capaces de percibir colores y el rostro materno gracias al desarrollo de estructuras occipitotemporales, Es hacia los 3 meses cuando se produce una progresión en la percepción de los bebés gracias a la maduración de los órganos visuales, la corteza visual y sus conexiones (Turati, Valenza, Leo y Simion, 2005), y a partir de 6 meses el bebé es capaz de percibir el movimiento y las emociones faciales (Frank, Amso y Johnson, 2014).

En el desarrollo de la percepción visual durante la etapa preescolar (2 a 6 años) no se producen grandes cambios aunque sí mejoras. En el caso de habilidades perceptivas ya adquiridas en este momento, como la percepción visual de formas simples, experimenta un perfeccionamiento en esta etapa (Bremner y Fockert, 2016).

En la etapa escolar (6 a 11 años) el desarrollo de la percepción se produce una mejora de las habilidades visuales superiores; por ejemplo, los niños en torno a 7-8 años

ya podrían reconocer objetos incluso sin formar previamente representaciones descriptivas estructurales (Petters, Hummel, Martin, Wakui, y Davidoff, 2014).

Por último, en la adolescencia se produce un perfeccionamiento e integración de las habilidades perceptivas, gracias al desarrollo de áreas parietales involucradas en la orientación espacial y de regiones prefrontales involucradas en la integración sensorial. Curiosamente, y a pesar de ser un sistema que madura más tempranamente que la visión, hay evidencias de que el sistema auditivo continúa desarrollándose en la adolescencia (Karns, Isbell, Giuliano y Neville, 2015).

La exploración del medio en el que habita el bebé no solo requiere de procesos sensitivos que permitan la entrada de los estímulos del ambiente, sino también de procesos atencionales. A lo largo de la infancia una de las funciones que más influye el aprendizaje es la atención. El *desarrollo de la atención* durante la infancia presenta cambios del desarrollo en orientación, entre la infancia media y tardía, principalmente en la precisión de respuesta, y aumentos de la eficiencia de la atención ejecutiva entre 7 años y las edades más avanzadas (Pozuelos, Paz-Alonso, Castillo, Fuentes y Rueda, 2014). Lellis y colaboradores (2013) observaron la relación inversamente proporcional entre la edad de los niños y los tiempos de reacción ante una tarea de orientación, sugiriendo que desarrollo funcional de la atención correlaciona con la maduración del sistema nervioso.

El desarrollo de la atención en la primera infancia (0-2 meses) es progresivo y se producen muchos cambios que en ocasiones dependerán de los estímulos externos que el bebé reciba. Antes de nacer, el bebé ya ofrece respuestas a estímulos auditivos. El recién nacido comienza a explorar de forma visual su entorno. Para el desarrollo social del bebé es también de gran importancia la maduración de la atención conjunta, es decir,

el mecanismo por el cual dos personas comparten la atención al mismo objeto. En la maduración de esta habilidad están implicada la parte dorsal de la corteza prefrontal medial (mPFC) (Schilbach et al, 2010). Hacia los 2 meses el bebé ya es capaz de centrar la mirada y buscar el contacto visual. Hacia los 6 meses se pone en funcionamiento el circuito de atención posterior (Posner y Petersen, 1990), por lo que los bebés mejoran su capacidad de cambiar el foco atencional y su atención visuoespacial. Una de las estructuras que ha madurado en este periodo, para permitir así asentar esta función, es el colículo superior y la corteza parietal posterior.

El periodo preescolar (2 a 6 años) se caracteriza por una mejora considerable en la capacidad de mantenimiento de la atención, especialmente en torno a los 4 años de edad. La atención sostenida en la infancia podría predecir funciones de autorregulación en esta etapa y parece existir relación entre la atención sostenida y el funcionamiento ejecutivo en la tarea de *A-noA*, la conocida tarea de permanencia del objeto, en niños de 2 años (Johansson, Marciszko, Gredebäck, Nyström y Bohlin, 2015).

Entre los 6 y 11 años continúa el desarrollo de los circuitos cerebrales atencionales. En esta etapa aumenta la velocidad de procesamiento. En torno a 10 años maduran procesos de control atencional. La atención selectiva parece ya plenamente desarrollada en esta etapa.

Durante la adolescencia se siguen perfeccionando las habilidades atencionales y, por ejemplo, se produce una considerable mejora de la atención selectiva (Blakemore y Choudhury, 2006) o, entre los 14-16 años la atención sostenida alcanza un nivel similar al de los adultos (Chen, Zhang, Shi, 2012).

El desarrollo del lenguaje se produce a lo largo de diferentes estadios, comienza en la fase prenatal donde el feto ya es sensible a los sonidos del habla. En la etapa de 0 a 24 meses se produce la adquisición del lenguaje que puede extenderse hasta los 30 meses, lo que hace pensar en la existencia de una predisposición biológica en su adquisición (Campos-Castelló, 2013). Este proceso ocurre de forma similar en diferentes culturas. Según la teoría del innatismo (Chomski, 1976), los cinco componentes del sistema lingüístico son comunes a todas las lenguas: fonología, morfología, semántica, sintaxis y pragmática. Esta evolución en el lenguaje se produce acorde con la maduración cerebral del niño, lo cual se manifiesta en las diferentes etapas del desarrollo lingüístico, que son más o menos comunes en todos los infantes aunque en cierta medida también dependan de la estimulación externa que reciban los niños, ya que en casos de deprivación, el lenguaje se verá afectado. El desarrollo del lenguaje puede categorizarse en etapas (Tabla 7), existiendo dos grandes etapas principales como son la etapa prelingüística y la etapa lingüística. La etapa prelingüística comprende hasta los 12 meses (Fernández-Martín, Arce-Calvo, Moreno-Molina, 2014) y en ella se producen aproximaciones lingüísticas como el prebalbuceo: hasta los 2 meses, vocalizaciones reflejas y gorgojeo; y el balbuceo: juego vocal e imitación de sonidos (Navarro, 2003). La etapa lingüística que se inicia en torno a los 12-14 meses y surge con la emisión de las primeras palabras que aumentará a gran velocidad en el desarrollo normal.

Hashizume et al. (2014) observaron un aumento de la respuesta hemodinámica en la circunvolución frontal inferior izquierda según aumentaba la edad de los sujetos. Esta zona es específica para la producción de sonidos del habla. A lo largo de la infancia los niños no solo adquieren nuevas palabras sino que aprenden a usar

correctamente el lenguaje. El aprendizaje de las formas verbales es algo que se adquiere de forma gradual lo largo de la infancia (Aguado-Orea y Pine, 2015).

Tabla 7. Etapas en la adquisición del lenguaje. (Tomada de Portellano, 2007)

Edad	Hito madurativo alcanzado
Etapa prelingüística	
0-6 meses	Presta atención a sonidos. Reacciona a la voz. Llanto. Emite sonidos vocálicos. Balbuceo y ecolalia. Emite respuestas de orientación a estímulos verbales. Emisión de sonidos consonánticos.
9-12 meses	Comprende algunas palabras. Muestra intención comunicativa. Comprende 5-10 palabras
Etapa lingüística	
12-15 meses	Utiliza palabras comprensibles fuera de contexto. Frases de una sola palabra Aparecen los verbos. Utiliza adjetivos y pronombres.
20 meses	Dispone de vocabulario de unas 100 palabras. Lenguaje telegráfico.
24-30 meses	Dispone de un vocabulario de 250-300 palabras. Emplea frases de 2-3 palabras. Desarrollo del sintagma nominal y sintagma verbal. Enuncia frases utilizando dos o tres adjetivos. Empieza a utilizar artículos y pronombres personales.
36 meses	Emplea adverbios y ejecuta órdenes de dos acciones. Utiliza el singular y el plural. Aprende juegos verbales y canciones.
3 años	Dispone de un vocabulario de 900-1000 palabras. Utiliza el lenguaje para pedir información. Utiliza la tercera persona. Amplio desarrollo fonológico. Emplea frases subordinadas y utiliza el tiempo pasado.
4 años	Inicio de la utilización de reglas gramaticales. Expresa necesidades. Emplea frases complejas. Dispone de un vocabulario de 1500-2000 palabras.
5 a 6 años	El lenguaje se hace inteligible en su totalidad. Consigue la articulación sistematizada de todos los sonidos del lenguaje. Dispone de un vocabulario de 4000 palabras.
7 años	Desarrollo de la conciencia metalingüística. Comprensión de la voz pasiva. Comprensión de frases inusuales. Enriquecimiento del léxico. Aumento de la complejidad sintáctica.

Laganaro, Tzieropoulos, Frauenfelder y Zesiger (2015) compararon tareas de denominación de elementos pictóricos en niños y adultos sugiriendo que los mecanismos cerebrales en procesos prelingüísticos que subyacen a la denominación son diferentes, también hallaron diferencias en la dinámica temporal de la monitorización y articulación del plan motor del habla. Para la comprensión del lenguaje oral en primer lugar es necesario el desarrollo de las vías auditivas, aunque estudios señalan que a pesar de la falta de madurez de las vías auditivas, la corteza auditiva se muestra más adaptable a los sonidos maternos que al ruido ambiental (Webb, Heller, Benson y Lahav, 2015).

El desarrollo de la capacidad de comunicación por un lado y las habilidades motoras por otro han sido tradicionalmente relacionado. Wang, Lekhal, Aarø y Schjøberg (2015) hallaron correlación (0.72) entre las habilidades motoras tempranas y habilidades de comunicación temprana, sugiriendo que una dificultad en el desarrollo de estas capacidades podría implicar una debilidad del desarrollo neurológico subyacente común. La adquisición de un segundo lenguaje en niños bilingües afecta la mielinización de algunas vías de sustancia blanca específicas para el lenguaje, siendo la edad de adquisición de esta segunda lengua el factor que más afecta a esta maduración (Mohades et al., 2015).

Una vez desarrolladas por completo las diferentes áreas cerebrales (Tabla 8), en el procesamiento del lenguaje y el acto de comunicación intervienen numerosas estructuras cerebrales, principalmente la corteza cerebral, y a pesar de que ambos hemisferios intervienen en su procesamiento, es el izquierdo el que generalmente toma mayor protagonismo. En el correcto funcionamiento del lenguaje intervienen estructuras centrales y periféricas. Las principales estructuras centrales que intervienen en el

lenguaje son la corteza frontal y la posrolándica, que incluye lóbulos temporales, parietales y occipitales, también participan estructuras extra corticales como el cuerpo calloso, tálamo o ganglios basales entre otras (Tabla 8).

Tabla 8. Principales áreas cerebrales implicadas en el lenguaje (Tomada de Portellano, 2007)

Área cerebral	Función lingüística
Área prefrontal	Genera estrategias adecuadas para iniciar la comunicación.
Área de Broca	Programación motora del habla y la escritura.
Á. motora primaria	Inicio de los movimientos bucofonatorios para el habla o manuales para la escritura.
Área de Wernicke	Comprensión fonológica y semántica del lenguaje oral y escrito.
Fascículo arqueado	Conecta las áreas de Broca y Wernicke. Sincroniza la comprensión y expresión del lenguaje.
Tálamo	Coordina áreas del lenguaje receptivo y expresivo mediante la red asociativa. Integra las aferencias visuales y acústicas.
Ganglios basales	Regula la fluidez del lenguaje oral. Coordina las secuencias motoras del lenguaje oral y escrito.
Cerebelo	Coordina la fluidez de la articulación del lenguaje oral y escrito. Regula la ejecución de los movimientos que intervienen en la articulación de los sonidos del lenguaje.

La categorización de *la memoria* según el contenido de la información que contiene ha sido clasificada en explícita (declarativa) o implícita (procedimental) (Tulving y Craik, 2000), pudiendo también subdividirse atendiendo a la modalidad sensorial que interviene: verbal, visual, auditiva, táctil o motora. La memoria implícita o procedimental incluye el aprendizaje de habilidades como el aprendizaje motor, los diversos tipos de condicionamiento o el aprendizaje de discriminación visual. La memoria explícita almacena las vivencias y la memoria implícita las destrezas y los hábitos sensoriomotores y cognitivos. Las principales estructuras cerebrales implicadas

en el aprendizaje y mantenimiento de estas funciones son el cerebelo y la amígdala en el condicionamiento clásico, el neocórtex en el aprendizaje y primming perceptivo, el núcleo estriado en las habilidades y hábitos y las vías reflejas en aprendizajes no asociativos. La memoria explícita o declarativa se apoya en áreas dependientes del lóbulo temporal medial, incluyendo el hipocampo (Foster, Kaveh, Dastjerdi, Miller y Parvizi, 2013; Robin et al., 2015), la corteza circundante (corteza entorrinal, corteza perirrinal y parahipocampal) y el diencéfalo. El desarrollo de la memoria explícita se ha asociado con la maduración de determinadas áreas principalmente el hipocampo. El hipocampo es un área muy relevante en la consolidación de la memoria a largo plazo. El desarrollo del hipocampo se inicia hacia el tercer mes de gestación y durante los primeros años de vida el desarrollo es más lento comparado con otras estructuras cerebrales. El lóbulo temporal medial, que incluye circuitos hipocampales-entorrinales, es fundamental para la memoria episódica a largo plazo en los seres humanos y animales (Sasaki, Leutgeb y Leutgeb, 2014). Estudios computacionales sugieren que se producen nuevas representaciones en regiones hipocampales durante el aprendizaje. La red autoasociativa CA3-CA3 del hipocampo es importante para la memoria episódica, el aprendizaje de las asociaciones arbitrarias, memoria espacial a corto plazo, y la secuencia espacial de aprendizaje de asociaciones de elementos sucesivos (Kesner y Rolls, 2015). En tareas de evocación están involucradas áreas de los lóbulos frontales, por lo que la maduración de estas estructuras es relevante para su ejecución. La memoria explícita se subdivide en memoria semántica que hace referencia al conocimiento y saber general y la memoria episódica, que es la memoria para recordar eventos y el contexto que ocurrieron, o como definió Tulvin (2002), memoria para los acontecimientos que se producen en determinados lugares y momentos concretos. La memoria episódica, incluye los procesos de codificación y almacenamiento de la

experiencia una vez esta se está produciendo, y de recuperación del recuerdo de esa experiencia una vez almacenada. El funcionamiento de este tipo de memoria depende de la corteza medial prefrontal (Morici, Bekinschtein y Weisstaub, 2015), el lóbulo temporal medial y el hipocampo (Rugg y Vilberg, 2013). El desarrollo de esta función va relacionado con el desarrollo de las áreas cerebrales que lo sustentan, en concreto, el recuerdo episódico aumenta desde la infancia a la adolescencia, relacionándose con los cambios que se producen en áreas dorsolateral prefrontal (Ofen, 2012) y medial del lóbulo temporal (Ghetti, DeMaster, Yonelinas y Bunge, 2010).

En la primera infancia se observa que los bebés responden mejor ante situaciones ya vividas, esto sucede en torno a los 3 meses; desde los 6 meses se produce una progresiva mejora en la memoria explícita lo cual se relaciona con la maduración del hipocampo.

En el periodo preescolar los niños muestran problemas para el almacenamiento de hechos pasados, quizás por la falta de estrategias metacognitivas, aunque ya muestran estrategias de codificación y recuperación de la información. En esta etapa muestran una mayor facilidad para el almacenamiento de recuerdos emocionales. Hacia los 6 años la memoria implícita ya se considera madura.

En la siguiente etapa, entre los 6 y 12 años, el niño comienza a emplear estrategias de memoria, esto coincide con una mayor actividad electrofisiológica frontal. Esta etapa, especialmente sobre los 7 años, se caracteriza también por una mejora en la memoria de trabajo coincidente con el desarrollo de zonas parietales y frontales (Kail, 2007). Por último en la adolescencia se produce un perfeccionamiento de la memoria de trabajo y una mejora en estrategias de almacenamiento y recuperación, lo que permite la adquisición de amplios conocimientos.

Las funciones ejecutivas comprenden un conjunto de procesos que permiten a la persona iniciar y concluir con éxito conductas dirigidas a una meta. El sustrato neuroanatómico de estas funciones se localiza en la región prefrontal, donde suelen diferenciarse las regiones dorsal, lateral y orbital.

Los primeros cinco años de vida son críticos en el desarrollo de las funciones ejecutivas ya que guardan una estrecha relación con los procesos madurativos de la corteza prefrontal. Estructuras fundamentales para la adquisición del funcionamiento ejecutivo, como son el cíngulo anterior y córtex prefrontal, continúan su desarrollo durante la infancia. En este periodo la interacción del niño con su entorno moldea las redes neuronales que sustentan el funcionamiento ejecutivo (Sastre-Riba, Merino-Moreno y Poch-Olivé, 2007).

En la primera infancia las estructuras frontales del cerebro aún no están lo suficientemente desarrolladas como para sustentar las funciones ejecutivas. Una habilidad importante que se adquiere en esta etapa y precede al funcionamiento ejecutivo es la permanencia del objeto, la cual aparece aproximadamente a los 8 meses. En los primeros meses de vida el bebé es capaz de mantener activa la representación de un objeto presente que se le ha ocultado a la vista, también la capacidad de inhibición a ciertos estímulos placenteros parece presentarse en esta etapa. Una de las tareas comúnmente empleadas para el estudio de esta función es la tarea *A-no A* (paradigma clásico de Piaget, 1977), consistente en mostrar un juguete y esconderlo tras una pantalla opaca A, para posteriormente esconderlo tras la B y observar tras cual de ambas pantallas busca el bebé. En los primeros meses de vida en bebé persevera en el error de buscar en tras la pantalla A, error que se va enmendando a medida que este madura, hacia los 8-12 meses. Estudios empleando las tareas de *Simon* y *go/no-go* mostraron que

la monitorización de la respuesta mejora con la edad, niños de 4-10 años no mostraban un enlentecimiento de la respuesta ante tareas con mayor demanda cognitiva, mientras que esta desaceleración de la respuesta si se observó en adolescentes (11-17 años) y adultos jóvenes (18-24 años), además los tres grupos de edad hacen modificaciones en su comportamiento de cara a mejorar su respuesta en tareas simples (Araujo, Mandoske y White, 2015).

Por otro lado, la memoria prospectiva continúa su mejoría en la adolescencia, lo cual está relacionado con correlatos neurales de funcionamiento ejecutivo (Bowman, Cutmore y Shum, 2015); además, el desarrollo del funcionamiento ejecutivo y su buen funcionamiento están relacionados con la regulación emocional (Lantrip, Isquith, Koven, Welsh y Roth, 2015). Así, por ejemplo, en el aprendizaje con retroalimentación (*learning from feedback*), que incorpora aspectos motivacionales, es importante el funcionamiento ejecutivo, y se han observado cambios neurales en las áreas pre-suplementaria motora, corteza anterior cingulada, corteza prefrontal dorsolateral, corteza parietal superior y ganglios basales (Peters, Koolschijn, Crone, Van Duijvenvoorde y Raijmakers, 2014).

La memoria de trabajo es un proceso que emplea memoria a corto plazo en la que se mantiene una información activa con la que se está trabajando, es decir, la capacidad de manipular en la mente una información de cara a la realización de una tarea determinada. Se puede observar la diferencia entre la memoria a corto plazo y la memoria de trabajo en niños comparando el rendimiento de estos en tareas que requieran de una y de otra. Es importante diferenciarla de la memoria a corto plazo que es un tipo de memoria que se mantiene activa por un corto periodo de tiempo pero sobre la que no se realiza ninguna manipulación. Así, Davidson, Amso, Anderson y Diamond

(2006) compararon estos procesos en niños de 4 a 13 años observando que las tareas que requerían una mayor implicación de la memoria de trabajo supusieron un sobreesfuerzo respecto a las tareas de memoria a corto plazo.

La memoria de trabajo y el control inhibitorio están relacionados en la medida en que es necesario mantener el objetivo de la tarea activo para saber lo que es relevante atender y lo que debe ser inhibido. La memoria de trabajo y la atención dependen de los mismos recursos y operan sobre las mismas representaciones, efectos de atención de arriba-abajo (*top-down*) dirigen voluntariamente el enfoque y la implementación de procesos de control (Zebec, Demetriou y Kotrla-Topić, 2015). La capacidad de retener información en la memoria de trabajo y manipularla en un proceso que se desarrolla de forma lenta y prolongada (Cowan, Buchon, Gilchrist, Ricker y Saults, 2011), y puesto que es un proceso muy relacionado con el control inhibitorio, se encuentra supeditado al desarrollo de este. Las conexiones funcionales asociados a procesamiento de abajo-arriba (*botton-up*) en lugar de arriba-abajo están más claramente relacionadas con el desempeño de los niños pequeños en tareas de memoria operativa e inhibición de respuesta (Zhong et al., 2014).

La flexibilidad mental es un proceso que se apoya en los dos anteriores y supone la capacidad de cambiar y ajustarse a las circunstancias con la intención de cumplir el objetivo propuesto. Esto supone que en primer lugar se ha de ser capaz de inhibir las perspectivas previas sobre las que se estaba trabajando antes del cambio y ser flexible para ajustarse a las demandas de este. Algunas de las tareas que evalúan esta habilidad son tareas de fluidez verbal (Van der Elst, Hurks, Wassenberg, Meijs y Jolles, 2011), test clásicos como el de clasificación de tarjetas de Wisconsin (Grant y Berg, 1948) y paradigmas de cambio de tarea.

La mayoría de las funciones ejecutivas presentan un desarrollo acelerado en la infancia, con una meseta que se consigue a principios-mediados de la adolescencia (Best y Miller, 2010). Hacia los 10-11 años las funciones ejecutivas generales y específicas ya son diferenciables (Brydges, Fox, Reid, y Anderson, 2014). Peters et al, (2014) han observado que una mayor anisotropía fraccional del haz cingulo y fascículo frontooccipital inferior se asocia con un mayor funcionamiento ejecutivo y el funcionamiento cognitivo global, independientemente del efecto de la edad, lo que parece indicar que la maduración de las funciones ejecutivas está determinada por la maduración de las conexiones de larga distancia. Los niños tras el periodo preescolar adquieren eficiencia en atención ejecutiva, a partir de los 7 años pueden observarse las interacciones entre la red ejecutiva y de orientación (Abundis-Gutiérrez, Checa, Castellanos y Rueda, 2014). Los niños pequeños y los adultos mayores tienden a ejercer el funcionamiento ejecutivo en respuesta a las demandas ambientales, mientras que el funcionamiento de niños mayores y adultos jóvenes tiende a ser más planificado y anticipatorio (Munakata, Snyder y Chatham, 2012).

En esta etapa los adolescentes que presentan una mayor capacidad de atención sostenida también lo hacen de un mayor control inhibitorio, el desarrollo del control inhibitorio aumenta con la edad (Reck y Hund, 2011) y va unido al grado de dificultad de la tarea y el tipo de interferencia, a medida que crecen los niños adquieren una mejor resistencia a la interferencia y por tanto pueden mantener de forma más adecuada la tarea que están realizando (Pastor-Mallol y Santó-Rañé, 2015). Por último, cabe señalar en este apartado, a pesar de no ser una función ejecutiva, la velocidad de procesamiento. Esta podemos considerarla como la relación entre la ejecución de una tarea y el tiempo en que se realiza. El desarrollo de la velocidad de procesamiento aumenta

sustancialmente a principios y mediados de la niñez, continúa aumentando aunque no tan rápidamente en la segunda infancia y la primera adolescencia, y alcanza valores asintóticos al final de la adolescencia (Kail y Ferrer, 2007).

Desde el momento del nacimiento es posible observar reacciones emocionales en el bebé, y a los pocos meses del nacimiento los bebés ya muestran contacto ocular, lo cual se considera un hito importante en el desarrollo afectivo.

En la primera infancia (0-2 años) aparece uno de los principales hitos en el desarrollo emocional que es la ansiedad de separación. Debido a que en este periodo el bebé va perfeccionando su capacidad perceptiva, ya está familiarizado con las caras, olores y sonidos de sus cuidadores por lo que puede reconocer a personas extrañas. Hacia el final de esta etapa el bebé muestra preferencia por determinadas personas, llora si estas desaparecen, mantiene juegos de imitación, colabora en tareas de alimentarlo y vestirlo y comienza a mostrar comportamiento desafiante.

A lo largo de la etapa preescolar se contemplan grandes cambios en el desarrollo social y afectivo. En este periodo ocurre un hito muy importante como es la aparición de la teoría de la mente (Premack y Woodruff, 1978) donde los niños son capaces de apreciar que sus estados mentales pueden no coincidir con los de los demás.

Entre los 6 y 12 años, en la etapa escolar, los niños ya han comenzado a desarrollar sus funciones ejecutivas lo cual a nivel emocional les permite tener una mayor planificación y autocontrol sobre sus acciones, gracias a ello también reflexiona sobre la propia conducta. Es también en este momento cuando aparece el autoconcepto.

En la adolescencia se producen fuertes cambios en el estado de ánimo y desproporcionadas respuestas sociales por parte de los adolescentes. Estas dificultades

para una correcta regulación emocional están mediadas por los cambios hormonales que se dan en esta época.

2.2. Evaluación Neuropsicológica Infantil

La evaluación neuropsicológica infantil trata de conocer, a través de pruebas y cuestionarios, el estado de las funciones cognitivas de la población infantil. Según Ardila y Rosselli (2007) los objetivos de la evaluación neuropsicológica infantil son: (i) determinar la actividad cognitiva del paciente, (ii) analizar los síntomas, signos y síndromes fundamentales, (iii) proveer información adicional para realizar un correcto diagnóstico diferencial, (iv) proponer patologías subyacentes a la disfunción cognitiva existente, (v) sugerir procedimientos de rehabilitación y terapéuticos y (vi) determinar la eficacia de una intervención o tratamiento en particular.

En una correcta evaluación se han de recopilar datos de tres fuentes principales: la historia clínica del niño e información de padres o cuidadores, la observación directa y datos provenientes de pruebas y test. La evaluación neuropsicológica se realiza mediante test neuropsicológicos adaptados a cada población en edad y cultura. En la evaluación neuropsicológica se identifican los puntos fuertes y débiles del niño, es decir sus déficits y potencialidades, para trabajar en base a las funciones preservadas en caso de lesión o declive cognitivo, o bien para potenciar su rendimiento académico a través del conocimiento de sus mapas cognitivos en caso del niño sin daño cerebral. La exploración neuropsicológica comprende no solo baterías o pruebas estandarizadas diagnósticas, sino una historia clínica que refleje los antecedentes personales y familiares del niño, cuestionarios de conducta, personalidad y estado emocional, y la observación por parte del profesional, de la conducta manifiesta del niño. A estos datos

hay que añadir información médica complementaria, o resultados de pruebas de neuroimagen.

Sucede en algunas ocasiones que las pruebas aplicadas en el ámbito infantil son adaptaciones de pruebas empleadas en el ámbito adulto y adaptadas a menores, no obstante, en la actualidad se dispone de pruebas y baterías creadas específicamente para esta población, ya que existen claras diferencias entre el sistema cognitivo del niño y del adulto. Hay algunas diferencias importantes entre niños/adolescentes y adultos que hay que tener en cuenta, como por ejemplo que el cerebro del niño o el adolescente es un cerebro en desarrollo, por lo tanto se espera un perfil neuropsicológico dinámico en el tiempo; en la infancia y adolescencia se pone el foco en la detección de alteraciones en el desarrollo, mientras que en el caso del adulto la evaluación se centra en la detección de declive; por otro lado los procesos de recuperación tras un posible daño cerebral también son diferentes en el adulto con respecto a los infantes; por último, el valor predictivo de la evaluación varía entre el adulto y el niño ya que en el caso del niño los posibles síntomas derivados de una lesión pueden ocurrir muchos años después de esta, en cambio, en los adultos el periodo de latencia suele ser más breve (Ardila y Rosselli, 2007).

En la evaluación neuropsicológica es frecuente encontrar compilaciones de pruebas estandarizadas que se aplican conjuntamente y proporcionan una amplia información sobre los sujetos. Entre las baterías de evaluación neuropsicológica infantil, se encuentran la *Batería de Diagnóstico Neuropsicológico de Luria-DNI* (Manga y Ramos, 2001) y la batería *NEPSY-II - NEPSY, A Developmental Neuropsychological Assessment* (Korkman, Kirk y Kemp, 2007) elaboradas siguiendo las teorías de Luria. La primera de ellas evalúa diferentes funciones cognitivas a través de 19 subtests, que

son motricidad y audición, tacto y cinestesia, visión, habla receptiva, habla expresiva, lectura y escritura, aritmética y memoria. La batería de evaluación neuropsicológica NEPSY-II es una prueba compuesta de 32 subpruebas organizadas en 6 áreas como son la atención y funcionamiento ejecutivo, lenguaje, memoria y aprendizaje, sensitivomotor, percepción social y procesamiento visuoespacial.

La batería de Test Neuropsicológicos *Halstead-Reitan* (de 9 a 14 años) y *Reiten-Indiana* (de 5 a 8 años) evalúan el funcionamiento cognitivo de los niños, organizando sus funciones en base a puntos fuertes y débiles.

La Escala de Inteligencia *Wechsler* para Niños-IV (WISC-IV) (Wechsler, 2003) es la última versión de una larga tradición de escalas anteriores (WISC, WISC-R y WISC-III) compuestas de varios test que ofrecen cuatro índices (Comprensión verbal, razonamiento perceptivo, memoria de trabajo y velocidad de procesamiento) y una puntuación global de la capacidad intelectual general del niño (CI total). Los neuropsicólogos se sirven de ella tanto en el ámbito clínico, como en el investigador.

La valoración del desarrollo motor se realiza a través de escalas que consideran las habilidades propias de la edad cronológica del niño y en las que se establece si dichas habilidades han sido adquiridas o no; un ejemplo de estas pruebas es la “*Escala de Desarrollo de Denver*” (Frankenburg y Dodds, 1967) que comprende un amplio listado de habilidades que se desarrollan entre el nacimiento y los 6 años agrupadas en cuatro categorías donde el desarrollo motor se valora en dos de ellas: desarrollo motor y desarrollo motor fino-adaptativo. Otras escalas de evaluación del desarrollo infantil son la “*Escala de Bayley*” y las “*Escalas McCarthy*” de aptitudes y psicomotricidad para niños (MSCA) (McCarthy, 1972).

Una de las escalas de desarrollo más antigua publicada es la “*Escala de Desarrollo de Gesell*” (Thelen y Adolph, 1992), que establecía un cociente de desarrollo (CD) equiparable al concepto de edad mental e incluye la valoración del desarrollo de la habilidad motórica fina y gruesa. Existen otros instrumentos como son “*El Inventario de Desarrollo Battelle*” (Newborg, Stock y Wnek, 1996), la “*Escala Brunet-Lèzine*” (Josse, 1997), la “*Escala de Evaluación del Desarrollo Psicomotor*” (Rodríguez, Arancibia y Undurraga, 1978), o la “*Escala de Desarrollo Infantil de Kent*” (García-Tornel, Ruiz, Reuter, Clow y Reuter, 1997).

La evaluación de la habilidad motora se centra en la estimación de la velocidad, coordinación y fuerza motora (Semrud-Clikeman y Teeter-Ellison, 2011). La evaluación puede consistir desde una observación sencilla hasta una exhaustiva valoración a través de tableros y pruebas. Las pruebas más empleadas valoran la habilidad motriz de los miembros superiores, y la motricidad fina de las manos. Algunos ejemplos de estas pruebas son: El “*Finger Tapping Test*” (Reitan, 1969) que valora la velocidad de movimiento de los dedos de ambas manos, esperando mayor velocidad en la dominante; el “*Tablero Purdue*” (Tiffin y Asher, 1948) que valora la destreza y velocidad motora fina; y el “*Grooved Pegboard Test*” (Matthews y Klove, 1964) que valora destreza motora fina y velocidad motora al solicitar al sujeto que coloque las clavijas en un tablero en el que encajan solo en una determinada posición.

La evaluación de la percepción visual se realiza generalmente a través de pruebas de reconocimiento visual, reconocimiento de objetos, de orientación, etc. Algunas pruebas comúnmente empleadas son por ejemplo la “*Prueba de Reconocimiento Facial*” (Benton, Sivan, Hamsher, Varney y Spreen, 1983) donde se realiza la tradicional tarea de reconocimiento en la que en una primera fase se presentan

una serie de caras que han de ser reconocidas en una segunda fase dentro de un conjunto más amplio de caras novedosas. La prueba de *“Orientación Visual de Hooper”* (Hooper, 1958) valora la percepción visual a través de la tarea de unir líneas con diferente orientación.

La evaluación de la atención ha sido tradicionalmente estudiada a través de tareas de cancelación, donde se han de marcar determinados elementos dentro de un conjunto en el que hay presentes elementos distractores. Algunas de las pruebas más empleadas son la *“Prueba de Atención D2”* (Brickenkamp, 2002), que comentaremos en el apartado de material, o *“Prueba de Ejecución Continua de Conners”* (Conners y Staff, 2000) que evalúa la atención sostenida, inhibición, impulsividad y velocidad de respuesta.

Para el estudio del lenguaje se cuenta con instrumentos como el *“Test de Boston para el Diagnóstico de la Afasia”* (Goodglass y Kaplan, 1986); pruebas de lectoescritura como el *“Test de Análisis de Lectoescritura”* (TALE; Toro y Cervera, 1984), o la *“Batería de Evaluación de los Procesos Lectores”* (PROLEC-SE-R, Cuetos, Arribas y Ramos, 2016). El *“Test de fichas”* (De Renzi y Faglioni, 1978) evalúa comprensión auditiva, memoria operativa, conceptos y atención.

Para la evaluación del aprendizaje y de la memoria las pruebas utilizadas tradicionalmente consisten en la presentación de un material, de cualquier modalidad sensorial, que el sujeto tiene que recuperar pasado un intervalo de tiempo variable que puede ir de segundos hasta minutos u horas para diferenciar entre memoria a corto plazo y memoria a largo plazo. También se valora la capacidad de reconocimiento al presentar el material estudiado junto con material que nunca se presentó y ver así la capacidad de reconocimiento del sujeto. También manipulando este material distractor, puede

valorarse la capacidad de inhibición a los falsos recuerdos del sujeto. Ejemplos de este tipo de pruebas son el “*Test de California de Aprendizaje Verbal*” (Delis, Kramer, Kaplan y Ober, 2000), el “*Test de Aprendizaje Auditivo Verbal de Rey*” (Bishop, Knights y Stoddart, 1990) y el “*Test de aprendizaje verbal España-Complutense*” (Benedet, Alejandre y Pamos, 1998) o la “*Escala de memoria de Wechsler*” (Wechsler, 1997).

Entre las baterías para valorar las funciones ejecutivas se encuentran, entre otras, “*The Delis–Kaplan Executive Function System*” (D–KEFS) (Delis, Kaplan y Kramer, 2001), que valora a través de diferentes pruebas memoria de trabajo, fluidez verbal, capacidad de inhibición, flexibilidad cognitiva, capacidad de solución de problemas, razonamiento y capacidad de abstracción y planificación. Existen también pruebas específicas que se centran en la evaluación de alguno de los componentes de las funciones ejecutivas, como son el “*El test de Colores y palabras. Stroop*” (Golden, 1978), valora la capacidad de inhibición; Prueba de fluidez verbal FAS (Spreen y Strauss, 1998); El “*Trail Making Test*” (Reitan, 1992) para medir velocidad visuomotora, seguimiento visual, velocidad de procesamiento, atención, memoria de trabajo, flexibilidad cognitiva y otras funciones ejecutivas (Crowe, 1998; Lezak, Howieson, Loring, Hannay y Fischer, 2004; Mitrushina, Boone, Razani y D’Elia, 2005; Strauss, Sherman y Spreen, 2006); La “*Torre de Hanoi*” (Simon, 1975) para evaluar la capacidad de planificación. Además, el funcionamiento ejecutivo de los niños también se puede evaluar mediante cuestionarios que, cumplimentados por padres o educadores, informan sobre este constructo, como por ejemplo “*The Behavior Rating Inventory of Executive Function*” (BRIEF, Gioia et al., 2000).

Un aspecto importante que también hay que evaluar a estas edades son los componentes conductuales y emocionales. Para la correcta evaluación de estos aspectos se emplean escalas de evaluación del comportamiento, cuestionarios, entrevistas clínicas y técnicas de observación. Existen instrumentos generales que valoran una amplia gama de trastornos y de los que se puede partir en la evaluación para luego ir delimitando el campo de estudio con pruebas más específicas. Algunas de estas pruebas generales son el *Child Behavior Checklist* (CBCL, Achenbach y Rescorla, 2000, 2001 y 2003), un cuestionario que incluye tres formatos para ser cumplimentados por padres, profesores y el propio sujeto y permite la exploración de trastornos externalizantes e internalizantes. El *Sistema de Evaluación de la Conducta de Niños y Adolescentes* (BASC, Reynolds y Kamphaus, 2004): también incluye varios formatos, para padres, profesores, autocuestionario, historia del desarrollo estructurada y sistema de observación, con todo ello se evalúan dimensiones adaptativas y clínicas del comportamiento infantil y adolescente.

2.3. Rendimientos Cognitivos y Estado Emocional en Niños y Adolescentes con Leucemia

El incremento de la supervivencia de niños diagnosticados de leucemia en las últimas décadas ha provocado un creciente interés por estudiar la posible presencia de secuelas una vez superado el cáncer, entre ellas las alteraciones cognitivas (Askins y Moore, 2008; Butler y Mulhern, 2005; Zeltzer et al., 2009) y emocionales (Baytan, Aşut, Kantarcıoğlu, Evim y Güneş, 2016).

Olson y Sands (2015) definen un patrón más o menos regular sobre los efectos tardíos que presentan los niños y adolescentes supervivientes de leucemia infantil. Este patrón estaría caracterizado principalmente por déficits de atención y concentración y

alteraciones en velocidad de procesamiento, memoria de trabajo y otras funciones ejecutivas, aparte de otras alteraciones más variables según los sujetos.

Se han identificado secuelas cognitivas concretas en niños y adolescentes que han padecido LI, especialmente a nivel atencional, ejecutivo y mnésico (Vanwalleghem, Haggège-Bonnefont y Leblanc, 2016). Kanellopoulos et al. (2016) no encontraron diferencias en la habilidad intelectual general entre los niños y adolescentes que han padecido LI y su grupo de iguales, pero sí encontraron un deterioro significativo en aspectos de velocidad de procesamiento, funcionamiento ejecutivo y memoria de trabajo en los sujetos con leucemia tratados con solo quimioterapia.

Con respecto a los desajustes emocionales que se presentan en el inicio y desarrollo de la enfermedad, diferentes autores han encontrado resultados contradictorios. En primer lugar, en el momento en que se comunica el diagnóstico de LI al paciente este presenta elevados niveles de ansiedad, depresión y una baja autoestima (Cavusoglu, 2001), lo cual también aparece una vez superada esta fase (Baytan et al., 2016). Por el contrario, Von Essen, Enskär, Kreuger, Larsson, y Sjödén (2000), encontraron que, comparados con niños de su edad sin problemas de salud, los niños recién diagnosticados de leucemia, suelen presentar niveles de ansiedad y depresión equiparables o incluso inferiores a niños sanos. Un estudio algo más reciente en España observó que los niños de entre 9 y 16 años no se sienten más deprimidos o ansiosos en relación con sus iguales sanos (Bragado, Hernández-Lloreda, Sánchez-Bernardos y Urbano, 2008).

No existe acuerdo en la literatura científica en cuanto al momento de aparición de las secuelas cognitivas, incluso se ha sugerido que no existe relación entre el tiempo transcurrido y la aparición de dichas secuelas (Wengenroth et al., 2015). En el caso de

que un paciente de LI desarrolle secuelas cognitivas, se han barajado diferentes momentos en los que estas pueden debutar: que se inicien junto con la enfermedad, durante el tratamiento, al finalizar el tratamiento o años después de superar la enfermedad. En relación al tiempo transcurrido desde el inicio de la remisión, Watanabe et al. (2011) defienden que no hay deterioro intelectual en pacientes de LLA tres años después del inicio del tratamiento, sin que esto quiera decir que no vayan a aparecer en el futuro.

Tampoco existe acuerdo en cuanto a qué tratamientos o medicamentos concretos provocan algún tipo de secuela cognitiva. Si bien es cierto que parece haber cierto acuerdo en señalar a la radioterapia craneal como el tratamiento que conlleva mayores problemas cognitivos una vez superada la enfermedad (Cole y Kamen, 2006; Ogonnaya et al., 2014; Pui y Evans, 2006). Recordemos que los principales protocolos que se incluyen en el tratamiento de la LI son la quimioterapia, radioterapia y trasplante de células hematopoyéticas. Estos tratamientos han sido amplio objeto de estudio señalando su relación con efectos tardíos que afectan al desarrollo y maduración de los circuitos cerebrales, lo cual repercute en los procesos cognitivos (Peterson et al., 2008). Los efectos de estos tratamientos se han estudiado siempre que ha sido posible tanto de forma conjunta como de forma aislada. En el caso concreto de la quimioterapia y la radioterapia, también se ha intentado analizar de forma diferenciada los efectos tardíos que provocan cada medicamento o tipo de radiación.

El tratamiento de elección para la LI es, principalmente, la quimioterapia. El uso exclusivo de quimioterapia se relaciona con un peor funcionamiento de la memoria de trabajo, la velocidad de procesamiento y la motricidad fina (Iyer, Balsamo, Bracken y Kadan-Lottick, 2015). Este tipo de tratamiento supone variadas combinaciones de

medicamentos que se establecen para cada caso particular. Uno de los medicamentos más utilizados es el metotrexato (MTX). El MTX se introdujo en 1947 como tratamiento quimioterapéutico ya que erradica las células leucémicas mediante la interrupción de la biosíntesis del nucleótidos y la replicación del ADN, resultando la muerte celular (Wojtuszkiewicz et al., 2015). Su uso en niños y adolescentes se ha relacionado con secuelas cognitivas a largo plazo (Moore et al., 2008; Pound et al., 2012). Otro medicamento también administrado en el tratamiento con quimioterapia son los corticoesteroides (dexametasona) que ha sido relacionado con una reducción de la función hipocámpal en estudios con modelos animales (Joëls, 2008).

La toxicidad producida por estos medicamentos ha sido señalada como la principal causante de las secuelas cognitivas. La neurotoxicidad ocasionada por los medicamentos parece afectar principalmente a la sustancia blanca, aunque también lo hace con la materia gris aunque en menor medida (Anderson, Kunin-Batson, Perkins, y Baker, 2008; Reddick et al., 2014). La quimioterapia implica cambios en los fosfolípidos del fluido cerebroespinal; estos cambios parecen relacionarse con una disminución de la integridad de sustancia blanca, y con la aparición de déficits cognitivos (Krull, Hockenberry, Miketova, Carey y Moore, 2013), que afectan especialmente a la atención, la concentración y la velocidad de procesamiento de la información (Gibson y Monje, 2012). Hasta el 80% de los pacientes de LLA tratados con quimioterapia desarrollan lesiones transitorias o crónicas en la sustancia blanca profunda (Bhojwani et al., 2014). Además de afectar a la sustancia blanca, el tratamiento con quimioterapia puede interrumpir los procesos mielinizantes que dependen de la colina (O'Muircheartaigh et al., 2014), y el folato (Kamdar et al., 2011). Y puesto que en la infancia y la adolescencia se produce un incremento de la

mielinización, los efectos neurotóxicos del tratamiento son más dañinos en esta etapa (Cole y Kamen, 2006). El daño en la sustancia blanca como consecuencia de la toxicidad de los tratamientos se puede observar como una disminución en su volumen (Reddick et al., 2014), en forma de lesiones transitorias o crónicas (Bhojwani et al, 2014) o por una disminución de la anisotropía fraccional (Elalfy, Ragab, Azab, Amin y Abdel-Maguid, 2014).

El tratamiento para la LI que parece ser más nocivo a nivel cognitivo es la radioterapia craneal (Kadan-Lottick et al., 2010). Este tratamiento puede tener efectos adversos a múltiples niveles, como son la motricidad, atención-orientación, aprendizaje y memoria, funcionamiento ejecutivo o nivel intelectual (Gibson y Monje, 2012; Harila, Winqvist, Lanning, Bloigu y Harila-Saari, 2009; Krull et al., 2013b), además de ocasionar un envejecimiento prematuro del cerebro (Daams et al., 2012). A pesar de los datos disponibles no existe acuerdo a la hora de establecer la relación entre el tipo de tratamiento (tipo de radioterapia, tipo y dosis de medicamentos) y su impacto sobre las diferentes zonas cerebrales (Conklin et al., 2012; Edelstein et al., 2011).

En cuanto al funcionamiento atencional no existe consenso en cuanto a si esta función se ve afectada en este grupo de pacientes, ya sea de forma exclusiva, o en conjunto con otras disfunciones cognitivas. Reddick et al. (2014), en un estudio cohorte realizados con hermanos (con y sin LI) observaron disminución de la sustancia blanca cerebral, rendimientos académicos inferiores y puntuaciones por debajo de lo esperado en tareas de inteligencia y atención en los sujetos con leucemia. También Wengenroth et al. (2015) hallaron problemas de concentración y menor velocidad de procesamiento. El bajo rendimiento atencional se han asociado a la sensibilidad de la sustancia blanca cerebral a los medicamentos quimioterapéuticos (Ashford et al., 2010). Los pacientes

que han sido tratados únicamente con quimioterapia procesan la información de forma más lenta cuando son comparados con niños sanos, especialmente cuando se han de analizar múltiples componentes de la información (Reddick y Conklin, 2010). Kingma et al., (2002) evidenciaron que los niños con LI obtienen mayores puntuaciones en la variable atención-concentración, evaluada a través del test de cancelación de puntos (test de Bourdon-Wiersma), por el contrario, en una revisión en niños tratados únicamente con quimioterapia, no encontraron un decremento significativo en atención-concentración en comparación con niños sanos (Iyer et al., 2015). Muchos sujetos que han sufrido LLA muestran una velocidad de procesamiento menor que la esperada para su edad (Kahalley et al., 2013), la cual se ha relacionado con el proceso de desmielinización (Chevalier et al., 2015).

Entre aquellos datos que sustentan la existencia de déficit atencional en niños y adolescentes que han padecido LI no existe acuerdo sobre qué factor concreto causa este déficit. Si el tratamiento incluye radioterapia craneal, es este procedimiento el que se ha considerado como causante de los déficits atencionales (Krull, et al., 2011), pero también en el caso de haberse utilizado solo quimioterapia se han encontrado problemas atencionales, tanto achacados a la dexametasona (Krull et al., 2013b), como al MTX, (Buizer, de Sonnevile, van den Heuvel-Eibrink y Veerman, 2005). El MTX no solo se relaciona con déficits en atención sino también un enlentecimiento de la velocidad de procesamiento (Kamdar et al., 2011). También se han estudiado la existencia de diferencias en la atención en función del género en estos niños; se ha encontrado que las pacientes femeninas obtienen peores resultados en tareas que implican al sistema atencional frontomedial anterior (atención alternante) y al sistema atencional subcortical

relacionado con el mantenimiento de la atención (Jain, Brouwers, Okcu, Cirino, y Krull, 2009).

El lenguaje, en comparación con otras funciones cognitivas, no ha sido tan ampliamente estudiado en esta población. Los datos disponibles señalan que esta función cognitiva no suele resultar afectada (Dowling, Lewis y Murdoch, 2014; Lewis, Perry y Murdoch, 2013). Un estudio relativamente antiguo refiere no haber encontrado diferencias significativas en habilidades cognitivas verbales al comparar sujetos sanos y supervivientes de LLA (Brown et al., 1998). Sin embargo, en esa misma época, otro grupo sí encontró diferencias respecto al grupo de comparación en tareas dependientes del lenguaje, la inteligencia verbal, lectura y deletreo en supervivientes de LLA tratados con quimioterapia junto con radioterapia craneal, pero no en los tratados con solo quimioterapia (Smibert, Anderson, Godber y Ekert, 1996). Más recientemente, en un estudio con supervivientes de LLA de 8 años, tratados con quimioterapia dirigida al SNC, encontraron dificultades en la capacidad de comunicación a través del lenguaje, pero utilizaron una muestra de tan solo 13 sujetos (Lewis, Murdoch y Docking, 2011). Por otro lado, un estudio que analizó las secuelas cognitivas en niños con Síndrome de Down que habían padecido LI encontró que estos mostraban un rendimiento más bajo en tareas de inteligencia verbal, deletreo, lenguaje expresivo y receptivo que los sujetos del grupo control (Roncadin et al., 2015). Por último, en un estudio longitudinal se comprobó que, tres años después de la evaluación inicial, se mantuvieron estables las diferencias en habilidades verbales entre los niños y adolescentes que habían padecido LI y el grupo de comparación (Anderson, Godber, Smibert, Weiskop y Ekert, 2000).

Uno de los principales problemas con los que se encuentran estos pacientes una vez superada la enfermedad es su adaptación escolar. En ocasiones su rendimiento

académico puede ir en declive como consecuencia de diferentes motivos, pero uno de los más importantes es la aparición de las secuelas cognitivas debidas al tratamiento (Van der Plas, et al., 2015). Entre estas secuelas, las que parecen más directamente relacionadas con el rendimiento y la adaptación escolar son las relacionadas con la memoria y la capacidad de aprendizaje.

Tras el tratamiento con quimioterapia se ha observado déficit en memoria y enlentecimiento en la capacidad de aprendizaje (Bisen-Hersh, Hiney y Walker, 2013). Los agentes quimioterapéuticos se asocian con una disminución del volumen hipocámpico ocasionando alteraciones en los procesos de memoria dependientes del hipocampo y (Genshaft et al, 2013). Un menor volumen en ambos lóbulos temporales supone la afectación en la memoria inmediata mientras que esta misma alteración en las cortezas parietal y frontal se asocia con déficits en la memoria a largo plazo en niños y adolescentes que han padecido de leucemia (Armstrong et al., 2013). Estudios en modelos animales han puesto de manifiesto que las funciones de aprendizaje y memoria mediadas por el hipocampo son especialmente vulnerables a los efectos neurotóxicos de fármacos quimioterapéuticos (Wefel y Schagen, 2012). Varios medicamentos empleados en la quimioterapia, como el metotrexato (MTX) y el fluorouracil, se han relacionado con un peor rendimiento en tareas de recuerdo, sobre todo cuando intervienen estímulos que pueden interferir en el proceso, lo cual, además del daño hipocámpico podría estar debido a una falta de control inhibitorio (Winocur, Wojtowicz y Tannock, 2015). El tratamiento con dexametasona también afecta a circuitos cerebrales implicados en la memoria y se relaciona con déficits en diferentes tareas de memoria como reconocimiento de palabras o rostros, recuerdos de historias o aprendizaje de pares de palabras en supervivientes de LLA (Edelmann et al., 2013;

Edelmann et al., 2013). También se han encontrado alteraciones en la memoria episódica como consecuencia de una atrofia hipocampal tras tratamientos combinados (Monje et al., 2013). A pesar de estos hallazgos, Bisen-Hersh et al., (2011) señalan que el papel de los agentes quimioterapéuticos en los déficits de aprendizaje que evidencian los niños y adolescentes que han padecido LI es todavía poco conocido.

La memoria de trabajo, valorada mediante la prueba de dígitos, se ve afectada en niños y adolescentes que han padecido LLA (Ashford et al., 2010). Por el contrario, otros estudios no encontraron diferencias significativas entre el rendimiento en el funcionamiento ejecutivo, evaluado a través del TMT- B, de este grupo tratados únicamente con quimioterapia al compararlos con sujetos sanos (Harila et al., 2009). Comparando el tratamiento con quimioterapia y radioterapia, se observó que los niños y adolescentes que han padecido LLA tratados con quimioterapia no mostraban diferencias en memoria de trabajo ni en el nivel intelectual, mientras que los tratados con radioterapia tuvieron rendimientos significativamente más bajos (Schatz, Kramer, Ablin y Matthay, 2000). Un meta-análisis realizado sobre 28 investigaciones empíricas llegó a la conclusión de que los niños y adolescentes que han padecido LLA sí mostraban afectación del funcionamiento ejecutivo y la memoria de trabajo (Campbell, et al., 2007). Más concretamente, una revisión sistemática de diversas investigaciones sobre el deterioro cognitivo en estos sujetos confirmó que tanto el tratamiento con radioterapia como con quimioterapia ocasionan afectaciones del funcionamiento ejecutivo, si bien los efectos de la quimioterapia son más leves (Cheung y Krull, 2015).

Una región del cerebro identificada como particularmente sensible a las disrupciones en la integridad de la sustancia blanca es la corteza prefrontal, área asociada al funcionamiento ejecutivo (Nordahl et al., 2006). La afectación de este área

derivada de los tratamientos quimioterapéuticos supone un efecto negativo en el desarrollo neurológico de los niños y adolescentes que han padecido LLA (Morioka et al., 2013). La disminución de la capacidad cognitiva en tareas visuoespaciales y en memoria de trabajo puede deberse a la vulnerabilidad del hemisferio derecho a los efectos de la quimioterapia, especialmente la región frontoparietal derecha y la corteza prefrontal (Whitaker y Schutte, 2012). Estudios más concretos han observado dos regiones específicas de reducción de sustancia blanca en niños y adolescentes que han padecido LLA, las circunvoluciones medial y superior del lóbulo frontal del hemisferio derecho (Carey, et al., 2008).

A este respecto se han desarrollado varios estudios de neuroimagen junto con tareas neuropsicológicas, con la intención de relacionar posibles anomalías estructurales con el rendimiento cognitivo. Un estudio con 130 niños y adolescentes que habían padecido LLA encontró que todos ellos presentaban una menor superficie cortical en varias áreas cerebrales, incluida la corteza prefrontal, y esto se asociaba con alteraciones ejecutivas, sobre todo en el control emocional y la autorregulación (Tamnes et al., 2015); por otro lado, se ha encontrado una mayor activación en la corteza prefrontal dorsal y ventral y en la corteza cingulada anterior en sujetos que tenían que realizar diversas tareas ejecutivas y de memoria de trabajo; como además su rendimiento era inferior al de los controles, se supone que esto era debido a mecanismos de compensación cerebral en sujetos que padecieron LI (Robinson et al., 2010). También Krull et al. (2014) concluyen que el deterioro cognitivo en los supervivientes a largo plazo parece estar asociado con un aumento de la actividad metabólica en las regiones corticales frontales y los ganglios basales, lo que sugiere una disminución de la eficacia del circuito frontoestriado.

Por lo tanto, parece ser que sí existe cierta evidencia sobre la afectación de las áreas prefrontales en niños y adolescentes que han padecido LI, pero la existencia de déficit en tareas que implican funcionamiento ejecutivo no está clara; lo cual podría deberse, como ya hemos comentado, a la existencia de mecanismos compensatorios. En cualquier caso, la afectación de las funciones ejecutivas y de la memoria de trabajo suponen un problema importante para el desarrollo personal y académico de estos niños y adolescentes, sin embargo, hay estudios que observaron cómo la memoria de trabajo mejoraba tras su entrenamiento (Hardy, Willard, Allen y Bonner, 2013; Hardy, Willard y Bonner, 2011), lo que implica que una evaluación temprana permitiría intervenir con estos pacientes de manera eficaz.

Las habilidades visuomotora y visuoespacial, como ya hemos visto, son especialmente vulnerables a las alteraciones de la sustancia blanca cerebral, la cual suele estar afectada en personas que han padecido leucemia como consecuencia de los efectos tóxicos de los tratamientos. A partir de las deficiencias observadas en la atención visoespacial y la memoria de trabajo sugieren que los tractos de sustancia blanca en regiones fronto-parietal y corteza prefrontal del hemisferio derecho pueden ser particularmente vulnerables a las lesiones por radioterapia (Whitaker y Schutte 2012), algo que se ha comprobado en algunos estudios con técnicas de neuroimagen (Carey, et al., 2008). Con respecto a las alteraciones visuomotoras, no hay datos consistentes sobre la integridad de estas habilidades ni el momento en el que se inician las dificultades motoras si las hay. Diversos estudios han encontrado algunas alteraciones en la motricidad fina y gruesa, en la coordinación motora y en la integración visomotora (Hockemberry, Krull, Moore, Gregurich, Casey y Kaeming, 2007; Hockemberry et al., 2015); sin embargo, otros autores consideran intactas estas

habilidades (Krappmann et al., 2007). Una reciente revisión sobre las habilidades motoras durante y después del tratamiento con quimioterapia (Green, Knight, McCarthy y De Luca, 2013) concluye que, durante el tratamiento, se ven afectadas tanto la motricidad fina como la gruesa, mientras que a largo plazo, solo persiste la alteración de la motricidad gruesa; además, no se encontró afectación de las habilidades de integración visuomotora en ningún momento.

La situación conductual y emocional de esta población puede presentar perfiles alterados ya que el haber padecido cáncer en la infancia supone una experiencia traumática que puede dejar secuelas emocionales en los sujetos. En general, los adultos que padecieron leucemia en su infancia mostraron mayores niveles de ansiedad y depresión en la edad adulta al compararlos con sus hermanos sanos (D'Agostino et al., 2016). Pero también un alto porcentaje de niños presentó ansiedad durante y después del tratamiento de LLA (Kunin-Batson et al., 2016). Además, la presencia de esta enfermedad puede alterar el equilibrio emocional de todos los miembros de la familia porque supone un grave factor de inestabilidad emocional que requiere una readaptación de los miembros de la familia a la nueva situación (McCubbin, Balling, Possin, Friedrich, y Bryne, 2002).

No obstante, el tiempo transcurrido desde el diagnóstico actúa como moderador de los niveles de ansiedad y depresión ya que tanto los padres como los niños que padecieron leucemia informan de una menor sintomatología (Okado, Tillery, Howard-Sharp, Long y Phipps, 2016). La mayoría de los padres de supervivientes a largo plazo de LLA exhiben bajos niveles de angustia emocional en comparación de las tasas observadas en la población general. Estas alteraciones emocionales son similares al

denominado estrés del cuidador y están muy asociadas al funcionamiento emocional de los niños (Malpert et al., 2015).

PARTE II

ESTUDIO EMPÍRICO

CAPÍTULO 3. OBJETIVOS E HIPÓTESIS

CAPÍTULO 4. METODOLOGÍA

CAPÍTULO 5. RESULTADOS

CAPÍTULO 6. CONCLUSIONES

CAPÍTULO 3

OBJETIVOS E HIPÓTESIS

3.1. Objetivo General

3.2. Objetivos Específicos e Hipótesis

3. OBJETIVOS E HIPÓTESIS

3.1. Objetivo General

El objetivo general de este trabajo es estudiar los rendimientos cognitivos de niños y adolescentes con leucemia en fase de remisión y analizar la situación conductual y emocional de estas personas. También queremos comprobar si existe relación entre los rendimientos cognitivos y la edad de inicio de la enfermedad, tiempo transcurrido desde el fin del tratamiento, la ausencia escolar y las horas de apoyo recibidas.

3.2. Objetivos Específicos e Hipótesis

1. Estudiar los **rendimientos cognitivos generales** en niños y adolescentes con leucemia en fase de remisión, comparados con sujetos normales de características sociodemográficas similares.

Hipótesis 1. Los niños y adolescentes con leucemia en fase de remisión presentan *rendimientos cognitivos generales* inferiores que los niños y adolescentes sin leucemia.

2. Estudiar los rendimientos en **tareas atencionales** en niños y adolescentes con leucemia en fase de remisión comparados con sujetos normales de características sociodemográficas similares.

Hipótesis 2. Los niños y adolescentes con leucemia en fase de remisión, presentan rendimientos inferiores en *tareas que valoran atención* que los niños y adolescentes sin leucemia.

3. Estudiar los **rendimientos lingüísticos** (compresión oral, expresión oral, lectura y escritura) en niños y adolescentes con leucemia en fase de remisión, comparados con sujetos normales de características sociodemográficas similares.

Hipótesis 3. Los niños y adolescentes con leucemia en fase de remisión presentan *rendimientos lingüísticos (compresión oral, expresión oral, lectura y escritura)* inferiores que los niños y adolescentes sin leucemia.

4. Estudiar los **rendimientos en aprendizaje y memoria** (aprendizaje y memoria auditivo-verbal, memoria visuoconstructiva, memoria visual, memoria verbal lógica, y memoria semántica) en niños y adolescentes con leucemia en fase de remisión, comparados con sujetos normales de características sociodemográficas similares.

Hipótesis 4. Los niños y adolescentes con leucemia en fase de remisión presentan rendimientos en tareas de *aprendizaje y memoria (aprendizaje y memoria auditivo-verbal, memoria visuoconstructiva, memoria visual, memoria verbal lógica, y memoria semántica)* inferiores que los niños y adolescentes sin leucemia.

5. Estudiar los **rendimientos ejecutivos** (rendimiento ejecutivo global, flexibilidad cognitiva, fluidez verbal, control atencional, planificación y categorización) en niños y adolescentes con leucemia en fase de remisión, comparados con sujetos normales de características sociodemográficas similares.

Hipótesis 5. Los niños y adolescentes con leucemia en fase de remisión presentan rendimientos en tareas que valoran *funcionamiento ejecutivo (rendimiento ejecutivo global, flexibilidad cognitiva, fluidez verbal, control*

atencional, planificación y categorización) inferiores que los niños y adolescentes sin leucemia.

6. Estudiar los **rendimientos en habilidades visuoconstructivas y visuomotoras** en niños y adolescentes con leucemia en fase de remisión, comparados con sujetos normales de características sociodemográficas similares.

Hipótesis 6. Los niños y adolescentes con leucemia en fase de remisión presentan rendimientos en tareas que valoran *habilidades visuoconstructivas* y *visuomotoras* inferiores que los niños y adolescentes sin leucemia.

7. Estudiar los **rendimientos en tareas que evalúan praxias gestuales** (no simbólicas, buco-faciales, simbólicas reflexivas con y sin objeto, e ideatorias) en niños y adolescentes con leucemia en fase de remisión, comparados con sujetos normales de características sociodemográficas similares.

Hipótesis 7. Los niños y adolescentes con leucemia en fase de remisión presentan rendimientos en tareas que valoran *praxias gestuales* inferiores que los niños y adolescentes sin leucemia.

8. Estudiar y analizar la **situación emocional y conductual** en niños y adolescentes con leucemia en fase de remisión, comparados con sujetos normales de características sociodemográficas similares.

Hipótesis 8. Las *alteraciones emocionales y conductuales*, en niños y adolescentes que han padecido leucemia son más frecuentes que en niños y adolescentes sin leucemia.

9. Estudiar y analizar si existe relación entre los rendimientos cognitivos (atención, lenguaje, aprendizaje y memoria, funcionamiento ejecutivo y habilidades visuoconstructivas y visuomotoras) y la edad de inicio de la enfermedad, tiempo transcurrido desde el fin del tratamiento hasta la evaluación neuropsicológica y ausencia escolar junto con horas de apoyo recibidas.

Hipótesis 9. Existe correlación entre la edad de inicio de la enfermedad y los rendimientos en tareas que valoran atención, lenguaje, aprendizaje y memoria, funcionamiento ejecutivo y habilidades visuoconstructivas y visuomotoras, en niños y adolescentes con leucemia en fase de remisión.

Hipótesis 10. Existe correlación entre tiempo transcurrido desde el fin del tratamiento hasta la realización de la evaluación neuropsicológica y los rendimientos en tareas que valoran atención, lenguaje, aprendizaje y memoria, funcionamiento ejecutivo y habilidades visuoconstructivas y visuomotoras, en niños y adolescentes con leucemia en fase de remisión.

Hipótesis 11. Existe correlación entre el tiempo de ausencia escolar y horas de apoyo recibidas y los rendimientos en tareas que valoran atención, lenguaje, aprendizaje y memoria, funcionamiento ejecutivo y habilidades visuoconstructivas y visuomotoras, en niños y adolescentes con leucemia en fase de remisión.

CAPÍTULO 4

METODOLOGÍA

4.1. Diseño

4.2. Descripción de Variables

4.3. Participantes

4.4. Instrumentos de Medida

4.5. Procedimiento

4.6. Análisis Estadísticos

4. METODOLOGÍA

4.1. Diseño

Observacional-transversal.

4.2. Descripción de Variables

Variables Dependientes

A) Rendimientos Cognitivos Globales

- Puntuación total en el MMSE. Cuantitativa (puntuación máxima= 30).

B) Atención

- Puntuación total de respuestas correctas obtenida en la prueba D2. Cuantitativa.
(Puntuación máxima= 648).
- Puntuación total de aciertos obtenida en la prueba D2. Cuantitativa (Puntuación máxima = 300).
- Puntuación total de omisiones cometidas en la prueba D2. Cuantitativa (Puntuación máxima = 300).
- Puntuación total de comisiones obtenida en la prueba D2. Cuantitativa. (Puntuación máxima = 348).
- Puntuación obtenida en el índice de efectividad de la prueba D2. Cuantitativa.
(Puntuación máxima= 348).
- Puntuación obtenida en el índice de concentración de la prueba D2. Cuantitativa.
(Puntuación máxima= 348).
- Puntuación obtenida en el índice de variación de la prueba D2. Cuantitativa.
(Puntuación máxima= 348).

- Puntuación total obtenida en la tarea de dígitos directo del WISC-IV. Cuantitativa (Puntuación máxima= 16).
- Puntuación obtenida en la tarea de Claves del WISC-IV. Cuantitativa (Puntuación máxima versión A= 65; Puntuación máxima versión B=119).
- Puntuación obtenida en la tarea de Búsqueda de Símbolos del WISC-IV. Cuantitativa (Puntuación máxima versión A= 45; Puntuación máxima versión B= 60).
- Tiempo empleado en la ejecución de la prueba Trail Making Test parte A. Cuantitativa (segundos).
- Número de errores cometidos en la ejecución de la prueba Trail Making Test parte A. Cuantitativa.
- Puntuación obtenida en el índice Velocidad de Procesamiento la batería WISC-IV. Cuantitativa (puntuación máxima= 160).

C) Lenguaje

Comprensión Auditiva

- Puntuación total obtenida en la subprueba de “Discriminación de palabras” del TBDA. Cuantitativa (Puntuación máxima= 16).
- Puntuación total obtenida en la subprueba de “Órdenes” del TBDA. Cuantitativa (Puntuación máxima= 10).
- Puntuación total obtenida en la subprueba de “Material ideativo complejo” del TBDA. Cuantitativa (Puntuación máxima= 6).

Expresión Oral

- Puntuación total obtenida en la subprueba de “Secuencias automatizadas” del TBDA. Cuantitativa (Puntuación máxima= 4).

-
- Puntuación total obtenida en la subprueba de “Repetición” del TBDA. Cuantitativa (Puntuación máxima= 7).
 - Puntuación total obtenida en la subprueba de “Respuestas de denominación” del TBDA. Cuantitativa (Puntuación máxima= 10).
 - Puntuación total obtenida en la subprueba de “Test de vocabulario de Boston” del TBDA (denominación por confrontación visual). Cuantitativa (Puntuación máxima= 15).
 - Puntuación total obtenida en la subprueba de “Denominación por categorías” del TBDA. Cuantitativa (Puntuación máxima= 12).

Lectura

- Puntuación total obtenida en la subprueba de “Reconocimiento simbólico básico” del TBDA. Cuantitativa (Puntuación máxima= 4).
- Puntuación total obtenida en la subprueba de “Identificación de palabras” del TBDA. Cuantitativa (Puntuación máxima= 4).
- Puntuación total obtenida en la subprueba de “Lectura de palabras en voz alta” del TBDA. Cuantitativa (Puntuación máxima= 15).
- Puntuación total obtenida en la subprueba de “Lectura de oraciones en voz alta” del TBDA. Cuantitativa (Puntuación máxima= 5).
- Puntuación total obtenida en la subprueba de “Comprensión” del TBDA (Comprensión de oraciones). Cuantitativa (Puntuación máxima= 3).
- Puntuación total obtenida en la subprueba de “Comprensión de la lectura” del TBDA. Cuantitativa (Puntuación máxima= 4).

Escritura

- Puntuación total obtenida en la subprueba de “Mecánica de la escritura” del test TBDA (escritura a la orden y a la copia). Cuantitativa (Puntuación máxima= 49).

- Puntuación total obtenida en la subprueba de “Habilidades codificadoras básicas” del TBDA (dictado de palabras). Cuantitativa (Puntuación máxima= 9).
- Puntuación total obtenida en la subprueba de “Denominación escrita de dibujos” del TBDA. Cuantitativa (Puntuación máxima= 4).
- Puntuación total obtenida en la subprueba de “Escritura narrativa” del test TBDA. Cuantitativa (Puntuación máxima= 11).

D) Aprendizaje y Memoria

Aprendizaje y Memoria Auditiva- Verbal

- Puntuación obtenida en la evocación inmediata de la lista A1 del test TAVECI. Cuantitativa (Puntuación máxima= 15).
- Puntuación obtenida en la evocación inmediata de la lista A5 del test TAVECI. Cuantitativa (Puntuación máxima= 15).
- Puntuación total obtenida en la evocación del total de palabras de la lista A. Cuantitativa (Puntuación máxima= 75).
- Puntuación obtenida en la evocación inmediata de la lista B del test TAVECI. Cuantitativa (Puntuación máxima= 15).
- Puntuación obtenida en el recuerdo de palabras en la región de primacía sobre el total A del test TAVECI. Cuantitativa (Puntuación máxima= 15).
- Puntuación obtenida en el recuerdo de palabras en la región media sobre el total A del test TAVECI. Cuantitativa (Puntuación máxima= 15).
- Puntuación obtenida en el recuerdo de palabras en la región de recencia sobre el total A del test TAVECI. Cuantitativa (Puntuación máxima= 15).
- Puntuación obtenida en la curva de aprendizaje del test TAVECI. Cuantitativa (Puntuación máxima= 15).

-
- Puntuación total obtenida en el recuerdo libre a corto plazo del test TAVECI. Cuantitativa (Puntuación máxima= 15).
 - Puntuación total obtenida en el recuerdo con claves a corto plazo del test TAVECI. Cuantitativa (Puntuación máxima= 15).
 - Puntuación total obtenida en el recuerdo libre a largo plazo del test TAVECI. Cuantitativa (Puntuación máxima= 15).
 - Puntuación total obtenida en el recuerdo con claves a corto plazo del test TAVECI. Cuantitativa (Puntuación máxima= 15).
 - Puntuación obtenida en el “Número total de perseveraciones” del test TAVECI. Cuantitativa.
 - Puntuación obtenida en el “Número total de intrusiones” en el conjunto de recuerdo libre del test TAVECI. Cuantitativa.
 - Puntuación obtenida en el “Número total de intrusiones” en el conjunto de recuerdo con claves del test TAVECI. Cuantitativa.
 - Puntuación obtenida en el número total de aciertos en la prueba de reconocimiento del test TAVECI. Cuantitativa (Puntuación máxima= 15).
 - Número de falsos positivos en la prueba de reconocimiento del test TAVECI. Cuantitativa (Puntuación máxima=45).
 - Puntuación total en el Índice de discriminabilidad del test TAVECI. Cuantitativa.
 - Puntuación total en el Índice de sesgo de respuesta del test TAVECI. Cuantitativa.
 - Puntuación total en el Índice 3 del test TAVECI. Cuantitativa.
 - Puntuación total en el Índice 4 del test TAVECI. Cuantitativa.
 - Puntuación total en el Índice 5 del test TAVECI. Cuantitativa.
 - Puntuación total en el Índice 6 del test TAVECI. Cuantitativa.
 - Puntuación total en el Índice 7 del test TAVECI. Cuantitativa.

- Puntuación total en el Índice 8 del test TAVECI. Cuantitativa.
- Puntuación total en el Índice 9 del test TAVECI. Cuantitativa.

Memoria Visuoconstructiva

- Puntuación total obtenida en la reproducción de memoria de la Figura compleja de Rey. Cuantitativa (Puntuación máxima= 36).
- Tiempo empleado en la reproducción de memoria de la figura compleja de Rey (segundos). Cuantitativa.
- Tipo de ejecución de la Figura compleja de Rey. Cualitativa. Dividida en las siguientes categorías: - Tipo I: "*Construcción sobre el armazón*"; - Tipo II: "*Detalles englobados en un armazón*"; - Tipo III: "*Contorno general*"; - Tipo IV: "*Yuxtaposición de detalles*"; - Tipo V: "*Detalles sobre un fondo confuso*"; - Tipo VI: "*Reducciones a un esquema familiar*"; - Tipo VII: "*Garabatos*".

Memoria Visual

- Puntuación total obtenida en el TRVB. Cuantitativa. (Puntuación máxima=10).
- Número total de errores en el TRVB. Cuantitativa.
- Número de errores por omisión en el TRVB. Cuantitativa.
- Número de errores por distorsión en el TRVB. Cuantitativa.
- Número de errores por perseveración en el TRVB. Cuantitativa.
- Número de errores por rotación en el TRVB. Cuantitativa.
- Número de errores por desplazamiento en el TRVB. Cuantitativa.
- Número de errores por tamaño en el TRVB. Cuantitativa.
- Número de errores de posición derecha en el TRVB. Cuantitativa.
- Número de errores de posición izquierda en el TRVB. Cuantitativa.

Memoria Verbal Lógica

- Puntuación total obtenida en la evocación inmediata de la subprueba Historia de la batería Luria DNA y Luria DNI. Cuantitativa (Puntuación máxima= 4).
- Puntuación total obtenida en la evocación demorada de la subprueba Historia de la batería Luria DNA y Luria DNI. Cuantitativa (Puntuación máxima= 4).

Memoria Semántica

- Puntuación obtenida en la tarea de Vocabulario del WISC-IV. Cuantitativa. (Puntuación máxima= 68).

E) Funcionamiento Ejecutivo***Rendimientos Ejecutivos Globales***

- Puntuación total obtenida en la batería de evaluación frontal- FAB-. Cuantitativa. (Puntuación máxima= 18).

Flexibilidad Cognitiva

- Tiempo empleado en la ejecución de la prueba Trail Making Test parte B. Cuantitativa (segundos).
- Número de errores cometidos en la ejecución de la prueba Trail Making Test parte B. Cuantitativa
- Número de respuestas correctas en el WCST. Cuantitativa.
- Número total de errores en el WCST. Cuantitativa.
- Número de errores perseverativos en el WCST. Cuantitativa.
- Número de errores no perseverativos en el WCST. Cuantitativa.
- Número de respuesta de nivel conceptual en el WCST. Cuantitativa.
- Número de categorías completadas en el WCST. Cuantitativa. (Puntuación máxima= 6).

- Número de intentos para completar la primera categoría en el WCST. Cuantitativa.
- Número de fallos en mantener la actitud en el WCST. Cuantitativa.

Fluidez Verbal

- Puntuación total en la prueba de fluidez verbal semántica (nombres de animales).
Cuantitativa.
- Puntuación total en la prueba de fluidez verbal fonética (palabras que comiencen por la letra “p”). Cuantitativa.
- Puntuación total en la prueba de fluidez verbal de acciones. Cuantitativa.

Control Atencional

- Puntuación obtenida en la tarea de Dígitos inverso del WISC-IV. Cuantitativa.
(Puntuación máxima= 16).
- Puntuación obtenida en la tarea de Letras y números del WISC-IV. Cuantitativa.
(Puntuación máxima= 30).

Planificación

- Número de movimientos en la Torre de Hanoi I. Cuantitativa.
- Número de movimientos en la Torre de Hanoi II. Cuantitativa.
- Número de movimientos en la Torre de Hanoi III. Cuantitativa.
- Número de movimientos en la Torre de Hanoi IV. Cuantitativa.
- Número de movimientos en la Torre de Hanoi V. Cuantitativa.
- Número de movimientos en la Torre de Hanoi VI. Cuantitativa.
- Tiempo empleado en la Torre de Hanoi I (segundos). Cuantitativa.
- Tiempo empleado en la Torre de Hanoi II (segundos). Cuantitativa.
- Tiempo empleado en la Torre de Hanoi III (segundos). Cuantitativa.
- Tiempo empleado en la Torre de Hanoi IV (segundos). Cuantitativa.
- Tiempo empleado en la Torre de Hanoi V (segundos). Cuantitativa.

- Tiempo empleado en la Torre de Hanoi VI (segundos). Cuantitativa.

Categorización

- Puntuación obtenida en la tarea de Conceptos del WISC-IV. Cuantitativa (Puntuación máxima= 28).
- Puntuación obtenida en el índice de estrategia semántica en el recuerdo inmediato de la lista A del test TAVECI. Cuantitativa (Puntuación máxima= 70).
- Puntuación obtenida en el índice de estrategia semántica en el recuerdo inmediato de la lista B del test TAVECI. Cuantitativa (Puntuación máxima= 14).
- Puntuación obtenida en el índice de estrategia semántica en el recuerdo libre a corto plazo del test TAVECI. Cuantitativa (Puntuación máxima= 14).
- Puntuación obtenida en el índice de estrategia semántica en el recuerdo libre a largo plazo del test TAVECI. Cuantitativa (Puntuación máxima= 14).

Razonamiento

- Puntuación obtenida en la tarea de Semejanzas del WISC-IV. Cuantitativa (Puntuación máxima= 44).

F) Habilidades Visuoconstructivas y Visuomotoras

Habilidades Visuoconstructivas

- Puntuación obtenida en la tarea de Cubos del WISC-IV. Cuantitativa (Puntuación máxima= 68).
- Puntuación total obtenida en la reproducción a la copia de la Figura compleja de Rey. Cuantitativa (Puntuación máxima= 36).
- Tiempo empleado en la reproducción a la copia de la figura compleja de Rey. Cuantitativa.

- Tipo de ejecución de la Figura compleja de Rey. Cualitativa. Dividida en las siguientes categorías: - Tipo I: *"Construcción sobre el armazón"*; - Tipo II: *"Detalles englobados en un armazón"*; - Tipo III: *"Contorno general"*; - Tipo IV: *"Yuxtaposición de detalles"*; - Tipo V: *"Detalles sobre un fondo confuso"*; - Tipo VI: *"Reducciones a un esquema familiar"*; - Tipo VII: *"Garabatos"*.

Habilidades Visuomotoras

- Puntuación total en la prueba del Tablero Purdue mano dominante. Cuantitativa (Puntuación máxima= 25).
- Puntuación total en la prueba del Tablero Purdue mano no dominante. Cuantitativa (Puntuación máxima= 25).
- Puntuación total en la prueba del Tablero Purdue, ambas manos. Cuantitativa (Puntuación máxima= 25).
- Puntuación total en la prueba del Tablero Purdue, ensamblaje. Cuantitativa (Puntuación máxima= 25).

G) Praxias Gestuales

- Puntuación total obtenida en la subescala de praxias no simbólicas. Cuantitativa (Puntuación máxima= 10).
- Puntuación total obtenida en la subescala de praxias buco-faciales. Cuantitativa (Puntuación máxima= 10).
- Puntuación total obtenida en la subescala de praxias simbólicas reflexivas sin objeto. Cuantitativa (Puntuación máxima= 10).
- Puntuación total obtenida en la subescala de praxias simbólicas reflexivas con objeto. Cuantitativa (Puntuación máxima= 10).

-
- Puntuación total obtenida en la subescala de praxias ideatorias. Cuantitativa (Puntuación máxima= 10).

H) Situación Emocional y Conductual

- Puntuación total obtenida en eje I del cuestionario CBCL (Retraimiento). Cuantitativa (Puntuación máxima= 18).
- Puntuación total obtenida en eje II del cuestionario CBCL (Quejas somáticas). Cuantitativa (Puntuación máxima= 18).
- Puntuación total obtenida en eje III del cuestionario CBCL (Ansiedad/depresión). Cuantitativa (Puntuación máxima= 32).
- Puntuación total obtenida en eje IV del cuestionario CBCL (Problemas sociales). Cuantitativa (Puntuación máxima= 16).
- Puntuación total obtenida en eje V del cuestionario CBCL (Alteración del pensamiento). Cuantitativa (Puntuación máxima= 14).
- Puntuación total obtenida en eje VI del cuestionario CBCL (Problemas de atención). Cuantitativa (Puntuación máxima= 22).
- Puntuación total obtenida en eje VII del cuestionario CBCL (Conducta infractora). Cuantitativa (Puntuación máxima= 26).
- Puntuación total obtenida en eje VIII del cuestionario CBCL (Conducta agresiva). Cuantitativa (Puntuación máxima= 40).
- Puntuación total obtenida en el índice de problemas de internalización del cuestionario CBCL (Problemas de internalización). Cuantitativa (Puntuación máxima= 68).
- Puntuación total obtenida en el índice de problemas de externalización del cuestionario CBCL (Problemas de externalización). Cuantitativa (Puntuación máxima= 66).

Variables Independientes

Grupo: niños y adolescentes con leucemia en fase de remisión.

Edad de inicio de la enfermedad.

Tiempo transcurrido desde el fin del tratamiento hasta la evaluación neuropsicológica.

Ausencia escolar.

Horas de clases de apoyo recibidas.

4.3. Participantes

Forman parte de este estudio dos grupos de participantes, de ambos géneros y de características sociodemográficas similares.

Grupo 1: Niños y adolescentes con leucemia en fase de remisión (NAL).

Este grupo lo conforman participantes provenientes de diferentes asociaciones de cáncer infantil en Castilla-La Mancha y Castilla y León (n=25; 7 mujeres y 18 varones)

Para formar parte de este grupo los pacientes debían cumplir los siguientes criterios de inclusión:

1. Diagnóstico de leucemia en fase de remisión.
2. Edad comprendida entre 6 y 16 años.
3. Obtener una puntuación igual o superior a 70 puntos en la escala WISC-IV (puntuación CIT \geq 70 puntos).
4. No presentar antecedentes de trastornos psicológicos o enfermedades neurodegenerativas ni presentar en su historia clínica antecedentes de traumatismos craneoencefálicos, epilepsias y otros trastornos neurológicos.

Grupo 2: Niños y adolescentes sin leucemia (NAS, grupo de comparación)

Este grupo lo conforman participantes voluntarios provenientes de un centro concertado de escolarización reglada de la provincia de Salamanca (n=37; 20 mujeres y 17 varones).

Criterios de inclusión:

1. Sujetos sanos escolarizados con normalidad.
2. Edad comprendida entre 6 y 16 años.
3. Presentar un nivel intelectual normal valorado a través de la escala WISC-IV (puntuación CIT \geq 70 puntos).
4. No presentar antecedentes de trastornos psicológicos o enfermedades neurodegenerativas ni presentar en su historia clínica antecedentes de traumatismos craneoencefálicos, epilepsias y otros trastornos neurológicos.

Del total de 49 participantes oncológicos evaluados 25 cumplieron los criterios de inclusión necesarios para formar parte del estudio. Los 24 participantes excluidos lo fueron por diferentes motivos que se detallan a continuación y en la figura 2:

- Presentar un diagnóstico oncológico distinto de leucemia: 12 de los participantes presentaban diagnóstico de meduloblastoma, 3 de ellos neuroblastoma, 2 sarcoma y los 4 restantes presentaron, linfoma tipo Hodgkin, rabdomiosarcoma, tumor de Willis y tumor del SNC, respectivamente.

- No presentar edad comprendida entre 6 y 16 años en el momento de la evaluación: tres de los participantes presentaron edades inferiores y uno superior.

Los 25 participantes incluidos en el estudio cumplieron con los criterios ya comentados y dentro de presentar diagnóstico de leucemia, predominaron tres subtipos de esta enfermedad: LLA, LMA y Leucemia de Burkitt.

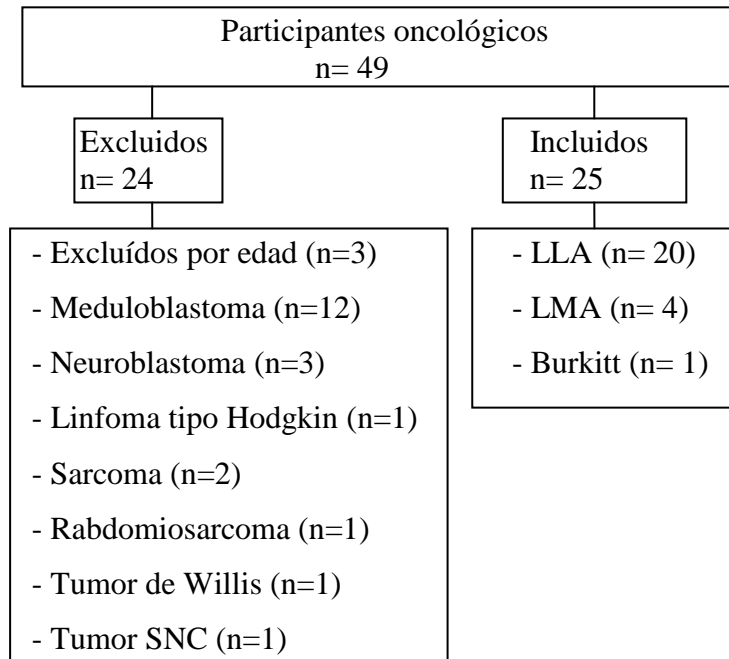


Figura 2. Participantes oncológicos excluidos e incluidos

De la información recogida de los padres en la historia clínica de sus hijos, se extrae que el total de los participantes oncológicos incluidos en el estudio no presentaron complicaciones durante el embarazo, este fue a término en todos los casos, presentaron un peso normal al nacer y sin complicaciones ni necesidad de uso de fórceps ni incubadora. Los hitos madurativos fueron alcanzados en los periodos determinados para ello. Ninguno de los participantes sufrió enfermedades graves ni hospitalizaciones en su primera infancia ni en la etapa escolar (excluyendo la enfermedad oncológica).

El grupo 1, niños y adolescentes con leucemia en fase de remisión (NAL), está formado por 25 participantes (ver Tabla 9): 18 varones (72%) y 7 mujeres (28%). Con una media de edad de 10.59 años (DE= 3.08). La edad media de los varones es de 10.56 años (DE= 3.24) y el de las mujeres de 10.66 años (DE= 2.87). La edad media en el momento del diagnóstico es de 6.8 años, con un rango entre 1-13 años.

En relación al tipo de tratamiento, el 92% (n=23) recibió sólo quimioterapia y el 8% (n=2) quimioterapia y radioterapia. El tiempo medio de duración del tratamiento de quimioterapia fue de 15.6 meses (rango: 7 a 24); en los dos casos que recibieron radioterapia la duración del tratamiento fue de 5 sesiones (dentro del rango de 4 a 6 sesiones).

El tipo de intervención más habitual fue el reservorio (18 casos, 72%). No se realizó ninguna intervención en los restantes 7 (28%) casos.

El tiempo medio transcurrido desde el fin del tratamiento hasta el momento en que se realizó la valoración neuropsicológica es de 24.08 meses, en un rango desde 3 hasta un máximo de 72 meses, con mediana en 9 meses.

Como consecuencia de la enfermedad, la ausencia escolar de estos participantes se prolongó hasta los 18 meses en el caso de un único paciente, con media en 9.1 (mediana 9 meses). Por tanto, las horas de clases de apoyo que recibieron se distribuyen entre ninguna y 540, con media en 118 horas (y mediana de 72).

Esta descripción de características se presenta junto con el análisis descriptivo de estas variables, donde se pone énfasis en la forma de las variables, evaluada con los índices de asimetría y curtosis (altura) junto al test de bondad de ajuste de Kolmogorov-Smirnov (K-S, para $n > 50$), para determinar si las variables se distribuyen, o no,

normalmente; estos análisis y descripción de las características del grupo se presentan en la tabla 9.

Tabla 9: Análisis Descriptivo. Participantes Grupo NAL

Variable	Categoría	Nº Casos	%	I.C. 95%	
				Lim. Inf.	Lim. Sup.
Género	Varones	18	72.0	52.4	91.6
	Mujeres	7	28.0	8.4	47.6
Tipo de Tratamiento	Solo Qx	23	92.0	74.0	99.0
	Qx y Rx	2	8.0	1.0	26.0
Intervención	Ninguna	7	28.0	8.4	47.6
	Reservorio	18	72.0	38.8	81.2
Preferencia manual	Diestra	24	96.0	79.6	99.9
	Zurda	1	4.0	0.1	20.4

Variable	Media	I.C. 95%		D.E.	Rango	Mediana	Asimetría	Curtosis	KS:p valor
		m. Inf.	n. Sup.						
Edad (años)	10.59	9.32	11.86	3.08	6.08 – 15.08	10.06	0.08	-1.39	.022
Edad al diagnóstico (años)	6.76	5.24	8.27	3.66	1.05 – 13.08	6.01	0.56	-0.76	.031
Tiempo duración enf. (meses)	20.88	16.54	25.22	10.51	10 – 60	24.00	1.88	7.60	.000
Duración Qx (meses)	15.64	12.78	18.50	6.93	7 – 24	15.00	-0.13	-1.27	.018
Duración Rx (sesiones)	5.00	0.00	17.71	1.41	4 – 6	5.00	--	--	--
Tiempo desde fin Tto (meses)	24.08	13.95	34.21	24.53	3 – 72	15.00	0.94	-0.56	.001
Ausencia escolar (meses)	9.08	6.42	11.74	6.45	0 – 18	9.00	0.22	-1.26	.008
Clases apoyo (horas)	118.24	62.53	173.95	134.96	0 – 504	72.00	1.40	1.42	.000

Nota: I.C.: intervalo de confianza; Qx: quimioterapia; Rx: radioterapia

El grupo 2, niños y adolescentes sin leucemia (NAS, grupo de comparación), lo integran 37 participantes (ver Tabla 10), 24 varones (64.9%) y 13 mujeres (35.1%). La edad media del grupo de comparación es de 9.41 (DE= 2.79). La edad media de los varones es de 10.22 (DE= 3.12) y el de las mujeres de 9.81 (DE= 2.95).

Para el estudio se han tomado 37 participantes como grupo de comparación, en razón 1.5:1 por cada caso clínico, intentando equilibrarlos en cuanto a género y edad. Así, entre el grupo de comparación, un 64.9% (24) son varones y el restante 35.1% (13)

mujeres y aunque en el grupo de estudio hay algunos hombres más (72%) la diferencia entre ambos grupos no alcanza significación estadística ($p > .05$; tabla 11).

Tabla 10: Análisis Descriptivo. Participantes Grupo NAS

Variable	Categoría	Núm. Casos	%	I.C. 95%	
				Lim. Inf.	Lim. Sup.
Género	Varones	24	64.9	51.8	90.1
	Mujeres	13	35.1	7.3	47.6
Preferencia manual	Diestra	35	91.9	79.6	99.9
	Zurda	3	8.1	0.1	20.4

Variable	Media	I.C. 95%		D.E.	Rango	Mediana	Asimetría	Curtosis	KS: p valor
		Lim. Inf.	Lim. Sup.						
Edad (años)	9.41	8.45	12.06	2.79	1.07 – 15.08	10.11	0.06	-1.54	.020

La edad media de los participantes del grupo NAL es de 10.59 años (DE= 3.08) y la de los participantes del grupo NAS es de 9.4 (DE= 2.79); la edad media del grupo de comparación es ligeramente inferior a la edad media del grupo NAL, pero sin que la diferencia entre ambos grupos sea estadísticamente significativa ($p > .05$), (tabla 11).

Tabla 11. Análisis descriptivo y comparativo entre ambos grupos

Variable	Categoría	Muestra total (N=62)	Grupo		Test de contraste	
			Grupo NAL (N=25)	Grupo NAS (N=37)	Valor	P
Género	Varones	67.7 % (42)	72.0 % (18)	64.9 % (24)	Chi ² =0.35	.555 ^{NS}
	Mujeres	32.3 % (20)	28.0 % (7)	35.1 % (13)		
Edad (años)	Media (DE)	9.89 (2.94)	10.59 (3.08)	9.41 (2.79)	t=1.56	.123 ^{NS}
Preferencia manual	Diestra	93.5 % (58)	96.0 % (24)	91.9 % (34)	Chi ² =0.42	.518 ^{NS}
	Zurda	6.5 % (4)	4.0 % (1)	8.1 % (3)		

N.S. = NO significativo ($P > .05$)

En consecuencia, edad, preferencia manual y género no deben ser variables de distorsión al comparar los grupos entre sí en el resto de los análisis destinados a responder a la hipótesis y objetivos planteados.

4.4. Instrumentos de Medida

- **Mini-Mental State Examination (MMSE)** (Folstein, Folstein y McHugh, 1975; adaptación Española de Lobo, Esquerra, Gomez Burgada, Sala y Seva, 1979)

Es una prueba breve de rastreo del estado cognitivo compuesta de 30 ítems repartidos en seis dimensiones: orientación temporal (5 ítems), orientación espacial (5 ítems), retención (3 ítems), atención y cálculo (5 ítems), evocación (3 ítems), denominación (2 ítems), repetición (1 ítem), comprensión (3 ítems), lectura (1 ítem), escritura (1 ítem), dibujo (1 ítem). Se puntúa 0 o 1 cada ítem, según el si la respuesta del sujeto es correcta o incorrecta.

- **Escala de inteligencia Wechsler para niños-IV (WISC-IV)** (Wechsler, 2003)

Batería de pruebas que evalúa el funcionamiento cognitivo de niños y adolescentes mediante de diez pruebas. La puntuación varía de unas pruebas a otras. En las pruebas de Conceptos, Dígitos, Claves, Letras y Números, Matrices y Búsqueda de Símbolos se puntúa con 1 punto la correcta ejecución. En las pruebas de Semejanzas, Vocabulario y Comprensión se puntúa con 0, 1 o 2 puntos cada ítem, dependiendo de lo elaborada que sea la respuesta. Por último en la pruebas de Cubos, se puntúa no solo la correcta ejecución, sino que se bonifica la ejecución en un menor tiempo. Estas diez pruebas se organizan en cuatro índices:

El índice de Comprensión Verbal consta de 3 pruebas: Semejanzas que analiza la capacidad de abstracción a partir de dos conceptos dados; Vocabulario que analiza el conocimiento léxico y capacidad conceptual y expresiva verbal; y Comprensión que evalúa razonamiento y juicio crítico.

El índice de Razonamiento Perceptivo también consta de 3 pruebas: Cubos que analiza la visuoconstrucción a través de bloques con los que ha de reproducir un modelo dado; Conceptos que evalúa la formación de conceptos; y Matrices que analiza el razonamientos por analogías visuales.

El índice de Memoria de Trabajo consta de 2 pruebas: Dígitos que evalúa la memoria inmediata y capacidad de retentiva de operar mentalmente con la información dada; y Letras y Números que analiza la capacidad de retener y operar con dos tipos de información.

El índice de Velocidad de Procesamiento también consta de 2 pruebas: Claves y Búsqueda de Símbolos que, a través de la presentación visual de elementos que han de ser codificados o asociados, evalúan percepción visual y atención principalmente.

- D2, test de atención (Brickenkam, 2002)

Esta prueba evalúa la atención y consiste en una tarea de cancelación de letras en tiempo controlado; consiste en tachar las letras “d” que vayan acompañadas de dos rayitas. Estas dos rayitas pueden ubicarse sobre la letra “d”, bajo esta, o una encima y otra debajo; estas tres posibilidades correctas se intercalan con ítems distractores, que pueden ser una letra “d” acompañada de una sola rayita, acompañada de tres rayitas, o estas mismas combinaciones pero acompañando a una letra “p”.

La prueba se compone de 14 filas con 47 letras en cada una de ellas. El participante debe comenzar en la fila 1 en el ítem 1 e ir tachando las letras que considere correctas; se dispone de 20 segundos por fila y una vez cumplidos el examinador debe indicar el cambio de fila, entonces el participante se sitúa en la fila inmediatamente

inferior e inicia el mismo procedimiento en el ítem 1 de esta fila y así sucesivamente hasta completar las 14 filas.

La forma de puntuación es atribuyendo 1 punto a cada ítem cancelado de forma correcta. También se contabilizan las omisiones, las letras tachadas por error (comisiones), y dentro de cada fila, la última letra tachada (la más alejada del ítem 1); del sumatorio de estas puntuaciones a lo largo de las 14 filas de respuesta se extraen las puntuaciones totales que son: el total de respuestas (TR), el total de aciertos (TA), el total de omisiones (O) y el total de comisiones (C). El TR se extrae de la suma de los últimos ítems tachados en cada fila (máximo 47 por fila); posteriormente, para calcular la variabilidad, se registra el TR máximo alcanzado (TR+) y el mínimo (TR-). De las puntuaciones totales se extraen calculan tres índices: Índice total (TOT): $TR - (O+C)$; Índice de concentración (CON): $TA - C$ y el índice de variabilidad (VAR): $(TR+) - (TR-)$.

- Test de Boston para el diagnóstico de la Afasia (versión abreviada) (Goodglass y Kaplan, 1986)

Esta prueba evalúa el lenguaje en profundidad a través de múltiples subpruebas agrupadas en cuatro índices. En nuestro estudio empleamos la versión abreviada. La forma de puntuación es otorgar 0, 0.5, 1 o 2 puntos por cada ítem; se otorga 0 puntos si la respuesta es incorrecta o el participante no responde; se otorga 0.5, 1 o 2 puntos si la respuesta es correcta y dependerá de lo rápida y elaborada que sea esta, para otorgar la máxima puntuación.

La prueba se organiza en cuatro índices: Comprensión auditiva, expresión oral, lectura y escritura.

El índice de comprensión auditiva se compone de las siguientes tareas: discriminación de palabras, órdenes y material ideativo complejo.

El índice de expresión oral lo componen las subpruebas de: secuencias automatizadas, repetición, respuestas de denominación, test de vocabulario de Boston y denominación por categorías.

El índice de lectura está compuesto por las tareas de: reconocimiento simbólico básico, identificación de palabras, lectura de palabras en voz alta, lectura de oraciones en voz alta, comprensión y comprensión de la lectura.

Por último el índice que valora la escritura se compone de las subpruebas de: mecánica de la escritura, habilidades codificadoras básicas, denominación escrita de dibujos y escritura narrativa.

- Test de la Figura Compleja de Rey-Osterrieth (Rey,1987)

La prueba consiste en la reproducción de una figura estructurada compleja; a la copia en primer lugar y de memoria tras 3 minutos. Se evalúa la capacidad de la copia manual de un material visual y complejo.

Esta figura se organiza en 36 ítems que se puntúan de 0 a 2 puntos, según si el elemento está o no presente, si está dibujado correctamente y si está ubicado en el lugar correcto. La ejecución tanto de la copia y la reproducción de memoria de la FCRO también se valoran atendiendo a 7 posibles tipos de copia: Construcción sobre el armazón, Detalles englobados en un armazón, Contorno general, Yuxtaposición de detalles, Detalles sobre un fondo confuso, Reducciones a un esquema familiar y Garabatos.

- Trail Making Test (TMT) (Reitan, 1992)

La prueba del TMT, también conocida como prueba del trazo, se ha utilizado tradicionalmente para valorar la capacidad visuoconstructiva y el funcionamiento ejecutivo. Consiste en conectar elementos dispersos en una lámina en el menor tiempo posible y tratando de no cometer errores. El TMT consta de dos partes en las que se evalúan diferentes aspectos. La parte A valora la habilidad visuoconstructiva y consta de 25 puntos distribuidos desordenadamente por toda la hoja de trabajo; el participante debe unir estos puntos en orden ascendente (ej. unir el 1 con el 2, el 2 con el 3, etc.) tratando de no levantar el rotulador de la hoja. La parte B valora funcionamiento ejecutivo y en ella se intercala números y letras distribuidas de forma desordenada por toda la hoja, en esta ocasión el participante debe intercalar números y letras, deberá unir el primer número con la primera letra del abecedario y así sucesivamente sin levantar el rotulador de la hoja (ej. 1-A-2-B, etc.). La forma de puntuación es contabilizando el tiempo empleado en la ejecución total de la prueba, y por otro lado el total de errores cometidos en la misma.

- Subprueba Historia de la batería Luria DNI y DNA (Manga y Ramos, 2000)

Esta subprueba perteneciente a la batería de evaluación Neuropsicológica Luria DNI y DNA, valora la memoria episódica inmediata y demorada verbal a través de la lectura de una historia. La tarea consiste en la evocación inmediata de una historia presentada de forma verbal y posteriormente su evocación tras una interferencia. La historia se divide en cuatro subconjuntos temáticos que corresponden a los cuatro puntos máximos otorgables.

- Test de retención visual de Benton (TRVB) (Benton, 1986)

El TRVB es una prueba con diferentes modalidades de aplicación. En nuestro caso escogimos la aplicación C ya que consiste en una tarea de memoria visual. En esta tarea se presenta una lámina durante 10 segundos, tras los cuales el participante debe reproducir de memoria la imagen que observó. El proceso se repite durante las 10 láminas que componen la prueba. Las imágenes que se presentan son figuras esquemáticas, en su mayoría figuras geométricas, y de dificultad ascendente, siendo la última la más compleja.

La puntuación de la prueba consiste en otorgar 1 punto a cada reproducción correcta (hasta un máximo de 10). También se toma en cuenta el total de errores cometidos, y el número de errores cometidos en cada una de las siguientes categorías de error:

- Omisiones/ adiciones: ausencia de una figura o presencia de algún elemento que no estaba presente en la lámina modelo.

- Distorsiones: distorsión en la reproducción de alguna de las figuras del modelo.

- Perseveración: presencia de una figura que no aparecía en el modelo, y pertenecía a la lámina anterior.

- Rotación: rotación de una figura con respecto al modelo

- Desplazamiento: presencia de una figura del modelo en una ubicación incorrecta

- Tamaño: presencia de una figura del modelo de un tamaño incorrecto.

De todos estos errores se registra si se comenten en la parte derecha o izquierda de cada lámina y del total se extraen las puntuaciones de:

- Errores cometidos a la derecha de la lámina
- Errores cometidos a la izquierda de la lámina.

- **Test de aprendizaje verbal España-Complutense infantil (TAVECI)** (Benedet, Alexandre y Pamos, 1998)

Esta prueba valora aprendizaje y memoria verbal en niños y adolescentes a través de la presentación de una lista de quince palabras que el participante debe estudiar a lo largo de cinco presentaciones. Esta lista inicial es la lista A y está compuesta de elementos pertenecientes a tres categorías: ropa, frutas y material escolar. Tras cada una de las cinco presentaciones iniciales de la lista A, se solicita al participante que evoque todas las palabras que pueda (Recuerdo inmediato A1,..A5), y se registran estas palabras junto con la presencia de intrusiones (palabras no presentes en la lista de 15) o repeticiones. Inmediatamente después al quinto ensayo se presenta la lista B, compuesta de otras 15 palabras, y de nuevo se solicita que evoque el total de palabras recordadas de esta nueva lista (Recuerdo inmediato- B). A continuación se vuelve a preguntar por el total de palabras recordadas de la lista A (Recuerdo libre a corto plazo) y también se pide que recuerde de la lista A, que palabras eran material escolar, frutas o ropa (Recuerdo a corto plazo con claves). Tras estos ensayos se dejan pasar 20 minutos en los cuales el sujeto no debe realizar ninguna tarea similar a esta. Una vez transcurridos estos 20 minutos se solicita al participante que recuerde el máximo de palabras de la lista A (Recuerdo libre a largo plazo); a continuación se

solicita que recuerde las palabras que eran prendas de vestir, material escolar y ropa (Reuerdo con claves a largo plazo); y por último se informa al sujeto que se la va a leer una nueva lista en la que hay palabras que pertenecen a la lista A, y cuando esto suceda deberá decir “sí”, en caso de pertenecer a otra lista, o no haberlas escuchado anteriormente, deberá decir “no” (Reconocimiento a largo plazo).

La forma de puntuación es otorgar un punto por cada palabra recordada correctamente, se registran también el número de intrusiones y repeticiones que se producen en cada lista. Se extraen estas puntuaciones de todos los ensayos realizados. Para los cinco primeros ensayos se analiza la procedencia de las palabras recordadas, pudiendo pertenecer a la zona de primacía (5 primeras palabras de la lista A), zona media (palabras de la 6 a la 10 de la lista A) o zona de recencia (5 últimas palabras de la lista A). En el caso de la lista de Reconocimiento a largo plazo se puntúa el total de aciertos otorgando un punto por palabra correcta; también se registra el número total de omisiones, y el número total de falsos positivos, pudiendo ser: palabras compartidas con la lista B (no presente en la lista A pero perteneciente a alguna de sus tres categorías), no compartidas con la lista B (exclusivas de la lista B), palabras prototípicas de alguna de las categorías de la lista A, palabras con relación fonética, o palabras sin relación alguna; de la suma total de estos errores se extrae la puntuación de falsos positivos.

- Frontal Assessment Battery (FAB) (Dubois, Slachevsky, Litvan y Pillon, 2000)

Batería breve que explora el funcionamiento frontal de forma simple y rápida. Consta de seis índices: Conceptualización (prueba de similitudes): el participante debe

señalar la semejanza entre diferentes elementos. Flexibilidad mental (prueba de fluencia lexical): el participante debe enumerar el mayor número posible de palabras que comiencen por la letra “s”. Programación (prueba de series motoras): el participante debe reproducir una serie de movimientos a la copia del examinador y por sí mismo. Sensibilidad a la interferencia (prueba de órdenes contradictorias): el participante debe ser capaz de realizar una serie de golpeteos en respuesta a la serie marcada por el examinador. Capacidad de inhibición (prueba *go/no-go*): el participante debe ser capaz de reproducir la serie pautada por el examinador inhibiendo la respuesta entrenada previamente. Autonomía medio ambiental (prueba de presión conductual): el participante debe ser capaz de cumplir la orden dada a pesar de las acciones llevadas a cabo por el examinador. Para cada una de las seis pruebas la puntuación mínima es de 0 y máxima de 3, siendo la puntuación total máxima de 18 puntos.

- Fluencia verbal semántica, fonética y de acciones (Goodglass y Kaplan, 1986)

Se trata de una prueba de aplicación rápida que valora la fluencia verbal semántica, fonética y de acciones. La prueba consiste en solicitar al participante que diga tantas palabras como le sea posible en un minuto de tiempo; estas palabras deben pertenecer a una determinada categoría. La fluencia verbal semántica se valora solicitando la evocación de tantos nombres de animales le sean posibles al sujeto. La fluencia verbal fonética se valora solicitando la evocación de palabras que comiencen por la letra “p”. Por último, para valorar la fluencia verbal de acciones se solicita al participante que diga tantos verbos como le sea posible en un minuto de tiempo. En la prueba no se permiten palabras que contengan la misma raíz, ni nombres propios ni apellidos. La puntuación de esta prueba es de 1 punto por cada palabra correcta, excluyéndose las repeticiones y las incorrecciones.

- Torre de Hanoi (Simon, 1975)

Esta prueba se emplea para valorar la planificación. El material de la prueba lo forma una construcción de madera compuesta por una base, sobre la que se asientan tres vástagos verticales equidistantes, y cuatro piezas que se insertan en estos vástagos dando aspecto de torre. Este material ha sido empleado tradicionalmente para diversos fines y existe variabilidad en su aplicación. En nuestro caso empleamos el modelo de Simon (1975), que consiste en, partiendo de una colocación inicial, desplazar las piezas hasta una colocación final cumpliendo dos normas: no mover más de una pieza a la vez y no colocar una pieza de tamaño mayor sobre una de tamaño inferior. La tarea se realiza 5 veces y una sexta transcurrido un tiempo. Para cada una de los seis ensayos se puntúa registrando el tiempo empleado y el número de movimientos realizados, siendo 15 el mínimo. La tarea se suspende si el sujeto no es capaz de completar el primer ensayo en un máximo de cinco minutos.

- Test de clasificación de tarjetas de Wisconsin (versión abreviada) (WCST)

(Grant y Berg, 1948)

Prueba que valora flexibilidad cognitiva a través de solicitar al sujeto el cambio de tarea cada vez que completa de forma exitosa determinado número de ensayos correctos. El material de la prueba consta de una baraja de 64 cartas y cuatro cartas estímulo. Estas cartas estímulo se disponen en la mesa de trabajo frente al participante y colocadas de izquierda a derecha; en ellas aparecen respectivamente: un triángulo rojo, dos estrellas verdes, tres cruces amarillas y cuatro círculos azules. En las 64 cartas correspondientes a la baraja aparecen las mismas figuras geométricas en diferente combinación de colores (rojo, verde, amarillo y azul), forma (triángulos, estrella, cruz y círculo) y cantidad (un elemento, dos, tres o cuatro). Se entrega al participante la baraja

de 64 cartas y se le indica que las debe ir colocando de una en una bajo una de las cuatro cartas modelo; cada vez que coloque una carta el examinador le informará si esta colocación es correcta o incorrecta y, sin poder rectificar, deberá continuar colocando cartas siguiendo este procedimiento. La primera asociación correcta en la prueba es la asociación por el color de las cartas, cada vez que el participante asocia correctamente diez cartas seguidas se cambia la asociación pasando a ser correcta la asociación por forma, a continuación por número y así sucesivamente hasta finalizar los 64 ensayos.

La puntuación total de respuestas correctas se extrae del sumatorio de todas las cartas que colocó correctamente el participante (incluyendo las colocaciones azarosas). Aparte de esta puntuación total el test ofrece las puntuaciones de: número total de errores, respuestas perseverativas, errores perseverativos, errores no perseverativos, respuestas de nivel conceptual, número de categorías completas, intentos para completar la primera categoría y fallos para mantener la actitud.

- Escala de evaluación de la función práxica (Perea y Ladera, 1998)

Esta escala valora la función práxica a través de cinco subescalas en las que se solicita al paciente que efectúe determinados gestos. Las cinco subescalas son: praxias no simbólicas, praxias buco-faciales, praxias simbólicas reflexivas sin objeto, praxias simbólicas reflexivas con objeto instrumentales y praxias ideatorias. La forma de puntuar la escala es otorgando 0, 1 o 2 a cada uno de los ítems, según sean estos correctos, correctos parcialmente o incorrectos. Cada subescala consta de 5 ítems por lo que la puntuación máxima total de cada una de ellas es de 10 puntos.

- Tablero Purdue (Purdue Pegboard Test) (Tiffin y Asher, 1948)

El Tablero Purdue consiste en un tablero de 50 cm de longitud con 50 orificios repartidos en dos filas centrales de 25 agujeros cada una. Incluye unas clavijas y arandelas que han de ser insertadas en cada agujero en tareas con límite de tiempo y que han de ser realizadas con la mano dominante y no dominante, midiendo así la motricidad fina y gruesa de dedos, manos y brazos. Las arandelas se emplean en la tarea de ensamblarse donde se evalúa la destreza con los dedos en tareas precisas de montaje. La forma de puntuación corresponde a un punto por pieza insertada o ensamblada de forma que cada participante puede obtener un máximo de 25 puntos.

- Child Behavior Checklist (CBCL) (Achenbach, 2001)

Cuestionario compuesto por 113 ítems agrupados en ocho índices simples: retraimiento, quejas somáticas, ansiedad/depresión, problemas sociales, alteración del pensamiento, problemas de atención, conducta infractora y conducta agresiva; y dos índices compuestos: problemas de internalización y problemas de externalización. El cuestionario es completado por los padres y se responde mediante una escala tipo likert donde 0 es falso o raramente, 1 es en parte o algunas veces y 2 es cierto o casi siempre.

4.5. Procedimiento

En primer lugar se presentó la propuesta de estudio a diferentes asociaciones de cáncer infantil de España y múltiples colegios de educación primaria y secundaria de la provincia de Salamanca.

Una vez obtenido el permiso de colaboración por parte de las asociaciones se informó debidamente a los padres y tutores legales de los asociados solicitando el consentimiento informado de sus hijos en el estudio. A aquellas familias que

consintieron su participación se les fue citando en dos sesiones para la realización de la historia clínica y la valoración neuropsicológica.

Se actuó de igual manera con los centros escolares, una vez obtenido el permiso por parte del equipo directivo se procedió a informar a los padres de alumnos, solicitando el consentimiento informado que permitiera a sus hijos participar en el estudio si así era su deseo. Los alumnos cuyos padres consintieron la participación fueron citados en dos sesiones para la realización de la historia clínica y la valoración neuropsicológica.

A todos aquellos participantes que consintieron formar parte del estudio se les aplicaron los instrumentos mencionados en el apartado material. A cada participante le correspondía un cuadernillo de evaluación en el que se registraban sus respuestas y se le asignaba un código de identificación. Las sesiones de evaluación eran individuales y de 60 minutos máximo de duración cada una de las dos que comprendían la evaluación neuropsicológica.

Una vez recogidos los datos se procedió a los análisis estadísticos pertinentes para cumplir con los objetivos del estudio.

Consideraciones éticas para la realización del presente estudio

La investigación no supuso ningún riesgo para los participantes y los materiales consistieron principalmente en tareas de papel y lápiz y elementos de madera fácilmente manipulables y en ningún caso nocivos o peligrosos.

Se aseguró la confidencialidad de los datos personales de los participantes mediante la asignación de números de expediente a estos.

Previamente a la inclusión de los sujetos en el estudio se les entregó un documento informativo y una hoja de consentimiento informado. Este documento se

entregón a los padres o tutores legales para que lo cumplimentaran y lo firmaran. La lectura y firma de dicho documento implicaba:

- la comprensión de los propósitos del estudio por parte del participante y de sus padres o tutores legales,

- la comprensión de que la participación de su hijo o representado era totalmente voluntaria, y

- la libertad de poder abandonar el estudio de forma voluntaria cuando el participante lo deseara.

4.6. Análisis estadísticos

Para el análisis estadístico se ha empleado la aplicación informática SPSS-22. Las técnicas y test estadísticos empleados han sido: tablas de frecuencias y porcentajes para variables categóricas. Descriptivos habituales para variables cuantitativas: media, mediana y desviación estándar con Test de bondad de ajuste al modelo de la curva normal de Gauss. Tablas de contingencia con test χ^2 , para el cruce de dos variables categóricas en grupos independientes. Test de diferencia de medias en: Student, Mann-Whitney. Estimación del tamaño del efecto (asociación entre variables) mediante R^2 y coeficientes de correlación de Spearman. El nivel de significación fijado fue el habitual 5% (significativo si $P < .05$) excepto en los test de bondad de ajuste, donde se consideran significativas solo los desvíos graves del modelo, es decir al 1% ($p < .01$).

CAPÍTULO 5

RESULTADOS

5.1. Análisis Descriptivo de las Variables

5.1.1. Rendimientos Cognitivos Globales

5.1.2. Atención

5.1.3. Lenguaje

5.1.4. Aprendizaje y Memoria

5.1.5. Funcionamiento Ejecutivo

5.1.6. Habilidades Visuoconstructivas y Visuomotoras

5.1.7. Praxias Gestuales

5.1.8. Situación Emocional y Conductual

5.2. Análisis Inferencial de los Resultados

5.2.1. Rendimientos Cognitivos Globales

5.2.2. Atención

5.2.3. Lenguaje

5.2.4. Aprendizaje y Memoria

5.2.5. Funcionamiento Ejecutivo

5.2.6. Habilidades Visuoconstructivas y Visuomotoras

5.2.7. Praxias Gestuales

5.2.8. Situación Emocional y Conductual

5.3. Análisis de Correlación en el Grupo NAL

5.3.1. Rendimientos Cognitivos Globales

5.3.2. Atención

5.3.3. Lenguaje

5.3.4. Aprendizaje y Memoria

5.3.5. Funcionamiento Ejecutivo

5.3.6. Habilidades Visuoconstructivas y Visuomotoras

5.3.7. Praxias Gestuales

5. RESULTADOS

5.1. Análisis Descriptivo de las Variables Dependientes

Se ha realizado un análisis descriptivo global de las variables dependientes mediante la utilización de los diferentes instrumentos psicométricos. En este análisis descriptivo, se presta especial atención a la forma de las variables, evaluada con los índices de asimetría y curtosis (altura) junto al test de bondad de ajuste de Kolmogorov-Smirnov (K-S, para $n > 50$). El motivo de estos análisis, es determinar si las variables se distribuyen, o no, normalmente; es decir si se ajustan al modelo de la campana normal de Gauss, que es condición conveniente (aunque no imprescindible) para la utilización de técnicas de contraste entre medias de tipo paramétrico. En el test K-S, solo se consideran de importancia los desvíos graves, por su alta significación ($p < .01$) ya que la experiencia ha demostrado que desvíos leves aunque sean significativos ($p < .05$) no tienen trascendencia en los métodos paramétricos. Los resultados de este análisis descriptivo y la exploración de la normalidad se resumen en las tablas que siguen, agrupando las variables en función de las hipótesis, no de los instrumentos.

5.1.1. Rendimientos Cognitivos Globales

En la tabla 12 se presenta la exploración y descripción de ejecución en el MMSE para valorar los rendimientos cognitivos globales, donde se puede observar que no se distribuye normalmente ($p < .01$) debido a una clara asimetría negativa, es decir a la presencia mayoritaria de valores alto en el rango observado, frente a los menos altos.

Tabla 12. Análisis exploratorio y descriptivo. Rendimientos cognitivos globales.

Variable (N=62)	Media	I.C. 95%		D.E.	Rango	Mediana	Asimetría	Curtosis	Test KS: p valor
		Lim. Inf.	Lim. Sup.						
MMSE	28.98	28.63	29.34	1.41	23 – 30	29.00	-2.15	5.68	.001**

NS = Desvío no significativo ($p > .05$) la variable se distribuye normalmente

** = Desvío grave significativo ($p < .01$) la variable no se ajusta a la normalidad

5.1.2. Atención

En la tabla 13, se presenta el análisis descriptivo y la exploración de las variables de Atención.

Tabla 13. Análisis exploratorio y descriptivo. Atención.

Variable	Media	I.C. 95%		D.E.	Rango	Mediana	Asimetría	Curtosis	KS: p valor
		Lim. Inf.	Lim. Sup.						
D2 – Total Respuestas	298.10	272.84	323.36	99.46	124 – 254	286.50	0.51	-0.35	.542 ^{NS}
D2 – Aciertos	115.90	105.74	126.07	40.02	45 – 216	113.00	0.36	-0.50	.863 ^{NS}
D2 – Omisiones	9.81	6.33	13.29	13.70	0 – 68	5.00	2.66	7.39	<.000**
D2 – Comisiones	5.31	2.49	8.12	11.09	0 – 46	1.00	2.82	7.13	<.000**
D2 – Índice efectividad	283.02	257.93	308.10	98.77	113 – 516	268.00	0.50	-0.42	.666 ^{NS}
D2 – Índice concentración	110.73	99.75	121.70	43.22	29 – 213	105.50	0.26	-0.55	.954 ^{NS}
D2 – Índice variabilidad	13.56	12.25	14.88	5.16	6 – 32	13.00	1.82	4.14	.020 *
WISC – Dígitos Directo	7.47	7.10	7.83	1.45	4 – 10	7.00	0.10	-0.48	.039 *
WISC – Claves	49.68	46.28	53.07	13.37	23 – 78	47.50	0.29	-0.40	.733 ^{NS}
WISC – Búsqueda Símbolos	24.84	23.30	26.38	6.07	14 – 39	24.00	0.55	-0.35	.411 ^{NS}
TMT-A	49.67	32.00	60.75	24.03	17-140	46.50	1.55	3.24	.351 ^{NS}
TMT-A-Error	0.3	.00	.00	0.71	0-4	0.00	3.05	10.83	<.000**
WISC – VP	21.00	19.97	22.03	4.07	12 – 30	21.00	0.18	-0.28	.641 ^{NS}

NS = Desvío no significativo ($p > .05$) la variable se distribuye normalmente

* = Desvío leve significativo ($p < .05$) la variable tiende hacia el modelo normal

** = Desvío grave significativo ($p < .01$) la variable no se ajusta a la normalidad

La gran mayoría de las variables se ajustan al modelo normal de Gauss ($p > .05$) aunque aparecen dos variables (D2- Índice de variabilidad y WISC-Dígitos-Directo) con

un desvío leve ($p < .05$) tolerable y que se puede considerar como una tendencia hacia la normalidad. Solamente en dos variables: omisiones y comisiones en la prueba D2, el desvío observado es altamente significativo ($p < .01$) por lo que no se puede considerar que se distribuyan normalmente.

5.1.3. Lenguaje

Las tablas de la 14 y 15 resumen la descripción y exploración de las variables implicadas en los contratos de la hipótesis 3. Se ha observado que casi la totalidad de las variables presentan claros desvíos altamente significativos ($p < .001$) con respecto a la normalidad. La excepción es la puntuación obtenida en el test de vocabulario de Boston ($p > .05$). Por otra parte, los valores encontrados en la denominación de categorías del test de Boston ha resultado ser constantes para los sujetos de ambos grupos.

Tabla 14. Análisis exploratorio y descriptivo. Comprensión auditiva y expresión oral.

Variables	Media	I.C. 95%		D.E.	Rango	Mediana	Asimetría	Curtosis	KS: p valor
		Lim. Inf.	Lim. Sup.						
Comprensión auditiva									
Discriminación palabras	15.29	15.05	15.53	0.93	13- 16	16.00	-1.25	0.71	<.000**
Órdenes	9.90	9.80	10.00	0.39	8 – 10	10.00	-4.25	17.77	<.000**
Material ideativo	5.44	5.23	5.64	0.80	3 – 6	6.00	-1.36	1.23	<.000**
Expresión oral									
Secuencias automáticas	3.95	3.88	4.02	0.28	2 – 4	4.00	-6.25	40.62	<.000**
Repetición	6.90	6.83	6.98	0.30	6 – 7	7.00	-2.80	6.01	<.000**
Denominación	9.95	9.88	10.02	0.28	8 – 10	10.00	-6.25	40.62	<.000**
Test de Boston	10.87	10.39	11.35	1.88	6 – 15	11.00	-0.14	-0.36	.131 ^{NS}
Denominación de Categorías	12	--	--	--	--	--	--	--	--

NS = Desvío no significativo ($p > .05$) la variable se distribuye normalmente ** = Desvío grave significativo ($p < .01$) la variable no se ajusta a la normalidad

Tabla 15. Análisis exploratorio y descriptivo. Lectura y Escritura

Variables Boston (N=62)	Media	I.C. 95%		D. E.	Rango	Mediana	Asimetría	Curtosis	KS: p valor
		Lim. Inf.	Lim. Sup.						
Lectura									
Reconocimiento Simbólico	3.98	3.95	4.02	0.13	3 – 4	4.00	-7.87	62.00	<.000**
Identificación palabras	3.48	3.32	3.65	0.65	2 – 4	4.00	-0.88	-0.26	<.000**
Lectura voz alta	14.84	14.64	15.04	0.79	9 – 15	15.00	-6.83	50.02	<.000**
Lectura oraciones	4.89	4.81	4.97	0.32	4 – 5	5.00	-2.51	4.43	<.000**
Comprensión oraciones	2.65	2.50	2.79	0.58	1 – 3	3.00	-1.40	1.04	<.000**
Comprensión lectura	3.65	3.51	3.78	0.55	2 – 4	4.00	-1.23	0.60	<.000**
Escritura									
Mecánica escritura	47.19	45.62	47.87	2.67	38 – 49	48.00	-1.94	3.57	<.000**
Habilid. Codificadoras	7.95	7.53	8.37	1.64	2 – 9	9.00	-1.75	2.80	<.000**
Denominación escrita	3.89	3.79	3.98	0.37	2 – 4	4.00	-3.48	12.61	<.000**
Escritura narrativa	9.76	9.42	10.10	1.34	4 – 11	10.00	-1.74	4.56	<.000**

** = Desvío grave significativo ($p < .01$) la variable no se ajusta a la normalidad

5.1.4. Aprendizaje y memoria

El análisis descriptivo y la exploración de estas variables se muestran a continuación en las tablas 16 a 20. Se han encontrado resultados diversos ya que la mayoría de las variables se distribuyen normalmente ($p > .05$) o tienden a la normalidad a pesar de tener una pequeña desviación ($p < .05$). No obstante, también hay cierto número de variables que se desvían de la normalidad de forma muy significativa ($p < .01$); por este motivo se realizan los dos tipos de análisis, paramétrico y no paramétrico.

Tabla 16. Análisis exploratorio y descriptivo. Memoria visuoconstructiva (Figura Compleja de Rey)

Variable	Media	I.C. 95%		D. E.	Rango	Mediana	Asimetría	Curtosis	KS: p valor
		Lim. Inf.	Lim. Sup.						
FCRO – Memoria	17.88	15.98	19.78	7.47	2 – 31	17.50	-0.01	-0.87	.556 ^{NS}
FCRO – Memoria- Tiempo	113.66	101.68	125.65	47.19	23 – 302	107.00	1.32	3.34	.080 ^{NS}

NS = Desvío no significativo ($p > .05$) la variable se distribuye normalmente FCRO Figura Compleja de Rey-Osterreich

Con respecto de la variable *Tipo de Ejecución* en la Figura Compleja de Rey-Osterreich (tabla 17), considerada como variable nominal, se observa cómo la mayor parte de la muestra total (43.5%) se concentra en el tipo I “Construcción sobre el armazón”, seguida del tipo IV (21.0%) “Yuxtaposición de detalles” y del tipo VII “Garabatos” (19.4%).

Tabla 17. Análisis descriptivo. Memoria visuoconstructiva (Tipo de ejecución Figura Compleja de Rey)

Categorías	Frecuencia	Porcentaje
Construcción sobre el armazón	27	43.5
Detalles englobados en un armazón	3	4.8
Contorno general	4	6.5
Yuxtaposición de detalles	13	21.0
Detalles sobre un fondo confuso	3	4.8
Reducciones a un esquema familiar	0	0.0
Garabatos	12	19.4

Tabla 18. Análisis exploratorio y descriptivo. Memoria verbal

Variables TAVECI	Media	I.C. 95%		D.E.	Rango	Mediana	Asimetría	Curtosis	KS: p valor
		Lim. Inf.	Lim. Sup.						
Recuerdo inmediato lista A-1	5.21	4.79	5.63	1.65	2 – 9	5.00	0.58	0.20	.015 *
Recuerdo inmediato lista A-5	10.89	10.14	11.64	2.96	2 – 15	11.00	-1.12	1.39	.086 ^{NS}
Recuerdo inmediato total lista A	42.81	39.93	45.68	11.33	16 – 65	44.00	-0.31	-0.23	.936 ^{NS}
Recuerdo inmediato lista B	4.94	4.49	5.39	1.77	2 – 12	5.00	1.20	3.04	.015 *
Región de Primacia lista A	31.53	29.11	33.96	9.54	0 – 75	31.65	0.93	7.79	.143 ^{NS}
Región media lista A	39.83	37.42	42.25	9.51	0 – 59.5	41.18	-1.28	4.14	.493 ^{NS}
Región de Recencia lista A	24.48	22.67	26.30	7.14	0 – 43.8	25.36	-0.75	2.43	.489 ^{NS}
Curva Aprendizaje	1.44	1.26	1.61	0.69	-1.1 – 2.5	1.50	-1.43	3.05	.091 ^{NS}
Recuerdo libre a CP	9.74	9.01	10.47	2.88	4 – 15	10.00	-0.33	-0.66	.344 ^{NS}
Recuerdo con claves a CP	10.13	9.37	10.89	2.99	0 – 15	11.00	-0.62	0.87	.220 ^{NS}
Recuerdo libre a LP	9.87	9.09	10.65	3.07	3 – 15	10.00	-0.24	-0.66	.245 ^{NS}
Recuerdo con claves a LP	9.73	8.95	10.50	3.05	0 – 15	1.00	-0.59	0.48	.374 ^{NS}
Total de Perseveraciones	5.18	4.20	6.15	3.84	0 – 16	5.00	0.75	-.10	.154 ^{NS}
Total de Intrusiones en RI	2.77	1.96	3.58	3.19	0 – 12	1.50	1.45	1.43	.007**
Total de Intrusiones en RCI	1.13	0.66	1.60	1.86	0 – 9	0.00	2.43	6.83	<.000**
Total de Aciertos Reconocimiento	13.55	13.10	13.99	1.75	7 – 15	14.00	-1.65	3.16	.002**
Falsos positivos Reconocimiento	1.48	0.90	2.07	3.32	0 – 12	1.00	2.81	9.17	<.000**
Índice de Discriminabilidad	93.52	91.64	95.40	7.40	64.4 – 100	95.56	-1.90	4.10	.005**
Índice de Sesgo	-0.06	-0.26	0.15	0.71	-1.0 – 1.0	0.00	0.10	-1.16	.270 ^{NS}
Índice 3	13.28	2.76	23.81	41.46	-50 – 200	0.00	1.74	6.06	.150 ^{NS}
Índice 4	15.57	6.79	24.35	34.59	-62.5 – 160	9.55	1.42	4.83	.116 ^{NS}
Índice 5	-3.12	-6.45	0.20	13.11	-40 – 42.9	0.00	0.32	2.26	.006**
Índice 6	1.96	-3.83	7.75	22.79	-50 – 66.7	0.00	0.34	-0.03	.548 ^{NS}
Índice 7	1.81	-4.43	8.04	24.54	-57.1 – 80	0.00	0.48	2.15	.147 ^{NS}
Índice 8	-27.54	-32.53	-22.54	19.65	-78.6 – 14.3	-26.67	-0.24	-0.37	.905 ^{NS}
Índice 9	-27.05	-31.67	-22.43	18.19	-75 – 9.1	-26.67	-0.39	0.00	.872 ^{NS}

NS = Desvío no significativo ($p > .05$) la variable se distribuye normalmente
 * = Desvío leve significativo ($p < .05$) la variable tiende hacia el modelo normal
 ** = Desvío grave significativo ($p < .01$) la variable no se ajusta a la normalidad
 CP= Corto plazo; LP= Largo plazo

Tabla 19: Análisis exploratorio y descriptivo. Memoria visual

Variables TRVB	I.C. 95%			D.E.	Rango	Mediana	Asimetría	Curtosis	KS: p valor
	Media	Lim. Inf. Lim. Sup.							
Puntuación total	6.71	6.23	7.19	1.90	2 – 10	7.00	-0.75	0.06	.020 *
Errores totales	5.21	4.31	6.11	3.55	0 – 17	4.00	1.07	1.07	.113 ^{NS}
Errores por Omisión	0.50	0.21	0.79	1.14	0 – 7	0.00	3.62	16.99	<.000**
Errores por Distorsión	3.16	2.56	3.76	2.36	0 – 1	3.00	1.17	1.45	.044 *
Errores por Perseveración	0.23	0.00	0.00	2.36	0 – 2	0.00	2.26	4.41	<.000**
Errores por Rotación	0.42	0.00	1.00	0.66	0 – 3	0.00	1.61	2.50	<.000**
Errores por Desplazamiento	0.69	0.47	0.92	0.88	0 – 4	0.50	1.55	2.84	<.000**
Errores por Tamaño	0.20	0.00	0.00	0.68	0 – 3	0.00	3.49	11.14	<.000**
Total de errores a la derecha	3.40	2.83	3.97	2.25	0 – 9	3.00	0.72	-0.18	.025 *
Total de errores a la izquierda	1.39	1.07	1.71	1.26	0 – 6	1.00	1.61	3.40	<.000**

NS = Desvío no significativo ($p > .05$) la variable se distribuye normalmente
 * = Desvío leve significativo ($p < .05$) la variable tiende hacia el modelo normal
 ** = Desvío grave significativo ($p < .01$) la variable no se ajusta a la normalidad
 TRVB= Test de Retención Visual de Benton

Tabla 20: Análisis exploratorio y descriptivo. Memoria verbal lógica y Memoria semántica.

Variables(N=62)	I.C. 95%			D.E.	Rango	Mediana	Asimetría	Curtosis	Test KS: p valor
	Media	Lim. Inf. Lim. Sup.							
Historia inmediato	3.89	3.81	3.97	0.32	3 – 4	4.00	-2.51	4.43	<.000**
Historia Demorado	3.77	3.66	3.89	0.46	2 – 4	4.00	-1.86	2.70	<.000**
WISC – Vocabulario	38.37	35.67	41.07	10.63	20 – 63	38.50	0.06	-0.77	.333 ^{NS}

NS = Desvío no significativo ($p > .05$) la variable se distribuye normalmente
 ** = Desvío grave significativo ($p < .01$) la variable no se ajusta a la normalidad

5.1.5. Rendimientos Ejecutivos

Las tablas 21 a la 25 muestran los resultados de la exploración y el análisis descriptivo de las variables correspondientes. En el grupo de variables de *Rendimientos Ejecutivos Globales* y *Flexibilidad Cognitiva* (tabla 21) se han encontrado variables que muestran desajustes significativos ($p < .01$) con respecto a la normalidad. Algo similar se ha observado en la variable *Fluidez Verbal Fonética* (tabla 22) y en la *TAVECI – Semántica RI-B* del constructo *Categorización y Razonamiento* (tabla 25). El resto se ajusta a la normalidad o bien tienden a ella.

Tabla 21: Análisis exploratorio y descriptivo. Rendimientos ejecutivos globales. Flexibilidad cognitiva.

Variables	Media	I.C. 95%		D.E.	Rango	Mediana	Asimetría	Curtosis	KS: p valor
		Lim. Inf.	Lim. Sup.						
Rendimientos ejecutivos globales									
FAB –Puntuación total	17.35	17.13	17.58	0.89	14 – 18	18.00	-1.50	2.37	<.000**
Flexibilidad cognitiva									
TMT - B – Tiempo	123.47	106.49	140.45	66.85	37 – 332	10.00	1.18	1.30	.142 ^{NS}
TMT - B – Errores	0.3	.00	4.34	0.71	0-4	0.00	3.05	10.83	<.000**
WCST – Respuestas Correctas	46.16	44.24	48.08	7.55	24-58	47.50	-0.77	0.22	.555 ^{NS}
WCST – Errores Totales	17.35	15.52	19.19	7.23	6 – 40	16.00	0.85	0.50	.367 ^{NS}
WCST – Errores Perseverativos	6.66	5.43	7.90	4.86	0 – 22	5.00	1.03	0.85	.107 ^{NS}
WCST – Errores No Perseverativos	10.35	8.92	11.79	6.65	3 – 33	9.50	1.59	4.20	.119 ^{NS}
WCST – Respuestas conceptuales	41.35	38.88	43.83	9.76	16 – 63	41.00	-0.42	-0.05	.459 ^{NS}
WCST – Nº Categorías completadas	3.40	3.16	3.65	0.97	1 – 5	3.00	0.00	-0.46	.003**
WCST – Intentos Categoría 1	13.87	12.55	15.19	5.19	10 – 36	12.00	2.41	6.12	<.000**
WCST – Fallos	0.52	0.30	0.73	0.84	0 – 3	0.00	1.64	1.90	<.000**

NS = Desvío no significativo ($p > .05$) la variable se distribuye normalmente ** = Desvío grave significativo ($p < .01$) la variable no se ajusta a la normalidad

FAB= batería de evaluación frontal; TMT-B-tiempo= tiempo empleado en la ejecución del Trail Making Test-B; TMT-B-error= errores cometidos en la ejecución del Trail Making Test-B; WCST= Wisconsin Sorting Cards Test (test de clasificación de tarjetas de Wisconsin).

Tabla 22. Análisis exploratorio y descriptivo. Fluidez Verbal

Variables (N=62)	Media	I.C. 95%		D.E.	Rango	Mediana	Asimetría	Curtosis	KS: p valor
		Lim. Inf.	Lim. Sup.						
Fluidez Verbal Semántica	18.03	16.49	18.57	6.06	6 – 37	18.00	0.88	1.48	.217 ^{NS}
Fluidez Verbal Fonética	9.27	8.21	10.33	4.17	3 – 20	8.00	0.94	0.22	.026 *
Fluidez Verbal acciones	13.63	12.73	14.52	3.53	7 – 22	14.00	0.12	-0.34	.314 ^{NS}

NS = Desvío no significativo ($p > .05$) la variable se distribuye normalmente * = Desvío leve significativo ($p < .05$) la variable tiende hacia el modelo normal

Tabla 23. Análisis exploratorio y descriptivo. Control atencional

Variables	Media	I.C. 95%		D.E.	Rango	Mediana	Asimetría	Curtosis	KS: p valor
		Lim. Inf.	Lim. Sup.						
WISC – Dígitos Inverso	6.98	6.61	7.35	1.45	4 – 11	7.00	0.36	-0.09	.095 ^{NS}
WISC – Letras y Números	16.60	15.74	17.45	3.38	9 – 23	17.00	-0.49	-0.26	.341 ^{NS}

NS = Desvío no significativo ($p > .05$) la variable se distribuye normalmente

Tabla 24. Análisis exploratorio y descriptivo. Planificación

Variables	Media	I.C. 95%		D.E.	Rango	Mediana	Asimetría	Curtosis	KS: p
		Lim. Inf.	Lim. Sup.						
Hanoi 1 – Movimientos	26.39	24.33	28.44	8.10	15 – 52	25.50	0.86	0.56	.358 ^{NS}
Hanoi 2 – Movimientos	23.31	21.76	24.85	6.08	15 – 38	22.00	0.84	-0.07	.114 ^{NS}
Hanoi 3 – Movimientos	24.47	22.67	26.26	7.06	15 – 46	23.00	0.83	0.46	.280 ^{NS}
Hanoi 4 – Movimientos	23.90	21.93	25.88	7.78	15 – 58	23.00	1.83	5.37	.244 ^{NS}
Hanoi 5 – Movimientos	20.94	19.32	22.56	6.38	15 – 50	19.00	1.92	5.84	.037 *
Hanoi 6 – Movimientos	20.82	19.33	22.32	5.90	15 – 45	19.00	1.58	3.54	.070 ^{NS}
Hanoi 1 – Tiempo	103.89	88.97	118.80	58.73	31 – 307	88.00	1.65	3.07	.102 ^{NS}
Hanoi 2 – Tiempo	75.23	66.53	83.92	34.52	35 – 170	67.00	1.12	0.63	.094 ^{NS}
Hanoi 3 – Tiempo	74.73	65.45	84.00	36.52	28 – 222	68.00	1.49	3.27	.033 *
Hanoi 4 – Tiempo	72.24	62.29	82.19	39.17	22 – 176	64.50	1.02	0.16	.064 ^{NS}
Hanoi 5 – Tiempo	59.10	50.40	67.79	34.25	20 – 179	48.00	1.51	2.09	.056 ^{NS}
Hanoi 6 – Tiempo	52.68	45.49	59.87	28.31	18 – 118	45.50	1.21	1.03	.127 ^{NS}

NS = Desvío no significativo ($p > .05$) la variable se distribuye normalmente

* = Desvío leve significativo ($p < .05$) la variable tiende hacia el modelo normal

Tabla 25: Análisis exploratorio y descriptivo. Categorización y Razonamiento.

Variables	Media	I.C. 95%		D.E.	Rango	Mediana	Asimetría	Curtosis	KS:p
		Lim. Inf.	L. Sup.						
Categorización									
WISC – Conceptos	16.94	15.98	17.89	3.76	4 – 23	17.00	-1.27	2.28	.256 ^{NS}
TAVECI – Semántica RI-A	12.45	10.40	14.50	8.08	0 – 44	11.00	1.32	2.96	.111 ^{NS}
TAVECI – Semántica RI-B	1.29	1.00	1.58	1.15	0 – 4	1.00	0.54	-0.67	.006 ^{**}
TAVECI – Semántica RL-CP	3.69	3.00	4.39	2.75	0 – 15	3.50	1.32	3.57	.087 ^{NS}
TAVECI – Semántica RL-LP	3.84	3.15	4.53	2.72	0 – 12	3.00	0.99	1.03	.174 ^{NS}
Razonamiento									
WISC – Semejanzas	22.16	20.18	24.14	7.81	5 – 36	24.00	-0.30	-0.96	.244 ^{NS}

NS = Desvío no significativo ($p > .05$) la variable se distribuye normalmente

** = Desvío grave significativo ($p < .01$) la variable no se ajusta a la normalidad

TAVECI- Semántica RI-A= Puntuación obtenida en el índice de estrategia semántica en el recuerdo inmediato de la lista A del test TAVECI; TAVECI- Semántica RI-B= Puntuación obtenida en el índice de estrategia semántica en el recuerdo inmediato de la lista B del test TAVECI; TAVECI- Semántica RL-CP= Puntuación obtenida en el índice de estrategia semántica en el recuerdo libre a corto plazo del test TAVECI; TAVECI- Semántica RL-LP= Puntuación obtenida en el índice de estrategia semántica en el recuerdo libre a largo plazo del test TAVECI.

5.1.6. Habilidades visuomotoras y visuconstructivas

En las tablas que siguen (tabla 26, 27 y 28) se expone el análisis descriptivo y exploratorio de las variables correspondientes. Se han encontrado una de ellas, *FCRO – Copia*, que no sigue el modelo de la distribución normal con un desvío altamente significativos ($p < .001$). En cuanto al tipo de ejecución de la copia de la figura compleja de Rey (27) se ha observado que la mayor parte de los participantes (40.3%; 25 sujetos) se encuentran en la categoría de “Yuxtaposición de detalles”, seguida de “Construcción sobre el armazón” (35.5%; $n=22$).

Tabla 26. Análisis exploratorio y descriptivo. Habilidades visuconstructivas

Variables	Media	I.C. 95%		D.E.	Rango	Mediana	Asimetría	Curtosis	Test KS: p valor
		Lim. Inf.	Lim. Sup.						
WISC – Cubos	33.10	29.77	36.42	13.08	14 – 63	33.00	0.35	-0.71	.619 ^{NS}
FCRO – Copia	31.48	30.08	32.88	5.52	14 – 36	34.00	-1.28	0.95	.001 ^{**}
FCRO – Tiempo	214.44	196.48	232.39	70.69	103 – 495	201.00	1.45	3.57	.517 ^{NS}

NS = Desvío no significativo ($p > .05$) la variable se distribuye normalmente

** = Desvío grave significativo ($p < .01$) la variable no se ajusta a la normalidad

FCRO= Test de la Figura Compleja de Rey-Osterreich

Tabla 27. Análisis descriptivo. Habilidades visuconstructivas

Categorías	Frecuencia	Porcentaje
Construcción sobre el armazón	22	35.5
Detalles englobados en un armazón	5	8.1
Contorno general	7	11.3
Yuxtaposición de detalles	25	40.3
Detalles sobre un fondo confuso	1	1.6
Garabatos	2	3.2

Tabla 28. Análisis exploratorio y descriptivo. Habilidades visuomotoras

Variables (N=62): Purdue	Media	I.C. 95%		D.E.	Rango	Mediana	Asimetría	Curtosis	Test KS: p valor
		Lim. Inf.	Lim. Sup.						
Mano dominante	13.48	12.93	14.03	2.16	10 – 19	14.00	0.31	-0.34	.252 ^{NS}
Mano no dominante	12.68	12.06	13.30	2.44	8 – 19	12.00	0.44	-0.03	.261 ^{NS}
Ambas manos	9.48	9.00	9.97	1.91	6 – 15	9.00	0.24	-0.08	.348 ^{NS}
Ensamblaje	6.87	6.43	7.31	1.74	3 – 10	7.00	-0.26	-0.83	.079 ^{NS}

NS = Desvío no significativo ($p > .05$) la variable se distribuye normalmente

5.1.7. Praxias gestuales

En siguiente tabla (tabla 29) se expone el análisis descriptivo y exploratorio de las variables correspondientes a las tareas que valoran praxias gestuales. Se ha encontrado que ninguna de ellas sigue el modelo de la distribución normal, con desvíos altamente significativos ($p < .001$).

Tabla 29. Análisis exploratorio y descriptivo. Praxias gestuales

Variables Escala Praxias	Media	I.C. 95%		D.E.	Rango	Mediana	Asimetría	Curtosis	est KS: p valor
		Lim. Inf.	Lim. Sup.						
No Simbólicas	9.10	8.79	9.40	1.21	4 – 10	9.50	-1.97	5.40	<.000**
Buco-Faciales	9.98	9.95	10.00	0.13	9 – 10	10.00	-7.87	62.00	<.000**
Simbólicas reflexivas sin objeto	9.97	9.90	10.00	0.25	8 – 10	10.00	-7.87	62.00	<.000**
Simbólicas reflexivas con objeto	9.98	9.95	10.00	0.13	9 – 10	10.00	-7.87	62.00	<.000**
Praxias Ideatorias	9.98	9.95	10.00	0.13	9 – 10	10.00	-7.87	62.00	<.000**

** = Desvío grave significativo ($p < .01$) la variable no se ajusta a la normalidad

5.1.8. Situación emocional y conductual

En la tabla 30 se resumen los análisis descriptivos y la exploración de las variables del cuestionario CBCL que se utiliza para la comprobación de la hipótesis 7. Este cuestionario ha sido respondido por una menor cantidad de sujetos, ya que no todos los padres cumplieron la documentación que se les solicitó al respecto. La gran mayoría de las variables generadas por el mismo, con la excepción de las variables *Problemas Atención*, *Conducta Agresiva* y *Problemas Externalización*, presentan valores que no se distribuyen normalmente al ser su diferencia con respecto a este modelo altamente significativa ($p < .001$).

Tabla 30. Análisis Exploratorio y Descriptivo. Situación Conductual y Emocional

Variables CBCL	I.C. 95%			D.E.	Rango	Mediana	Asimetría	Curtosis	KS: p valor
	Media	Lim. Inf.	Lim. Sup.						
Retraimiento	2.20	1.30	3.09	3.00	0 – 11	1.00	1.47	1.31	.007**
Quejas somáticas	1.30	0.70	1.91	2.04	0 – 9	0.50	2.10	4.46	<.000**
Ansiedad/Depresión	3.93	2.65	5.22	4.32	0 – 19	2.00	1.68	3.03	.023 *
Problemas Sociales	2.41	1.57	3.25	2.83	0 – 11	1.50	1.39	1.37	.012 *
Alteración Pensamiento	0.72	0.34	1.10	1.28	0 – 5	0.00	2.04	3.52	<.000**
Problemas Atención	4.76	3.29	6.23	4.95	0 – 16	3.00	0.87	-0.27	.131 ^{NS}
Conducta Infractora	1.46	0.94	1.98	1.75	0 – 7	1.00	1.19	0.92	.011 *
Conducta Agresiva	6.98	5.16	8.79	6.12	0 – 20	6.00	0.73	-0.75	.116 ^{NS}
Problemas Internalización	7.43	4.96	9.91	8.34	0 – 37	4.00	1.50	2.24	.006**
Problemas Externalización	8.43	6.22	10.65	7.44	0 – 22	7.00	0.60	-1.12	.087 ^{NS}

NS = Desvío no significativo ($p > .05$) la variable se distribuye normalmente

* = Desvío leve significativo ($p < .05$) la variable tiende hacia el modelo normal

** = Desvío grave significativo ($p < .01$) la variable no se ajusta a la normalidad

Como conclusión de la exploración destinada al análisis del ajuste a la normalidad, hemos encontrado un número alto de variables que no se ajustan al modelo de Gauss. La balanza está bastante equilibrada entre las que sí se distribuyen normalmente y entre las que no. Como hemos dicho, la normalidad es una condición conveniente, aunque no imprescindible, para la utilización de técnicas estadísticas paramétricas.

Una posible solución en ausencia de normalidad sería la utilización de diversas opciones de transformación matemática de las variables (toma de logaritmos, logaritmos de la función inversa, etc.) que puedan normalizarlas. Hemos probado algunas de estas transformaciones con las variables que mayor desajuste presentan pero los valores obtenidos no han logrado recuperar la normalidad, es decir que las transformaciones no han sido eficaces.

Vista esta situación, para la próxima parte de los análisis destinados a los contrastes entre grupos, hemos optado por duplicar todas las pruebas (siempre que sea posible) con un test paramétrico (t de Student) y su alternativa no paramétrica (que para este trabajo hemos tomado el Test U de Mann-Whitney). La intención es comparar los valores p significativos de cada par de técnicas y comprobar hasta qué punto la falta de normalidad afecta a la toma de decisión estadística. De ser ambas p similares, en cuanto que coinciden en indicar la significación o la no significación, se aumenta la confiabilidad estadística de los resultados y la ausencia de normalidad no tiene alteraciones. Si las pruebas entran en contradicción, se deduce que ello es debido precisamente al desajuste con la normal, por lo que se deberá priorizar el resultado encontrado por vía no paramétrica.

Los test paramétricos, además de ser más potentes estadísticamente, permiten el cálculo del tamaño del efecto. Dicho estadístico, es importante cuando se comparan variables medidas en distintas escalas con diferentes unidades de medida, como es nuestro caso. El tamaño del efecto estandariza las diferencias observadas entre dos o más grupos. Cuando se contrastan medias, lo más habitual es expresar el tamaño del efecto en forma de la denominada d de Cohen. Sin embargo esta expresión tiene el inconveniente de no generar una escala cerrada por su límite superior, por lo que en valores altos, se sabe qué lo son, pero no hasta qué cuantía lo son. La d de Cohen tiene una equivalencia matemática con el conocido coeficiente R^2 , quien sí que tiene una escala cerrada por ambos extremos [0-1], así como unas normas estándar de interpretación, aunque varíen levemente de unos autores a otros. En consecuencia, se ha optado por expresar el efecto con el índice R^2 , que además de lo ya comentado, es comparable de unos test a otros (algo que no ocurre con Cohen que solo es válido para los test de diferencias entre medias). Para nuestro estudio, se ha considerado que:

- valores de hasta .100 indican un tamaño del efecto pequeño/leve
- de alrededor de .150 son moderados bajos
- sobre .200 moderados altos
- a partir de .250 ya son elevados
- desde .360 se corresponde con un tamaño del efecto grande
- y desde .450 es muy grande.

5.2. Análisis Inferencial de los Resultados

Para esta primera parte de los contrastes, se comparan los dos grupos ya mencionados, niños y adolescentes con leucemia en remisión (NAL, n=25) y otro de comparación formado por sujetos de características sociodemográficas similares sin leucemia (NAS, n=37). Se ha empleado los test *t* de Student para grupos independientes y su alternativa *U* de Mann-Whitney, por los motivos señalados anteriormente. En el caso de la *t* de Student se expone la solución adecuada correspondiente a cada contraste en función de que el test previo de Levene (que no se presenta) haya probado, o no, la homogeneidad entre las varianzas de los grupos.

5.2.1. Rendimientos Cognitivos Globales

Objetivo específico 1- Hipótesis nº 1

La formulación de la hipótesis indicando el sentido de las diferencias implica que los valores *p* significativos de los test empleados estén expresados a una sola cola (unilateral). Los resultados de los análisis realizados se resumen en la tabla 31. En la variable recogida para esta hipótesis se ha observado que el promedio del grupo NAL es menor que el de los sujetos del grupo NAS y la diferencia ha resultado ser altamente significativa ($p < .01$), siendo similares los valores de los test paramétricos y de su alternativa MW, aunque en el caso del test *t* el tamaño del efecto es pequeño, probablemente debido a la falta de normalidad de esta variable.

Tabla 31. Análisis comparativo entre grupos. Rendimientos Cognitivos globales

Variables	NAL (N=25)	NASL (N=37)	<i>T de Student</i>			<i>Mann-Whitney</i>	
	Media (D.E.)	Media (D.E.)	Valor T	P valor	T. E o R ²	Valor Z	P valor
MMSE	25.52 (1.61)	29.30 (1.18)	-2.20	.016 *	.075	-2.67	.004**

** = Altamente significativo al 1% ($P < .01$)

5.2.2. Atención

Objetivo específico 2- Hipótesis nº 2

Los resultados de los test aplicados a las variables que corresponden a esta hipótesis se resumen en la tabla 32. En ella se pueden apreciar diferencias que se pueden considerar como estadísticamente significativas ($p > .05$) y también variables que muestran una tendencia próxima a serlo. Así, se ha obtenido:

- una diferencia altamente significativa ($p < .01$ en las dos pruebas estadísticas) en la variable *Omisiones* en la prueba D2, donde los resultados obtenidos por el grupo NAL son superiores a la media de los sujetos del grupo de comparación, siendo el tamaño del efecto moderado alto.

- una diferencia significativa ($p < .05$ en ambos procedimientos de contraste) en la variable D2- *Índice de Variabilidad*, donde de nuevo la media en el grupo NAL es superior a la media del grupo NAS, aunque en este caso el efecto es pequeño.

- también, aunque el test de Student no ha encontrado significación para $p > .05$, la alternativa no paramétrica de MW sí que lo ha hecho ($p < .05$) en la variable *WISC-Búsqueda de Símbolos* que podría estar reflejando una tendencia según la cual los sujetos NAL podrían tener puntuaciones inferiores. Pero sería necesario, repetir el estudio con muestras mayores en tamaño.

- y por último, encontramos diferencias altamente significativas ($p < .01$) en el índice de velocidad de procesamiento de *WISC-VP*, tanto para el test de Student, como para su alternativa MW. El tamaño del efecto para esta variable es alto.

Tabla 32. Análisis Comparativo entre Grupos. Atención

Variables	NAL (N=25)	NAS (N=37)	<i>T de Student</i>			<i>Mann-Whitney</i>	
	Media (D.E.)	Media (D.E.)	Valor T	P valor	T.E. R ²	Valor Z	P valor
D2 – Total Respuestas	305.96 (112.98)	292.78 (90.45)	0.51	.306 ^{NS}	.00	0.29	.389 ^{NS}
D2 – Aciertos	111.80 (44.21)	118.68 (37.29)	-0.66	.256 ^{NS}	.00	-0.65	.262 ^{NS}
D2 – Omisiones	16.72 (19.04)	5.14 (4.57)	2.99	.003**	.17	2.62	.004**
D2 – Comisiones	7.92 (13.29)	3.54 (9.09)	1.44	.080 ^{NS}	.03	1.18	.120 ^{NS}
D2 – Índice efectividad	281.32 (109.76)	284.16 (92.17)	-0.11	.456 ^{NS}	.00	-0.35	.365 ^{NS}
D2 – Índice concentración	104.20 (46.94)	115.14 (40.59)	-0.98	.167 ^{NS}	.01	-1.05	.149 ^{NS}
D2 – Índice variabilidad	15.20 (6.51)	12.46 (3.72)	2.11	.020 *	.06	1.72	.043 *
WISC - Dígitos Directo	7.24 (1.48)	7.62 (1.42)	-1.02	.156 ^{NS}	.01	-1.10	.138 ^{NS}
WISC – Claves	47.36 (16.25)	51.24 (10.99)	-1.04	.152 ^{NS}	.02	-1.30	.098 ^{NS}
WISC - Búsqueda Símbolos	23.56 (7.07)	25.70 (5.21)	-1.37	.087 ^{NS}	.03	-1.96	.025 *
TMT-A	51.20 (27.43)	43.19 (15.38)	1.59	0.116	.01	-0.82	.414 ^{NS}
TMT-A-Error	0.32 (0.63)	0.21 (0.55)	0.75	0.455	.00	-0.77	.439 ^{NS}
WISC – VP	18.56 (3.48)	22.65 (3.62)	-4.44	<.000**	.247	-4.06	<.000**

N.S. = NO significativo (P>.05) * = Significativo al 5% (P<.05) ** = Altamente significativo al 1% (P<.01)

5.2.3. Lenguaje

Objetivo específico 3- Hipótesis nº 3

Los resultados de las pruebas aplicadas para esta hipótesis se resumen en las tablas de las 33 a la 36.

Comprensión Auditiva (tabla 33). No se han encontrado diferencias significativas en ninguna de las variables contrastadas.

Tabla 33: Análisis Comparativo entre Grupos. Comprensión Auditiva.

Variables	NAL (N=25)	NAS (N=37)	T de Student			Mann-Whitney	
	Media (D.E.)	Media (D.E.)	Valor T	P valor	T.E. o R ²	Valor Z	P valor
Discriminación	15.08 (1.04)	15.43 (0.84)	-1.48	.073 ^{NS}	.035	-1.40	.086 ^{NS}
Órdenes	9.92 (0.28)	9.89 (0.46)	0.27	.392 ^{NS}	.001	0.34	.533 ^{NS}
Material ideativo	5.44 (0.71)	5.43 (0.87)	0.04	.486 ^{NS}	.000	0.31	.400 ^{NS}

N.S. = NO significativo (P>.05) * = Significativo al 5% (P<.05)

Expresión Oral (tabla 34). Tampoco aparecen diferencias estadísticamente significativas en estas variables entre ambos grupos.

Tabla 34. Análisis Comparativo entre Grupos. Expresión Oral.

Variables	NAL (N=25)	NAS (N=37)	T de Student			Mann-Whitney	
	Media (D.E.)	Media (D.E.)	Valor T	P valor	T.E. o R ²	Valor Z	P valor
Secuencias automatizadas	4.00 (0.00)	3.92 (0.36)	1.11	.135 ^{NS}	.020	1.17	.352 ^{NS}
Repetición	6.92 (0.28)	6.89 (0.32)	0.36	.360 ^{NS}	.002	0.36	.537 ^{NS}
Denominación	9.96 (0.20)	9.95 (0.33)	0.19	.425 ^{NS}	.001	0.25	.648 ^{NS}
Test de Boston	10.48 (1.58)	11.14 (2.03)	-1.36	.090 ^{NS}	.030	-1.38	.090 ^{NS}

N.S. = NO significativo (P>.05) * = Significativo al 5% (P<.05)

Lectura (tabla 35). De nuevo, en la mayoría de las variables no aparecen diferencias entre los grupos que se puedan admitir como estadísticamente significativas (p>.05). Solamente se detecta un indicio de significación (p<.05 en Student, pero .05 < p <.10 en MW) en *Lectura Oraciones*, donde la media de los sujetos del grupo NAL es menor que la media del grupo NAS, siendo el tamaño del efecto pequeño. Dada la falta de normalidad de esta variable, el resultado hay que tomarlo con precaución. Podría estar indicando una tendencia, pero sería conveniente revisarlo con muestras mayores.

Tabla 35: Análisis Comparativo entre Grupos. Lectura.

Variables	NAL (N=25)	NAS (N=37)	T de Student			Mann-Whitney	
	Media (D.E.)	Media (D.E.)	Valor T	P valor	T.E. o R ²	Valor Z	P valor
Reconocim. Simbólico	3.96 (0.20)	4.00 (0.00)	-1.22	.114 ^{NS}	.024	-1.22	.403 ^{NS}
Identificación palabras	3.40 (0.64)	3.54 (0.65)	-0.84	.202 ^{NS}	.012	-0.98	.180 ^{NS}
Lectura voz alta	14.96 (0.20)	14.76 (1.01)	0.99	.163 ^{NS}	.016	0.97	.271 ^{NS}
Lectura oraciones	4.80 (0.41)	4.95 (0.23)	-1.80	.039*	.051	-1.77	.086 ^{NS}
Comprensión oraciones	2.64 (0.49)	2.65 (0.63)	-0.06	.477 ^{NS}	.000	-0.50	.317 ^{NS}
Comprensión lectura	3.56 (0.58)	3.70 (0.52)	-1.01	.158 ^{NS}	.017	-1.06	.184 ^{NS}

N.S. = NO significativo (P>.05) * = Significativo al 5% (P<.05)

Escritura (tabla 36). Aunque en todas las variables se ha encontrado que la media del grupo NAL es menor que la media del grupo de comparación, solo se ha probado la significación estadística en dos de ellas. En concreto en *Mecánica de la Escritura* y en *Escritura Narrativa* (ambas con $p < .01$ y en las dos pruebas estadísticas) siendo el tamaño del efecto leve.

Tabla 36. Análisis Comparativo entre Grupos. Escritura.

Variables	NAL (N=25)	NAS (N=37)	T de Student			Mann-Whitney	
	Media (D.E.)	Media (D.E.)	Valor T	P valor	T.E. o R ²	Valor Z	P valor
Mecánica escritura	46.24 (3.42)	47.84 (1.79)	-2.40	.009**	.088	-2.31	.009**
Habilidades Codificadoras	7.72 (1.93)	8.11 (1.43)	-0.91	.183 ^{NS}	.014	-0.65	.261 ^{NS}
Denominación escrita	3.88 (0.33)	3.89 (0.39)	-0.12	.451 ^{NS}	.000	-0.46	.463 ^{NS}
Escritura narrativa	9.28 (1.57)	10.08 (1.06)	-2.40	.009**	.088	-2.34	.009**

N.S. = NO significativo (P>.05) * = Significativo al 5% (P<.05) ** = Altamente significativo al 1% (P<.01)

5.2.4. Aprendizaje y Memoria

Objetivo específico 4- Hipótesis nº 4

Los resultados obtenidos en relación a esta hipótesis se exponen en las tablas de la 28 a la 37.

Memoria visuoconstructiva (tablas 37 y 38). No hemos encontrado diferencias entre los grupos NAL y NAS en las variables que se han evaluado con vistas a comparar el rendimiento en este constructo.

Tabla 37. Análisis Comparativo entre Grupos. Memoria Visuoconstructiva.

Variables	NAL (N=25)	NAS (N=37)	T de Student			Mann-Whitney	
	Media (D.E.)	Media (D.E.)	Valor T	P valor	T.E. o R ²	Valor Z	P valor
FCRO – Memoria	17.10 (7.35)	18.41 (7.61)	-0.67	.257 ^{NS}	.007	-0.58	.285 ^{NS}
FCRO – Memoria- Tiempo	107.88 (35.20)	117.57 (53.93)	-0.79	.216 ^{NS}	.010	-0.50	.310 ^{NS}

N.S. = NO significativo (P>.05) FCRO= Test de la Figura Compleja de Rey-Ostereich

Tabla 38. Análisis Comparativo entre Grupos. Memoria Visuoconstructiva. (Tipo de Ejecución)

Variable: Tipo de Ejecución Figura de Rey	Grupo		Test Chi cuadrado		
	NAL (N=25)	NAS (N=37)	Valor Chi ²	P valor	R ²
Construcción sobre el armazón	36.0 % (9)	48.6 % (18)	6.25	.282 ^{NS}	.085
Detalles englobados en un armazón	12.0 % (3)	0 % (-)			
Contorno general	8.0 % (2)	5.4 % (2)			
Yuxtaposición de detalles	20.0 % (5)	21.6 % (8)			
Detalles sobre un fondo confuso	4.0 % (1)	5.4 % (2)			
Garabatos	20.0 % (5)	18.9 % (7)			

N.S. = NO significativo (P>.05)

Memoria visual (tabla 39). Por el contrario en este constructo sí que hemos encontrado diferencias significativas en bastantes de las variables analizadas:

- Son altamente significativas ($p < .01$ en ambos procedimientos estadísticos) en la *Puntuación Total* del TRVB, aunque con un tamaño del efecto moderado, donde la media de los sujetos del grupo NAL es menor que la media de los participantes del grupo de comparación.

- Son altamente significativas (también $p < .01$ en los dos métodos) las diferencias encontradas en las variables *Errores Totales* y *Errores por Desplazamiento*

del TRVB, siendo las media de los casos con leucemia más alta que la media de los sujetos sin enfermedad y con tamaños del efecto moderados.

- Son significativas ($p < .05$ en ambos métodos) las diferencias en *Total de Errores a la Derecha* donde de nuevo es más alta la media del grupo NAL que la del grupo de comparación, si bien con un tamaño del efecto leve.

- Por último, incluso se podría decir que es posible que haya una cierta tendencia, vista su cercanía a la significación ($p < .10$), en las variables de *Errores por Distorsión* y *Total de Errores a la izquierda*, donde de nuevo los niños del grupo NAL muestran una media más elevada que los del grupo que no padecen esta enfermedad.

Tabla 39. Análisis Comparativo entre Grupos. Memoria Visual.

Variables: TRVB	NAL (N=25)	NAS (N=37)	T de Student			Mann-Whitney	
	Media (D.E.)	Media (D.E.)	Valor T	P valor	T.E. o R^2	Valor Z	P valor
Puntuación total	5.96 (2.01)	7.22 (1.67)	-2.68	.005**	.107	-2.55	.005**
Errores totales	6.68 (4.11)	4.22 (2.76)	2.83	.003**	.118	2.40	.008**
Errores por Omisión	0.64 (1.50)	0.41 (0.83)	0.79	.216 ^{NS}	.010	0.37	.350 ^{NS}
Errores por Distorsión	3.64 (2.61)	2.84 (2.15)	1.32	.096 ^{NS}	.028	1.24	.108 ^{NS}
Errores por Perseveración	0.24 (0.52)	0.22 (0.51)	0.17	.861 ^{NS}	.013	-0.25	.802 ^{NS}
Errores por Rotación	0.68 (0.80)	0.28 (0.54)	2.47	.016*	.025	-2.40	.016*
Errores por Desplazamiento	1.12 (1.09)	0.41 (0.55)	3.40	.001**	.161	2.87	.002**
Errores por Tamaño	0.36 (0.91)	0.11 (0.53)	1.48	.143 ^{NS}	.037	-1.66	.097 ^{NS}
Total de errores a la derecha	4.12 (2.39)	2.92 (2.05)	2.12	.019*	.070	1.92	.027*
Total de errores a la izquierda	1.72 (1.65)	1.16 (0.87)	1.56	.065 ^{NS}	.048	1.16	.124 ^{NS}

N.S. = NO significativo ($P > .05$) * = Significativo al 5% ($P < .05$) ** = Altamente significativo al 1% ($P < .01$) TRVB: Test de Retención Visual de Benton

Memoria verbal (tabla 40). En las numerosas variables que se generan en el instrumento que evalúa la memoria verbal (tabla 35) no se han encontrado diferencias que sean estadísticamente significativas ($p > .05$) en ninguna de las variables. Solamente hay una de ellas, *Total de Intrusiones en RI*, donde el test MW ha determinado

significación ($p < .05$) que puede ser indicio de diferencias dada la no normalidad de esta variable. De ser cierto, los sujetos NAL mostrarían puntuaciones más altas que los sujetos de comparación, con efecto muy pequeño aunque debe ser tomado con cautela.

Tabla 40. Análisis Comparativo entre Grupos. Memoria Verbal

Variables TAVECI	NAL (N=25)	NAS (N=37)	<i>T de Student</i>			<i>Mann-Whitney</i>	
	Media (D.E.)	Media (D.E.)	Valor T	P valor	T.E. o R^2	Valor Z	P valor
Recuerdo inmediato lista A-1	5.16 (1.77)	5.24 (1.59)	-0.19	.423 ^{NS}	.001	-0.42	.340 ^{NS}
Recuerdo inmediato lista A-5	10.84 (3.45)	10.92 (2.63)	-0.10	.459 ^{NS}	.000	-0.35	.366 ^{NS}
Recuerdo inmediato total lista A	42.60 (12.45)	42.95 (10.68)	-0.12	.453 ^{NS}	.000	-0.09	.465 ^{NS}
Recuerdo inmediato lista B	4.88 (2.11)	4.97 (1.54)	-0.20	.420 ^{NS}	.001	-0.72	.239 ^{NS}
Región de Primacía lista A	30.96 (6.89)	31.92 (11.06)	-0.39	.350 ^{NS}	.002	-0.44	.333 ^{NS}
Región media lista A	41.39 (8.33)	38.78 (10.21)	1.06	.146 ^{NS}	.018	0.85	.201 ^{NS}
Región de Recencia lista A	24.08 (5.70)	24.76 (8.03)	-0.36	.358 ^{NS}	.002	-0.61	.273 ^{NS}
Curva Aprendizaje	1.40 (0.88)	1.47 (0.54)	-0.40	.346 ^{NS}	.003	-0.04	.487 ^{NS}
Recuerdo libre a CP	9.64 (2.80)	9.81 (2.97)	-0.23	.411 ^{NS}	.001	-0.20	.422 ^{NS}
Recuerdo con claves a CP	9.84 (3.46)	10.32 (2.66)	-0.62	.268 ^{NS}	.006	-0.17	.433 ^{NS}
Recuerdo libre a LP	9.64 (2.94)	10.03 (3.18)	-0.48	.315 ^{NS}	.004	-0.54	.299 ^{NS}
Recuerdo con claves a LP	9.60 (2.74)	9.81 (3.28)	-0.26	.397 ^{NS}	.001	-0.47	.322 ^{NS}
Total de Perseveraciones	5.56 (4.48)	4.92 (3.39)	0.64	.262 ^{NS}	.007	0.32	.378 ^{NS}
Total de Intrusiones en RI	3.48 (3.31)	2.30 (3.06)	1.44	.077 ^{NS}	.034	2.07	.019 [*]
Total de Intrusiones en RCI	1.20 (1.47)	1.08 (2.10)	0.24	.403 ^{NS}	.001	1.21	.116 ^{NS}
Total de Aciertos Reconocimiento	13.08 (2.23)	13.86 (1.27)	-1.59	.060 ^{NS}	.049	-1.14	.128 ^{NS}
Falsos positivos Reconocimiento	1.48 (2.18)	1.49 (2.43)	-0.01	.495 ^{NS}	.000	-0.24	.405 ^{NS}
Índice de Discriminabilidad	92.44 (7.86)	94.25 (7.09)	-0.94	.175 ^{NS}	.015	-0.79	.218 ^{NS}
Índice de Sesgo	-0.17 (0.74)	0.03 (0.69)	-0.91	.183 ^{NS}	.018	-1.00	.161 ^{NS}
Índice 3	13.88 (37.84)	12.88 (44.24)	0.09	.464 ^{NS}	.000	0.50	.311 ^{NS}
Índice 4	14.10 (31.66)	16.56 (36.86)	-0.27	.393 ^{NS}	.001	-0.21	.419 ^{NS}
Índice 5	-3.87 (11.35)	-2.62 (14.30)	-0.37	.357 ^{NS}	.002	-0.44	.331 ^{NS}
Índice 6	3.01 (23.25)	1.25 (22.77)	0.30	.385 ^{NS}	.001	0.27	.397 ^{NS}
Índice 7	3.51 (29.13)	0.66 (21.25)	0.44	.329 ^{NS}	.003	0.30	.385 ^{NS}
Índice 8	-26.59 (18.79)	-28.17 (20.45)	0.31	.379 ^{NS}	.002	0.01	.496 ^{NS}
Índice 9	-26.24 (17.40)	-27.60 (18.93)	0.29	.376 ^{NS}	.001	0.30	.386 ^{NS}

N.S. = NO significativo ($P > .05$) * = Significativo al 5% ($P < .05$) CP= Corto plazo; LP= Largo plazo

Memoria verbal lógica y Memoria semántica (tabla 41). No se han encontrado diferencias significativas ($p > .05$) entre los grupos.

Tabla 41: Análisis Comparativo entre Grupos. Memoria Verbal Lógica. Memoria Semántica.

Variables	NAL (N=25)	NAS (N=37)	<i>T de Student</i>			<i>Mann-Whitney</i>	
	Media (D.E.)	Media (D.E.)	Valor T	P valor	T.E. o R^2	Valor Z	P valor
Historia inmediato	3.88 (0.33)	3.89 (0.32)	-0.14	.443 ^{NS}	.000	-0.14	.595 ^{NS}
Historia Demorado	3.68 (0.56)	3.84 (0.37)	-1.24	.093 ^{NS}	.029	-1.17	.149 ^{NS}
WISC – Vocabulario	36.64 (9.63)	39.54 (11.24)	-1.06	.148 ^{NS}	.018	-0.99	.163 ^{NS}

N.S. = NO significativo ($P > .05$)

A modo de conclusión, en la mayoría las variables planteadas para esta hipótesis no se obtienen resultados que la apoyen excepto en algunas variables de memoria visual.

5.2.5. Funcionamiento Ejecutivo

Objetivo específico 5- Hipótesis nº 5

En la variable de *Puntuación Total* de la prueba FAB que mide el Rendimiento ejecutivo global, se han encontrado diferencias altamente significativas ($p < .01$) con un tamaño del efecto moderado; la media de los casos del grupo NAL es inferior a la media de los participantes de comparación (tabla 42).

Y en cuanto a las variables de *Flexibilidad Cognitiva* (tabla 42) hemos encontrado lo siguiente:

- En las puntuaciones de *WSCT-Errores Totales*, *WSCT-Errores Perseverativos* y *WSCT-Número de Categorías Completadas* aparecen diferencias altamente significativas ($p < .01$ en los dos procedimientos) siendo las medias del grupo

con leucemia más elevada que la media del grupo NAS. Los tamaños del efecto son leves en los dos primeros casos y moderado bajo en el último.

- En las variables *WSCT-Respuestas Conceptuales* y *WSCT-Respuestas Correctas* se han encontrado diferencias significativa ($p < .05$, efecto leve y $p < .05$, efecto pequeño respectivamente) y en ambos casos la media del grupo NAL es menor que la media del grupo de comparación.

- En *WSCT-Fallos* también se ha encontrado una diferencia significativa ($p < .05$ con efecto pequeño) siendo la media de los niños leucemia en remisión más alta que la media de los que no padecen la enfermedad.

Tabla 42. Análisis Comparativo entre Grupos. Rendimientos Ejecutivos Globales. Flexibilidad Cognitiva

Variables	NAL (N=25)	NAS (N=37)	T de Student			Mann-Whitney	
	Media (D.E.)	Media (D.E.)	Valor T	P valor	T.E. o R ²	Valor Z	P valor
Rendimientos ejecutivos globales							
FAB – Puntuación Total	16.96 (1.10)	17.62 (0.59)	-2.75	.004**	.136	-2.61	.004**
Flexibilidad cognitiva							
TMT - B – Tiempo	137.64 (80.30)	113.89 (55.40)	-1.55	.064 ^{NS}	.031	0.97	.169 ^{NS}
TMT - B – Errores	7.88 (12.19)	4.34 (7.09)	-1.80	.070 ^{NS}	.023	1.19	.120 ^{NS}
WCST – Respuestas Correctas	43.92 (8.46)	47.68 (6.55)	-1.97	.027 *	.061	-1.85	.033 *
WCST – Errores Totales	20.08 (8.46)	15.51 (5.68)	2.54	.007**	.097	2.28	.010**
WCST – Errores Perseverativos	9.76 (4.40)	4.57 (4.00)	4.81	<.000**	.279	4.54	<.000**
WCST – Errores No Perseverativos	9.96 (6.36)	10.62 (5.18)	-0.45	.378 ^{NS}	.003	-0.81	.210 ^{NS}
WCST – Respuestas conceptuales	37.92 (9.50)	43.68 (9.35)	-2.36	.011 *	.085	-2.19	.014 *
WCST – Nº Categorías completadas	3.00 (0.87)	3.68 (0.94)	-2.86	.003**	.120	-2.67	.003**
WCST – Intentos Categoría 1	14.44 (6.44)	13.49 (4.19)	0.71	.141 ^{NS}	.008	0.35	.366 ^{NS}
WCST – Fallos	0.80 (1.08)	0.32 (0.58)	2.01	.014 *	.078	1.72	.047 *

N.S. = NO significativo ($P > .05$) * = Significativo al 5% ($P < .05$) ** = Altamente significativo al 1% ($P < .01$) FAB= batería de evaluación frontal;

TMT-B-tiempo= tiempo empleado en la ejecución del Trail Making Test-B; TMT-B-error= errores cometidos en la ejecución del Trail Making Test-B;

WCST= Wisconsin Sorting Cards Test (test de clasificación de tarjetas de Wisconsin).

En las variables de *Fluidez Verbal* (tabla 43) no hemos encontrado diferencias significativas en dos de las tres variables. Sin embargo, en *Fluidez Verbal de Acciones*

mientras que el test de Student se queda cerca de determinar significación ($p < .10$), la alternativa no paramétrica MW presenta un indicio de posible significación ($p < .05$). Como la variable se comporta de acuerdo a la curva normal, el resultado proporcionado por la t de Student tiene más potencia y es más representativo. En todo caso, de haber diferencia sería con efecto pequeño, y la significación ofrece dudas.

Tabla 43: Análisis Comparativo entre Grupos. Fluidez Verbal.

Variables	NAL (N=25)	NAS (N=37)	<i>T de Student</i>			<i>Mann-Whitney</i>	
	Media (D.E.)	Media (D.E.)	Valor T	P valor	T.E. o R^2	Valor Z	P valor
Fluidez Verbal Semántica	19.16 (5.68)	17.27 (6.26)	1.21	.115 ^{NS}	.024	1.51	.067 ^{NS}
Fluidez Verbal Fonética	8.68 (4.30)	9.68 (4.10)	-0.92	.180 ^{NS}	.014	-1.02	.157 ^{NS}
Fluidez Verbal de Acciones	12.76 (3.28)	14.22 (3.61)	-1.62	.056 ^{NS}	.042	-1.70	.045 [*]

N.S. = NO significativo ($P > .05$) * = Significativo al 5% ($P < .05$)

Al respecto de las variables de *Control Atencional* (tabla 44) los resultados indican que no hemos encontrado diferencias sólidas que se puedan sostener como estadísticamente significativas ($p > .05$) entre ambos grupos comparados. Solamente el test de MW detecta una ligera significación en la variable *WISC-Letras y Números*, pero no está refrendada por la prueba de Student y en todo caso el efecto sería muy pequeño, por lo que no se sostiene con fortaleza.

Tabla 44. Análisis Comparativo entre Grupos. Control Atencional.

Variables	NAL (N=25)	NAS (N=37)	<i>T de Student</i>			<i>Mann-Whitney</i>	
	Media (D.E.)	Media (D.E.)	Valor T	P valor	T.E. o R^2	Valor Z	P valor
WISC – Dígitos Inverso	6.64 (1.08)	7.22 (1.64)	-1.55	.064 ^{NS}	.038	-1.40	.082 ^{NS}
WISC – Letras y Números	15.96 (3.09)	17.03 (3.53)	-1.23	.112 ^{NS}	.024	-1.70	.045 [*]

N.S. = NO significativo ($P > .05$) * = Significativo al 5% ($P < .05$)

En cuanto a las variables de *Planificación*, la tabla 45 muestra que se han encontrado diferencias significativas en algunas de las variables, teniendo los resultados de ambos test, paramétrico y no paramétrico, un alto grado de coincidencia. Las diferencias remarcan que en todas las variables de este constructo los sujetos del grupo

NAL tienen un valor promedio superior a los sujetos del grupo de comparación. No obstante, solo han alcanzado significación estadística se ha probado: en *Hanoi-5 Movimientos* y *Hanoi-6 Movimientos* con $p < .01$ y efecto leve; en *Hanoi 2-Tiempo* con $p < .01$ y efecto aún más leve; y en *Hanoi-2 Movimientos*, *Hanoi 5-Tiempo* y *Hanoi 6-Tiempo*, todos ellos con $p < .05$ y con tamaño del efecto pequeños.

Tabla 45. Análisis Comparativo entre Grupos. Planificación

Variables	NAL (N=25)	NAS (N=37)	T de Student			Mann-Whitney	
	Media (D.E.)	Media (D.E.)	Valor T	P valor	T.E. R ²	Valor Z	P valor
Hanoi 1 – Movimientos	26.84 (7.54)	26.08 (8.55)	0.36	.361 ^{NS}	.00	0.63	.266 ^{NS}
Hanoi 2 – Movimientos	25.04 (5.94)	22.14 (5.69)	1.88	.032 *	.05	2.25	.012 *
Hanoi 3 – Movimientos	24.52 (7.10)	24.43 (7.14)	0.05	.481 ^{NS}	.00	0.24	.405 ^{NS}
Hanoi 4 – Movimientos	24.40 (7.36)	23.57 (8.13)	0.41	.342 ^{NS}	.00	0.76	.225 ^{NS}
Hanoi 5 – Movimientos	23.24 (7.91)	19.38 (4.60)	2.43	.009**	.09	2.04	.021 *
Hanoi 6 – Movimientos	23.08 (7.09)	19.30 (4.42)	2.59	.006**	.10	2.27	.011 *
Hanoi 1 – Tiempo	119.52 (76.75)	93.32 (40.40)	1.57	.042 *	.04	0.89	.189 ^{NS}
Hanoi 2 – Tiempo	87.48 (40.37)	66.95 (26.94)	2.40	.009**	.00	2.12	.017 *
Hanoi 3 – Tiempo	77.72 (37.88)	72.70 (35.96)	0.53	.300 ^{NS}	.00	0.70	.243 ^{NS}
Hanoi 4 – Tiempo	80.72 (43.99)	66.51 (35.01)	1.41	.082 ^{NS}	.03	1.31	.097 ^{NS}
Hanoi 5 – Tiempo	70.32 (42.23)	51.51 (25.54)	1.99	.027 *	.07	1.65	.049 *
Hanoi 6 – Tiempo	61.32 (30.69)	46.84 (25.35)	2.03	.023 *	.06	2.08	.019 *

N.S. = NO significativo ($P > .05$) * = Significativo al 5% ($P < .05$) ** = Altamente significativo al 1% ($P < .01$)

Y para terminar con esta hipótesis, al contrastar las variables de *Categorización* (tabla 46) apenas hemos encontrado diferencias entre los grupos. Solamente se puede admitir la significación estadística ($p < .05$ con ambos métodos) en la variable del test TAVECI que refleja la utilización de estrategias semánticas de memoria en el recuerdo inmediato de la lista B, en la cual el grupo NAL obtiene un promedio menor que los sujetos del grupo NAS, aunque el tamaño del efecto es bajo.

Tabla 46. Análisis Comparativo entre Grupos. Categorización. Razonamiento.

Variables	NAL (N=25)	NAS (N=37)	T de Student			Mann-Whitney	
	Media (D.E.)	Media (D.E.)	Valor T	P valor	T.E. o R ²	Valor Z	P valor
Categorización							
WISC – Conceptos	16.28 (4.52)	17.38 (3.14)	-1.13	.132 ^{NS}	.021	-0.58	.282 ^{NS}
TAVECI – Semántica RI-A	12.28 (9.25)	12.57 (7.32)	-0.14	.446 ^{NS}	.000	-0.56	.290 ^{NS}
TAVECI – Semántica RI-B	0.92 (1.04)	1.54 (1.17)	-2.14	.018 [*]	.071	-2.12	.017 [*]
TAVECI – Semántica RL-CP	3.28 (2.95)	3.97 (2.61)	-0.97	.167 ^{NS}	.016	-1.49	.070 ^{NS}
TAVECI – Semántica RL-LP	3.52 (2.65)	4.05 (2.79)	-0.76	.227 ^{NS}	.009	-0.85	.199 ^{NS}
Razonamiento							
WISC – Semejanzas	21.88 (6.17)	22.35 (8.82)	-0.23	.409 ^{NS}	.001	-0.45	.328 ^{NS}

N.S. = NO significativo (P>.05) * = Significativo al 5% (P<.05) TAVECI- Semántica RI-A= Puntuación obtenida en el índice de estrategia semántica en el recuerdo inmediato de la lista A del test TAVECI; TAVECI- Semántica RI-B= Puntuación obtenida en el índice de estrategia semántica en el recuerdo inmediato de la lista B del test TAVECI; TAVECI- Semántica RL-CP= Puntuación obtenida en el índice de estrategia semántica en el recuerdo libre a corto plazo del test TAVECI; TAVECI- Semántica RL-LP= Puntuación obtenida en el índice de estrategia semántica en el recuerdo libre a largo plazo del test TAVECI.

5.2.6. Habilidades Visuomotoras y Visuoconstructivas

Objetivo específico 6- Hipótesis nº 6

Habilidades visuomotoras (tabla 47). Solamente aparece una diferencia que se pueda considerar como estadísticamente significativa ($p < .05$ en los dos test empelados) en la variable del test *Purdue Mano No Dominante*, donde se aprecia que la media de los sujetos con leucemia en remisión es superior a los valores obtenidos por el grupo de comparación pero el tamaño del efecto es bajo. En el resto de variables las diferencias no son significativas ($p > .05$).

Tabla 47. Análisis Comparativo entre Grupos. Habilidades Visuomotoras (Motricidad Fina).

Variables Purdue	NAL (N=25)	NAS (N=37)	T de Student			Mann-Whitney	
	Media (D.E.)	Media (D.E.)	Valor T	P valor	T. E. o R ²	Valor Z	P valor
Mano dominante	13.64 (2.239)	13.38 (2.14)	0.46	.322 ^{NS}	.004	0.29	.388 ^{NS}
Mano no dominante	13.40 (2.66)	12.19 (2.18)	1.96	.028 *	.060	1.75	.040 *
Ambas manos	9.40 (2.22)	9.54 (1.71)	-0.28	.390 ^{NS}	.001	-0.33	.371 ^{NS}
Ensamblaje	6.80 (1.71)	6.92 (1.78)	-0.26	.397 ^{NS}	.001	-0.38	.355 ^{NS}

N.S. = NO significativo (P>.05) * = Significativo al 5% (P<.05)

Habilidades visuconstructivas. No se observan diferencias estadísticamente significativas (p>.05) entre ambos grupos (tablas 48 y 49), siendo sus resultados muy semejantes entre sí.

Tabla 48. Análisis Comparativo entre Grupos. Habilidades Visuconstructivas.

Variables	NAL N=25	NAS N=37	T de Student			Mann-Whitney	
	Media (D.E.)	Media (D.E.)	Valor T	P valor	T.E. o R ²	Valor Z	P valor
WISC – Cubos	31.92 (14.13)	33.89 (12.46)	-0.58	.282 ^{NS}	.006	-0.70	.243 ^{NS}
FCRO – Copia	30.74 (5.90)	31.97 (5.27)	-0.86	.297 ^{NS}	.012	-1.18	.120 ^{NS}
FCRO – Copia - Tiempo	220.56 (88.46)	210.30 (56.62)	0.59	.290 ^{NS}	.005	0.05	.482 ^{NS}

N.S. = NO significativo (P>.05) FCRO= Test de la Figura Compleja de Rey-Osterreich

Tabla 49. Análisis Comparativo entre Grupos. Habilidades Visuconstructivas. (Tipo de Ejecución)

Variable: Tipo de Ejecución Figura de Rey	Grupo		Test Chi cuadrado		
	NAL (N=25)	NAS (N=37)	Valor Chi ²	P valor	R ²
Construcción sobre el armazón	32.0 % (8)	37.8 % (14)	9.02	.108 ^{NS}	.127
Detalles englobados en un armazón	16.0 % (4)	2.7 % (1)			
Contorno general	4.0 % (1)	16.2 % (6)			
Yuxtaposición de detalles	40.0 % (10)	40.5 % (15)			
Detalles sobre un fondo confuso	0 % (–)	2.7 % (1)			
Garabatos	8.0 % (2)	0 % (–)			

N.S. = NO significativo (P>.05)

5.2.7. Praxias Gestuales

Objetivo específico 7- Hipótesis nº 7

En las variables correspondientes a *Praxias Gestuales* (tabla 50) no hemos encontrado ninguna diferencia que se pueda admitir como estadísticamente significativa ($p > .05$) entre los dos grupos de participantes comparados.

Tabla 50. Análisis Comparativo entre Grupos. Praxias Gestuales

Variables Escala Praxias	NAL (N=25)	NAS (N=37)	T de Student			Mann-Whitney	
	Media (D.E.)	Media (D.E.)	Valor T	P valor	T.E. R ²	Valor Z	P valor
No Simbólicas	9.16 (0.90)	9.05 (1.39)	0.34	.369 ^{NS}	.002	0.26	.402 ^{NS}
Buco-Faciales	9.96 (0.20)	10.00 (0.00)	-1.22	.114 ^{NS}	.024	-1.22	.403 ^{NS}
Simbólicas reflexivas sin objeto	10.00 (0.00)	9.95 (0.33)	0.82	.208 ^{NS}	.011	0.82	.497 ^{NS}
Simbólicas reflexivas con objeto	10.00 (0.00)	9.97 (0.16)	0.82	.208 ^{NS}	.011	0.82	.497 ^{NS}
Praxias Ideatorias	10.00 (0.00)	9.97 (0.16)	0.82	.208 ^{NS}	.011	0.82	.497 ^{NS}

N.S. = NO significativo ($P > .05$)

5.2.8. Alteraciones Emocionales y Conductuales

Objetivo específico 8- Hipótesis nº 8

Los resultados obtenidos se resumen en la tabla 51. Hemos encontrado que en todas las variables de este cuestionario los valores promedio de los sujetos del grupo NAL son notablemente más altos que los de los sujetos del grupo NAS. Todas estas diferencias son altamente significativas con $p < .01$ al menos y con efectos de tamaño moderado y alto. Concretamente, el tamaño del efecto es mayor en: *Retraimiento* (27.9%), *Externalización* (24.1%), *Conductas Agresivas* (22.6%) y en *Internalización* (23%). El menor de todos aparece en *Ansiedad/Depresión* (13.1%). Por tanto estos

resultados apoyan nuestra hipótesis ya que se puede decir que los participantes con leucemia en fase de remisión difieren del grupo de comparación en estos constructos.

Tabla 51. Análisis Comparativo entre Grupos. Situación Conductual y Emocional

Variables	NAL (N=21)	NAS (N=25)	T de Student			Mann-Whitney	
	Media (D.E.)	Media (D.E.)	Valor T	P valor	T. E. R ²	Valor Z	P valor
Retraimiento	3.90 (3.43)	0.76 (1.53)	3.88	<.000**	.279	3.97	<.000**
Quejas somáticas	2.19 (2.56)	0.56 (1.04)	2.73	.005**	.162	2.89	.002**
Ansiedad/Depresión	5.62 (4.66)	2.52 (3.50)	2.57	.007**	.131	2.77	.002**
Problemas Sociales	3.86 (3.14)	1.20 (1.87)	3.56	.001**	.223	3.56	.000**
Alteración Pensamiento	1.29 (1.49)	0.24 (0.83)	2.87	.003**	.170	3.48	.000**
Problemas Atención	7.14 (4.95)	2.76 (4.06)	3.30	.001**	.199	3.08	.001**
Conducta Infractora	2.24 (2.00)	0.80 (1.19)	3.02	.002**	.172	2.77	.003**
Conducta Agresiva	10.14 (6.00)	4.32 (4.90)	3.62	.001**	.230	3.39	.001**
Problemas Internalización	11.71 (9.11)	3.84 (5.62)	3.58	.001**	.226	3.38	.001**
Problemas Externalización	12.38 (7.22)	5.12 (5.95)	3.74	.000**	.241	3.33	.001**

N.S. = NO significativo (P>.05) * = Significativo al 5% (P<.05) ** = Altamente significativo al 1% (P<.01)

5.3. Análisis de Correlación en el Grupo NAL

En este objetivo, se consideró únicamente el grupo de Niños y Adolescentes con Leucemia en Fase de Remisión (NAL). Para el estudio de estas correlaciones, se ha optado por emplear el procedimiento no paramétrico de Spearman. Habitualmente, para estudiar la correlación entre un par de variables cuantitativas se emplea el Coeficiente de Pearson. En nuestro caso, dada la falta de normalidad de algunas de las variables, así como el reducido número de casos de los grupos, se ha empleado el Coeficiente de Spearman. Además en los casos donde las variables son normales y el tamaño de la muestra suficientemente alto, ambos coeficientes tienden a valores similares entre sí.

Por otra parte, el tamaño de la muestra está muy relacionado con la significación, de modo que un mismo valor de correlación tiene una p más alta con tamaños muestrales pequeños por lo que es difícil que alcance significación y tiene una p más baja con tamaños muestrales mayores, de manera que es más fácil que aparezca como significativa. Por este motivo, aunque en las tablas que siguen se indica la significación (con * o con **) o no (NS) del coeficiente, es más importante que se preste más atención al valor de los coeficientes que indican la intensidad. Ésta, considerada en términos absolutos [0-1], se puede tomar como leve desde .300, como moderada de .500 y como ya elevada de .700; en tanto que por el signo se interpreta, como se sabe, el sentido de la relación: positivo es relación directa y negativo es relación inversa. En las tablas que siguen se han marcado en negrita los valores superiores a $\pm .400$ sean o no significativos, puesto que corresponde con coeficientes muy a tener en cuenta.

5.3.1. Rendimiento Cognitivo Global

Hemos encontrado una correlación altamente significativa entre la puntuación total del MMSE y la variable *Edad de Inicio de la Enfermedad* (Tabla 52) más allá de su significación estadística (que recordamos está muy vinculada al tamaño muestral de cada grupo). En menor medida, hemos encontrado también correlación entre la puntuación total del MMSE y la variable *Ausencia Escolar* aunque, como ya hemos comentado anteriormente, no la consideramos suficientemente significativa. El resto de variables no presentan correlaciones significativas de interés.

Tabla 52. Análisis correlacional. Rendimiento cognitivo global

Variables	<i>Edad de inicio enfermedad</i>	<i>Tiempo desde el fin del tratamiento</i>	<i>Ausencia escolar</i>	<i>Clases de apoyo</i>
MMSE	.493**	.003 ^{NS}	.359 *	.208 ^{NS}

N.S. = NO significativo (P>.05) * = Significativo al 5% (P<.05) ** = Altamente significativo al 1% (P<.01)

5.3.2. Atención

En la tabla 53 se pueden ver las correlaciones encontradas entre las variables correspondientes. Como hemos precisado al comienzo de este apartado, aunque aparecen correlaciones con un coeficiente que indicaría significación, hemos de fijarnos en su valor y, por tanto, no hay variables en el constructo que correlacionen con nuestras variables de temporalidad.

Tabla 53. Análisis correlacional. Atención

Variables	Edad de inicio enfermedad	Tiempo desde el fin del tratamiento	Ausencia escolar	Clases de apoyo
D2 – Total Respuestas	.063 ^{NS}	-.011 ^{NS}	.063 ^{NS}	-.011 ^{NS}
D2 – Aciertos	-.065 ^{NS}	-.151 ^{NS}	-.065 ^{NS}	-.151 ^{NS}
D2 – Omisiones	.050 ^{NS}	.022 ^{NS}	.050 ^{NS}	.022 ^{NS}
D2 – Comisiones	-.319 [*]	-.199 ^{NS}	-.319 [*]	-.199 ^{NS}
D2 – Índice efectividad	.057 ^{NS}	-.028 ^{NS}	.057 ^{NS}	-.028 ^{NS}
D2 – Índice concentración	.029 ^{NS}	-.076 ^{NS}	.029 ^{NS}	-.076 ^{NS}
D2 – Índice variabilidad	.344 [*]	.301 [*]	.344 [*]	.301 [*]
WISC - Dígitos Directo	-.229 ^{NS}	-.186 ^{NS}	-.229 ^{NS}	-.186 ^{NS}
WISC – Claves	-.144 ^{NS}	-.084 ^{NS}	-.144 ^{NS}	-.084 ^{NS}
WISC - Búsqueda Símbolos	.119 ^{NS}	.022 ^{NS}	.119 ^{NS}	.022 ^{NS}
TMT-A	.110 ^{NS}	.199 ^{NS}	.305 ^{NS}	.247 ^{NS}
TMT-A-Error	.058 ^{NS}	.325 ^{NS}	.164 ^{NS}	.102 ^{NS}
WISC -VP	.191 ^{NS}	.017 ^{NS}	.003 ^{NS}	.103 ^{NS}

N.S. = NO significativo (P>.05) * = Significativo al 5% (P<.05) ** = Altamente significativo al 1% (P<.01)

5.3.3. Lenguaje

Para esta variable, no hemos encontrado correlaciones de interés (Tabla 54), ya que los valores no son lo suficientemente elevados como para considerarlos estadísticamente significativos.

Tabla 54. Análisis correlacional. Comprensión Auditiva

Variables	Edad de inicio enfermedad	Tiempo desde el fin del tratamiento	Ausencia escolar	Clases de apoyo
Discriminación	.071 ^{NS}	-.031 ^{NS}	.205 ^{NS}	.395 ^{**}
Órdenes	.154 ^{NS}	-.010 ^{NS}	.297 [*]	.149 ^{NS}
Material ideativo	.150 ^{NS}	.322 ^{NS}	.174 ^{NS}	.134 ^{NS}

N.S. = NO significativo (P>.05) * = Significativo al 5% (P<.05) ** = Altamente significativo al 1% (P<.01)

Expresión oral. Hemos encontrado algunas correlaciones de interés (Tabla 55):

- La variable *Edad de Inicio de la Enfermedad* correlacionó significativamente ($p < .05$) de forma moderada con la variable *Boston Test* (relación directa).
- La *Ausencia Escolar* resultó estar relacionada de forma moderada ($p < .01$) con la variable de *Secuencias Automatizadas*.
- En las variables *Tiempo Transcurrido desde el Fin del Tratamiento* hasta la realización de la evaluación neuropsicológica y *Clases de Apoyo* no aparecieron correlaciones en ninguna de las variables del constructo.

Tabla 55. Análisis correlacional. Expresión Oral

Variables	<u>Edad de inicio enfermedad</u>	<u>Tiempo desde el fin del tratamiento</u>	<u>Ausencia escolar</u>	<u>Clases de apoyo</u>
Secuencias automatizadas	--	--	.478**	.318 ^{NS}
Repetición	.266 ^{NS}	.092 ^{NS}	.248 ^{NS}	.216 ^{NS}
Denominación	-.043 ^{NS}	.227 ^{NS}	.020 ^{NS}	.107 ^{NS}
Test de Boston	.542**	-.327 ^{NS}	.183 ^{NS}	.262 ^{NS}

N.S. = NO significativo ($P > .05$) ** = Altamente significativo al 1% ($P < .01$)

Lectura. (Tabla 56).

- La variable *Edad de Inicio de la Enfermedad* se relaciona de forma moderada con las variables de *Lectura de Oraciones* (relación directa), *Comprensión de Oraciones* (relación directa) y *Comprensión Lectora* (relación directa).
- La variable *Clases de Apoyo* escolar recibidas resultó correlacionar de forma directa y moderada con las variables de *Identificación de Palabras* y *Lectura en Voz Alta*.
- No hemos encontrado variables lingüísticas que correlacionen con las variables *Tiempo Transcurrido desde el Fin del Tratamiento* y *Ausencia Escolar*.

Tabla 56. Análisis correlacional. Lectura

Variables	<u>Edad de inicio</u> <u>enfermedad</u>	<u>Tiempo desde el fin del</u> <u>tratamiento</u>	<u>Ausencia escolar</u>	<u>Clases de apoyo</u>
Reconocimiento Simbólico	-.298 ^{NS}	.000 ^{NS}	-.213 ^{NS}	.199 ^{NS}
Identificación palabras	.012 ^{NS}	.127 ^{NS}	.102 ^{NS}	.402^{NS}
Lectura voz alta	.028 ^{NS}	-.113 ^{NS}	.070 ^{NS}	.482^{NS}
Lectura oraciones	.521**	-.125 ^{NS}	.002 ^{NS}	.344 ^{NS}
Comprensión oraciones	.463**	.122 ^{NS}	.041 ^{NS}	.283 ^{NS}
Comprensión lectura	.463**	-.079 ^{NS}	-.121 ^{NS}	-.108 ^{NS}

N.S. = NO significativo (P>.05) ** = Altamente significativo al 1% (P<.01)

Escritura. Hemos encontrado las siguientes correlaciones (Tabla 57):

- La *Edad de Inicio de la Enfermedad* correlacionó de forma altamente significativa ($p<.01$) con todas las variables del constructo (relación directa).

- En el resto de variables no aparecieron correlaciones en ninguna de las variables del constructo.

Tabla 57. Análisis correlacional. Escritura

Variables	<u>Edad de inicio</u> <u>enfermedad</u>	<u>Tiempo desde el fin del</u> <u>tratamiento</u>	<u>Ausencia escolar</u>	<u>Clases de apoyo</u>
Mecánica escritura	.524**	-.160 ^{NS}	-.128 ^{NS}	-.127 ^{NS}
Habilidades Codificadoras	.604**	-.013 ^{NS}	-.019 ^{NS}	-.073 ^{NS}
Denominación escrita	.479**	-.316 ^{NS}	-.174 ^{NS}	-.033 ^{NS}
Escritura narrativa	.487**	-.136 ^{NS}	.067 ^{NS}	-.037 ^{NS}

N.S. = NO significativo (P>.05) ** = Altamente significativo al 1% (P<.01)

5.3.4. Aprendizaje y Memoria

Memoria visuoconstructiva. Hemos encontrado algunas correlaciones de interés (Tabla 58):

- La variable *Edad de Inicio de la Enfermedad* correlacionó de forma moderada con la variable de *FCRO-Memoria* (relación directa).

- En las variables *Tiempo Transcurrido desde el Fin del Tratamiento*, *Ausencia Escolar* y *Apoyo Escolar* no encontramos correlaciones con ninguna de las variables del constructo.

Tabla 58. Análisis correlacional. Memoria Visuoconstructiva

Variables	Edad de inicio enfermedad	Tiempo desde el fin del tratamiento	Ausencia escolar	Clases de apoyo
FCRO – Memoria	.538**	-.030 ^{NS}	.052 ^{NS}	-.042 ^{NS}
FCRO – Memoria- Tiempo	.309 ^{NS}	-.228 ^{NS}	.038 ^{NS}	.073 ^{NS}
FCRO - Tipo de copia de memoria	-.254 ^{NS}	-.272 ^{NS}	-.119 ^{NS}	-.093 ^{NS}

N.S. = NO significativo (P>.05) ** = Altamente significativo al 1% (P<.01) FCRO= Test de la Figura Compleja de Rey-Osterrecich

Memoria visual. Para este constructo hemos encontrado varias correlaciones altamente significativas con la variable *Edad de Inicio de la Enfermedad* (Tabla 59):

- Dicha variable correlacionó de forma elevada con las variables *Puntuación Total* (relación directa), *Errores Totales* (inversa), *Errores por Distorsión* (relación inversa), *Errores por Rotación* (inversa) *Errores por Desplazamiento* (inversa) de la lámina.

- En el resto de variables no aparecieron correlaciones en ninguna de las variables del constructo.

Tabla 59. Análisis correlacional. Memoria visual

Variables TRVB	Edad de inicio enfermedad	Tiempo desde el fin del tratamiento	Ausencia escolar	Clases de apoyo
Puntuación total	.738**	-.029 ^{NS}	-.006 ^{NS}	-.068 ^{NS}
Errores totales	-.811**	.208 ^{NS}	-.088 ^{NS}	-.074 ^{NS}
Errores por Omisión	-.373 *	-.028 ^{NS}	.132 ^{NS}	.247 ^{NS}
Errores por Distorsión	-.716**	.265 ^{NS}	-.012 ^{NS}	-.035 ^{NS}
Errores por Perseveración	.210 ^{NS}	.142 ^{NS}	-.344 *	-.229 ^{NS}
Errores por Rotación	-.770**	.155 ^{NS}	-.007 ^{NS}	-.038 ^{NS}
Errores por Desplazamiento	-.635**	.234 ^{NS}	-.097 ^{NS}	-.142 ^{NS}

N.S. = NO significativo (P>.05) * = Significativo al 5% (P<.05) ** = Altamente significativo al 1% (P<.01)

Memoria verbal. De entre todas las variables que mide el instrumento, encontramos las siguientes correlaciones de interés (tabla 60):

- La variable *Edad de Inicio de la Enfermedad* se relacionó de forma moderada con las variables *Recuerdo Inmediato Lista A-5*, con la *Curva de Aprendizaje*, con *Recuerdo Libre a Corto Plazo*, con *Recuerdo Libre con Claves a Corto Plazo*, con *Recuerdo Libre a Largo Plazo*, con *Recuerdo con Claves a Largo Plazo* y con la variable *Índice 8* del TAVECI, todas ellas correlaciones directas. También se ha encontrado correlación inversa entre la *Edad de Inicio de la Enfermedad* y la variable *Total de Intrusiones en Recuerdo Inmediato con Claves*.

- Encontramos una correlación moderada entre el *Total de Perseveraciones* y la *Ausencia Escolar*. También correlación significativa entre en *Índice 5* del TAVECI y el número de horas de clases de apoyo recibidas.

- No encontramos correlaciones entre el *Tiempo Transcurrido desde el Fin del Tratamiento* y las variables del constructo.

Tabla 60. Análisis correlacional. Memoria Verbal

VARIABLES TAVECI	Edad de inicio enfermedad	Tiempo desde el fin del tratamiento	Ausencia escolar	Clases de apoyo
Recuerdo inmediato lista A-1	-.025 ^{NS}	.192 ^{NS}	.232 ^{NS}	.042 ^{NS}
Recuerdo inmediato lista A-5	.479**	-.118 ^{NS}	.148 ^{NS}	.105 ^{NS}
Recuerdo inmediato total lista A	.390 [*]	-.015 ^{NS}	.123 ^{NS}	.030 ^{NS}
Recuerdo inmediato lista B	.118 ^{NS}	.079 ^{NS}	-.011 ^{NS}	-.040 ^{NS}
Región de Primacía lista A	.099 ^{NS}	-.304 ^{NS}	-.208 ^{NS}	-.087 ^{NS}
Región media lista A	-.031 ^{NS}	.128 ^{NS}	.211 ^{NS}	-.023 ^{NS}
Región de Recencia lista A	-.230 ^{NS}	.085 ^{NS}	.005 ^{NS}	-.226 ^{NS}
Curva Aprendizaje	.447**	-.048 ^{NS}	-.024 ^{NS}	.022 ^{NS}
Recuerdo libre a CP	.439[*]	-.153 ^{NS}	.225 ^{NS}	.078 ^{NS}
Recuerdo con claves a CP	.570**	.030 ^{NS}	.108 ^{NS}	.123 ^{NS}
Recuerdo libre a LP	.462[*]	-.030 ^{NS}	.171 ^{NS}	-.029 ^{NS}
Recuerdo con claves a LP	.486**	-.103 ^{NS}	.206 ^{NS}	.261 ^{NS}
Total de Perseveraciones	.113 ^{NS}	.186 ^{NS}	.491**	.240 ^{NS}
Total de Intrusiones en RI	-.236 ^{NS}	.180 ^{NS}	.396**	.205 ^{NS}
Total de Intrusiones en RCI	-.453[*]	.266 ^{NS}	.184 ^{NS}	.063 ^{NS}
Total de Aciertos Reconocimiento	.183 ^{NS}	.142 ^{NS}	.173 ^{NS}	-.003 ^{NS}
Falsos positivos Reconocimiento	-.254 ^{NS}	-.270 ^{NS}	-.268 ^{NS}	-.275 ^{NS}
Índice de Discriminabilidad	.274 ^{NS}	.210 ^{NS}	.261 ^{NS}	.187 ^{NS}
Índice de Sesgo	-.170 ^{NS}	-.183 ^{NS}	-.134 ^{NS}	-.258 ^{NS}
Índice 3	-.288 ^{NS}	.153 ^{NS}	.353 [*]	.186 ^{NS}
Índice 4	-.037 ^{NS}	.192 ^{NS}	-.121 ^{NS}	-.067 ^{NS}
Índice 5	-.222 ^{NS}	-.307 ^{NS}	.339 [*]	.446**
Índice 6	-.151 ^{NS}	-.134 ^{NS}	.115 ^{NS}	.150 ^{NS}
Índice 7	.129 ^{NS}	-.015 ^{NS}	-.179 ^{NS}	-.359 [*]
Índice 8	.467**	-.185 ^{NS}	-.045 ^{NS}	-.153 ^{NS}
Índice 9	.392 [*]	-.273 ^{NS}	.061 ^{NS}	.173 ^{NS}

N.S. = NO significativo (P>.05) * = Significativo al 5% (P<.05) ** = Altamente significativo al 1% (P<.01)

Memoria verbal lógica y Memoria semántica. Solo encontramos una correlación significativa (Tabla 61) entre la *Edad de Inicio de la Enfermedad* y la variable *WISC-*

Vocabulario (relación directa). Para el resto de variables no encontramos correlaciones significativas.

Tabla 61. Análisis correlacional. Memoria Verbal Lógica. Memoria Semántica

Variables	Edad de inicio enfermedad	Tiempo desde el fin del tratamiento	Ausencia escolar	Clases de apoyo
Historia inmediato	.154 ^{NS}	-.128 ^{NS}	.373 [*]	.237 ^{NS}
Historia Demorado	.234 ^{NS}	-.158 ^{NS}	.117 ^{NS}	.082 ^{NS}
WISC – Vocabulario	.670 ^{**}	-.030 ^{NS}	.224 ^{NS}	.086 ^{NS}

N.S. = NO significativo (P>.05) * = Significativo al 5% (P<.05) ** = Altamente significativo al 1% (P<.01)

5.3.5. Funcionamiento Ejecutivo

Rendimientos ejecutivos globales y flexibilidad cognitiva. Enumeramos a continuación las correlaciones que hemos encontrado (Tabla 62):

- La variable *Edad de Inicio de la Enfermedad* correlaciona de forma directa con la puntuación total del FAB (moderada) y *WCST-Errores No Perseverativos* (leve); correlación inversa se ha encontrado entre la *Edad de Inicio de la Enfermedad* con las variables *TMT-B-Tiempo* (elevada), *WCST-Errores Totales* (leve) y *WCST-Errores Perseverativos* (leve).

- La variable *Tiempo Transcurrido desde el Fin del Tratamiento* correlacionó levemente y de manera directa con *WCST-Errores Totales*. No hemos encontrado correlaciones relevantes para el resto de variables.

Tabla 62. Análisis correlacional. Rendimientos Ejecutivos Globales. Flexibilidad Cognitiva

Variables	Edad de inicio enfermedad	Tiempo desde el fin del tratamiento	Ausencia escolar	Clases de apoyo
Rendimientos ejecutivos globales				
FAB – Puntuación Total	.506**	-.259 ^{NS}	-.049 ^{NS}	-.098 ^{NS}
Flexibilidad cognitiva				
TMT - B – Tiempo	-.763**	.060 ^{NS}	.011 ^{NS}	-.036 ^{NS}
TMT - B – Errores	.265 ^{NS}	.074 ^{NS}	-.292*	-.175 ^{NS}
WCST – Respuestas correctas	.335*	-.219 ^{NS}	-.052 ^{NS}	.154 ^{NS}
WCST – Errores Totales	-.497**	.422*	.254 ^{NS}	-.028 ^{NS}
WCST – Errores Perseverativos	-.441*	.202 ^{NS}	-.031 ^{NS}	-.135 ^{NS}
WCST – Errores No Perseverativos	.417*	-.196 ^{NS}	-.068 ^{NS}	.137 ^{NS}
WCST – Respuestas conceptuales	.386*	-.181 ^{NS}	.037 ^{NS}	.202 ^{NS}
WCST – Nº Categorías completadas	-.339*	.088 ^{NS}	-.077 ^{NS}	-.240 ^{NS}
WCST – Intentos Categoría 1	-.187 ^{NS}	.200 ^{NS}	-.062 ^{NS}	-.133 ^{NS}

N.S. = NO significativo (P>.05) * = Significativo al 5% (P<.05) ** = Altamente significativo al 1% (P<.01)

Fluidez verbal. (Tabla 63). Encontramos correlación directa entre la variable *Edad de Inicio de la Enfermedad* y las variables *Fluidez Verbal Fonética* (moderada) y de *Fluidez Verbal de Acciones* (leve). El resto de las variables no mostraron correlaciones significativas.

Tabla 63. Análisis correlacional. Fluidez Verbal

Variables	Edad de inicio enfermedad	Tiempo desde el fin del tratamiento	Ausencia escolar	Clases de apoyo
Fluidez Verbal Semántica	.266 ^{NS}	.043 ^{NS}	.078 ^{NS}	.112 ^{NS}
Fluidez Verbal Fonética	.569**	-.196 ^{NS}	.046 ^{NS}	-.149 ^{NS}
Fluidez Verbal de Acciones	.472**	-.064 ^{NS}	.012 ^{NS}	-.149 ^{NS}

N.S. = NO significativo (P>.05) ** = Altamente significativo al 1% (P<.01)

Control atencional. Se encontraron las siguientes correlaciones significativas de interés (Tabla 64):

- La variable *Edad de Inicio de la Enfermedad* correlaciona de forma directa con la variable *WISC-Dígitos Inverso* (moderada) y, de manera elevada, con la variable *WISC-Letras y Números*.

Tabla 64. Análisis correlacional. Control atencional

VARIABLES	Edad de inicio enfermedad	Tiempo desde el fin del tratamiento	Ausencia escolar	Clases de apoyo
WISC – Dígitos Inverso	.606**	-.136 ^{NS}	-.026 ^{NS}	.135 ^{NS}
WISC –Letras y Números	.764**	-.227 ^{NS}	-.046 ^{NS}	-.044 ^{NS}

N.S. = NO significativo (P>.05) * = Significativo al 5% (P<.05) ** = Altamente significativo al 1% (P<.01)

Planificación (Tabla 65): Para este grupo de variables solo hemos encontrado una correlación leve entre la variable *Edad de Inicio de la Enfermedad* y la variable *Hanoi1-Tiempo* (relación inversa). No hemos encontrado correlaciones significativas entre las variables *Tiempo Transcurrido desde el Fin del Tratamiento*, *Ausencia Escolar* y *Clases de Apoyo* con el resto de variables de *Planificación*.

Categorización (Tabla 66). Solo encontramos una correlación moderada (relación directa) entre la variable *Edad de Inicio de la Enfermedad* y la variable *WISC-Conceptos*.

Razonamiento (Tabla 66). Hemos encontrado una correlación moderada (relación directa) entre la puntuación en la subprueba *WISC-Semejanzas* y la variable *Edad de Inicio de la Enfermedad*.

Tabla 65. Análisis correlaciona. Planificación

Variables	Edad de inicio enfermedad	Tiempo desde el fin del tratamiento	Ausencia escolar	Clases de apoyo
Hanoi 1 – Movimientos	-.314 ^{NS}	.304 ^{NS}	.156 ^{NS}	.023 ^{NS}
Hanoi 2 – Movimientos	-.036 ^{NS}	-.116 ^{NS}	.079 ^{NS}	.149 ^{NS}
Hanoi 3 – Movimientos	.117 ^{NS}	-.023 ^{NS}	-.006 ^{NS}	.024 ^{NS}
Hanoi 4 – Movimientos	.047 ^{NS}	-.130 ^{NS}	.025 ^{NS}	-.109 ^{NS}
Hanoi 5 – Movimientos	.058 ^{NS}	-.094 ^{NS}	.059 ^{NS}	-.078 ^{NS}
Hanoi 6 – Movimientos	-.069 ^{NS}	-.003 ^{NS}	-.192 ^{NS}	-.033 ^{NS}
Hanoi 1 – Tiempo	-.472**	.013 ^{NS}	.026 ^{NS}	-.023 ^{NS}
Hanoi 2 – Tiempo	-.213 ^{NS}	-.155 ^{NS}	-.174 ^{NS}	.000 ^{NS}
Hanoi 3 – Tiempo	-.136 ^{NS}	-.133 ^{NS}	-.295 [*]	-.202 ^{NS}
Hanoi 4 – Tiempo	.062 ^{NS}	-.242 ^{NS}	-.271 ^{NS}	-.300 [*]
Hanoi 5 – Tiempo	-.140 ^{NS}	-.114 ^{NS}	-.159 ^{NS}	-.288 [*]
Hanoi 6 – Tiempo	-.140 ^{NS}	-.092 ^{NS}	-.249 ^{NS}	-.079 ^{NS}

N.S. = NO significativo (P>.05) * = Significativo al 5% (P<.05) ** = Altamente significativo al 1% (P<.01)

Tabla 66. Análisis correlacional. Categorización. Razonamiento.

Variables	Edad de inicio enfermedad	Tiempo desde el fin del tratamiento	Ausencia escolar	Clases de apoyo
Categorización				
WISC – Conceptos	.491**	-.104 ^{NS}	.092 ^{NS}	.132 ^{NS}
TAVECI – Semántica RI-A	.167 ^{NS}	.152 ^{NS}	.253 ^{NS}	.136 ^{NS}
TAVECI – Semántica RI-B	-.028 ^{NS}	.011 ^{NS}	.088 ^{NS}	.069 ^{NS}
TAVECI – Semántica RL-CP	.253 ^{NS}	.117 ^{NS}	.326 [*]	.107 ^{NS}
TAVECI – Semántica RL-LP	.100 ^{NS}	.376 ^{NS}	.248 ^{NS}	.036 ^{NS}
Razonamiento				
WISC – Semejanzas	.620**	-.086 ^{NS}	.155 ^{NS}	.050 ^{NS}

N.S. = NO significativo (P>.05) * = Significativo al 5% (P<.05) ** = Altamente significativo al 1% (P<.01) TAVECI- Semántica RI-A= Puntuación obtenida en el índice de estrategia semántica en el recuerdo inmediato de la lista A del test TAVECI; TAVECI- Semántica RI-B= Puntuación obtenida en el índice de estrategia semántica en el recuerdo inmediato de la lista B del test TAVECI; TAVECI- Semántica RL-CP= Puntuación obtenida en el índice de estrategia semántica en el recuerdo libre a corto plazo del test TAVECI; TAVECI- Semántica RL-LP= Puntuación obtenida en el índice de estrategia semántica en el recuerdo libre a largo plazo del test TAVECI.

5.3.6. Habilidades Visuoconstructivas y Visuomotoras

Habilidades visuoconstructivas (Tabla 67):

- Únicamente hemos encontrado correlación entre la variable *Edad de Inicio de la Enfermedad* con todas las variables del constructo; con *WISC-Cubos* (directa/moderada), con *FCRO-Copia* (directa/moderada) y *FCRO-Copia-Tiempo* (inversa/leve).

Tabla 67. Análisis correlacional. Habilidades Visuoconstructivas

Variables	Edad de inicio enfermedad	Tiempo desde el fin del tratamiento	Ausencia escolar	Clases de apoyo
WISC – Cubos	.578**	-.139 ^{NS}	.045 ^{NS}	-.028 ^{NS}
FCRO – Copia	.619**	-.161 ^{NS}	-.043 ^{NS}	-.129 ^{NS}
FCRO – Copia – Tiempo	-.432 *	-.020 ^{NS}	.012 ^{NS}	-.015 ^{NS}

N.S. = NO significativo (P>.05) * = Significativo al 5% (P<.05) ** = Altamente significativo al 1% (P<.01) FCRO= Figura Compleja de Rey-Osterreich

Habilidades visuomotoras (Tabla 68):

- Se encontraron correlaciones moderadas directas entre la *Edad de Inicio de la Enfermedad* y todas las variables del constructo: *Mano Dominante*, *Mano no Dominante*, *Ambas Manos* y *Ensamblaje*. No encontramos relación significativa entre las variables *Tiempo Transcurrido desde el Fin del Tratamiento*, *Ausencia Escolar* y *Clases de Apoyo* con el resto de variables de *Habilidades Visuomotoras*.

Tabla 68. Análisis correlacional. Habilidades Visuomotoras (Motricidad fina)

Variables Purdue	Edad de inicio enfermedad	Tiempo desde el fin del tratamiento	Ausencia escolar	Clases de apoyo
Mano dominante	.402 *	.176 ^{NS}	-.114 ^{NS}	-.039 ^{NS}
Mano no dominante	.595**	.099 ^{NS}	-.043 ^{NS}	.068 ^{NS}
Ambas manos	.618**	-.002 ^{NS}	-.029 ^{NS}	-.049 ^{NS}
Ensamblaje	.590**	.108 ^{NS}	.082 ^{NS}	.154 ^{NS}

N.S. = NO significativo (P>.05) * = Significativo al 5% (P<.05) ** = Altamente significativo al 1% (P<.01)

5.3.7. Praxias Gestuales

Praxias Gestuales (Tabla 69). No hemos encontrado correlaciones relevantes en ninguna de las variables del constructo.

Tabla 69. Análisis correlacional. Praxias Gestuales

Variables Escala Praxias	Edad de inicio enfermedad	Tiempo desde el fin del tratamiento	Ausencia escolar	Clases de apoyo
No Simbólicas	.048 ^{NS}	-.116 ^{NS}	.122 ^{NS}	.152 ^{NS}
Buco-Faciales	.284 ^{NS}	-.043 ^{NS}	-.063 ^{NS}	.028 ^{NS}
Simbólicas reflexivas sin objeto	--	--	--	--
Simbólicas reflexivas con objeto	--	--	.229 ^{NS}	.199 ^{NS}
Praxias Ideatorias	--	--	--	--

N.S. = NO significativo (P>.05) ** = Altamente significativo al 1% (P<.01)

A modo de síntesis, hemos recogido en una única tabla (Tabla 70) todas las correlaciones relevantes que hemos encontrado en nuestro estudio: es decir, aquellas con valores superiores a $\pm .400$ tal y como explicábamos al inicio. Se observa que es principalmente la variable *Edad de Inicio de la Enfermedad* la que correlaciona con gran parte de las variables de rendimiento cognitivo, ya que para las otras tres (*Tiempo Transcurrido desde el Fin del Tratamiento*, *Ausencia Escolar* y *Clases de Apoyo*) solamente se encuentra correlación con variables aisladas. A la vista de estos resultados podríamos afirmar que existe relación entre la edad de inicio de la enfermedad y los rendimientos cognitivos (excepto en el caso de la atención). Para el resto de variables de tiempo no se cumplirían nuestras hipótesis.

Tabla 70. Tabla resumen del Análisis correlacional. Correlaciones de Spearman (valores > .400)

Variables	Edad inicio enfermedad	Tiempo fin tratamiento	Ausencia escolar	Clases apoyo
Rendimiento global				
MMSE	.493	-	-	-
Lenguaje				
Secuencias Automatizadas	-	-	.478	-
Test de Boston	.542	-	-	-
Identificación de palabras	-	-	-	.402
Lectura voz alta		-	-	.482
Lectura oraciones	.521			
Comprensión de oraciones	.463	-	-	-
Comprensión de la lectura	.463	-	-	-
Mecánica de la escritura	.524	-	-	-
Habilidad codificadora	.604	-	-	-
Denominación escrita	.479	-	-	-
Escritura narrativa	.487	-	-	-
Aprendizaje y memoria				
Copia de la FCRO de memoria	.538	-	-	-
TRVB-Puntuación Total	.738	-	-	-
TRVB-Total de errores	-.811	-	-	-
TRVB- Errores de Distorsión	-.716	-	-	-
TRVB- Errores por Rotación	-.770	-	-	-
TRVB- Errores por Desplazamiento	-.635	-	-	-
Recuerdo Inmediato en la lista A5	.479	-	-	-
Curva Aprendizaje	.447	-	-	-
Recuerdo libre a CP	.439	-	-	-
Recuerdo con claves a CP	.570	-	-	-
Recuerdo libre a LP	.462	-	-	-
Recuerdo con claves a LP	.486	-	-	-
Total de Perseveraciones	-	-	.491	-
Total de Intrusiones en RCI	-.453	-	-	-
Índice 5		-	-	.446
Índice 8	.467	-	-	-
WISC-Vocabulario	.670	-	-	-
Funcionamiento ejecutivo				
FAB-Puntuación Total	.506	-	-	-
TMT-B – Tiempo	-.763	-	-	-
WCST-Errores Totales	-.497	.422	-	-
WCST- Errores Perseverativos	-.441	-	-	-
WCST- Errores no Perseverativos	.417	-	-	-
Fluidez Verbal fonética	.569	-	-	-
Fluidez Verbal de acciones	.472	-	-	-
WISC-Dígitos inverso	.606	-	-	-
WISC-Letras y Números	.764	-	-	-
Hanoi 1- tiempo	-.472	-	-	-
WISC-Conceptos	.491	-	-	-
WISC-Semejanzas	.620	-	-	-

Tabla 70 (cont.). Tabla resumen del Análisis correlacional. Correlaciones de Spearman (valores > .400)

Variables	Edad inicio enfermedad	Tiempo fin tratamiento	Ausencia escolar	Clases apoyo
Visuoconstructiva y visuomotora				
WISC- Cubos	.578	-	-	-
FCRO- Copia	.619	-	-	-
FCRO- Copia- tiempo	-.432	-	-	-
Purdue- Mano dominante	.402	-	-	-
Purdue- Mano no dominante	.595	-	-	-
Purdue- Ambas manos	.618	-	-	-
Purdue- Ensamblaje	.590	-	-	-

CAPÍTULO 6

DISCUSIÓN

6. DISCUSIÓN

En este trabajo hemos planteado como objetivo general estudiar y analizar el rendimiento cognitivo de niños y adolescentes con LI en fase de remisión comparándolos con participantes normales que no han padecido ninguna enfermedad y de similares características sociodemográficas. Además, queremos analizar si la edad de inicio de la enfermedad, el tiempo transcurrido desde el fin del tratamiento y la ausencia escolar junto con el número de horas de apoyo que han recibido, influyen sobre los rendimientos cognitivos.

La discusión de los resultados la realizaremos planteando los diferentes puntos de igual forma que en el apartado anterior de resultados, es decir, organizando los hallazgos por objetivos que, a su vez recogen agrupaciones de los diferentes dominios cognitivos.

El primer objetivo consistió en estudiar y analizar el rendimiento cognitivo general de los niños y adolescentes con LI en fase de remisión, comparándolos con sujetos sanos de similares características sociodemográficas. Nuestros resultados muestran diferencias altamente significativas en el MMSE siendo peor el rendimiento del grupo que padeció leucemia. Estos resultados están en línea con los obtenidos por otros autores que encontraron un rendimiento cognitivo general algo inferior en los pacientes con leucemia comparados con controles sanos (Campbell et al., 2009; Kim et al., 2015; Kingma et al., 2002; Robinson et al., 2010). Al margen de los estudios realizados con niños y adolescentes, también se ha observado en población adulta, que en su infancia o adolescencia padeció leucemia, un peor rendimiento cognitivo global (Krull et al. 2013a; y Zeller et al., 2013). No obstante, los estudios consultados muestran

resultados no siempre coincidentes, aunque la presencia de un cierto déficit en el rendimiento cognitivo global de los sujetos que han padecido leucemia parece tener mayor apoyo empírico. La variabilidad de las muestras, las diferentes pruebas utilizadas y, además otros factores como la evolución de los tratamientos en los últimos años, podrían contribuir a explicar la variabilidad de estos resultados. En nuestro estudio, podemos confirmar nuestra hipótesis ya que los resultados obtenidos nos permiten afirmar que los niños y adolescentes que han padecido leucemia tienen un peor rendimiento cognitivo general al compararlos con un grupo de niños sanos.

El segundo objetivo de nuestro trabajo fue estudiar y analizar el rendimiento cognitivo de niños y adolescentes con leucemia en remisión, en tareas que miden atención. Para ello se emplearon medidas obtenidas de las pruebas de atención D2, subpruebas del WISC-IV y la parte A del TMT. Los datos obtenidos en nuestro estudio no nos permiten afirmar con rotundidad que el grupo de sujetos que han padecido leucemia muestre un peor rendimiento en pruebas de atención. Solo hemos encontrado diferencias significativas en el número total de errores por omisión cometidos y en el índice de variabilidad de la prueba D2; en otras variables hemos encontrado una peor puntuación en el grupo niños y adolescentes con LI en fase de remisión, aunque las diferencias no alcancen el nivel de confianza establecido.

Los hallazgos previos existentes en cuanto al estudio de este dominio cognitivo son extensos y variados. En un estudio longitudinal con adultos que habían padecido leucemia tampoco encontraron diferencias de rendimiento al compararlo con sujetos sanos aunque el grupo de supervivientes obtuvo peores puntuaciones pero no de forma significativa (Kingma et al., 2002). No obstante, varios estudios sí hallaron peor

rendimiento general en atención por parte sujetos que habían padecido LI al compararlos con sujetos que no habían padecido la enfermedad (Buizer et al., 2005; Jain et al., 2009; Kim et al., 2015; Krull et al., 2013a) y también en componentes concretos de la atención como la atención sostenida (Follin et al., 2016). Estos autores también hallaron diferencias altamente significativas en el rendimiento de la subprueba de *Claves* de la escala de Weschler, sin embargo, nosotros no encontramos diferencias significativas en esta prueba aunque el grupo de sujetos sin enfermedad obtuvo mejores puntuaciones. Estos trabajos presentan una amplia variabilidad metodológica, ya que alguno incluye pacientes que han recibido radiación (Kim et al., 2015), han utilizado periodos muy cortos post tratamiento (Buizer et al., 2005), o los pacientes recibían algún tipo de tratamiento complementario (Follin et al., 2016).

Estos resultados no nos permiten afirmar que el grupo de niños y adolescentes con leucemia en fase de remisión muestre un peor rendimiento en estas tareas, lo cual nos llevaría a rechazar nuestra hipótesis. No obstante, atendiendo a alguna de las variables estudiadas, podríamos pensar que los sujetos que han padecido leucemia muestran una menor homogeneidad intrínseca en su rendimiento en algunas tareas atencionales. Por ejemplo, en la prueba D2, los sujetos del NAL cometieron un mayor número de omisiones, es decir, no marcar los elementos diana, y mostraron mayor variabilidad en el número de elementos chequeados en cada línea de trabajo. Esto podría ser la consecuencia de una cierta falta de estrategia de búsqueda atencional, lo cual también se manifiesta en el dato tendente a la significación de la variable Búsqueda de Símbolos; en cualquier caso estos datos deben ser tratados con cautela.

El tercer objetivo de nuestro trabajo es estudiar y analizar el rendimiento cognitivo de niños y adolescentes con LI en fase de remisión, en tareas que miden lenguaje. Nuestros resultados muestran diferencias significativas únicamente en las puntuaciones de escritura, donde los rendimientos del grupo que había padecido LI son peores que los del grupo de comparación. El lenguaje es una de las funciones cognitivas menos presentes en la literatura científica de este ámbito. No obstante, en concordancia con parte de nuestros hallazgos tampoco se encontraron diferencias significativas en supervivientes de LLA en aspectos del lenguaje como oraciones ambiguas, comprensión auditiva, expresión oral (Lewis et al., 2011) o en el lenguaje receptivo (Lewis et al., 2013). En cuanto al área de la escritura no hemos encontrado estudios que hayan analizado esta función en supervivientes de leucemia al compararlos con controles sanos. En nuestro estudio no solo lo hemos analizado sino que obtuvimos resultados que indicaron que el rendimiento en la escritura del grupo de niños y adolescentes con LI en fase de remisión fue significativamente peor que el de sus controles sanos, lo que nos lleva a aceptar parcialmente nuestra hipótesis.

El cuarto objetivo de nuestro trabajo es estudiar y analizar el rendimiento cognitivo de niños y adolescentes con leucemia en fase de remisión, en tareas que miden aprendizaje y memoria. En nuestros resultados hemos encontrado diferencias significativas en variables de memoria visual, mientras que en tareas de memoria verbal y de memoria visuoconstructiva prácticamente no hemos encontrado diferencias de rendimiento; únicamente hemos encontrado que los sujetos del grupo de niños y adolescentes con LI en fase de remisión cometen más intrusiones en recuerdo libre que el grupo control, esto es, evocar palabras que no forman parte de la lista original.

La memoria visual fue el área en la que mayores diferencias significativas encontramos. Los rendimientos de los participantes del grupo que había padecido LI fueron peores en la puntuación total del TRVB, el número de errores cometidos y el número de errores cometidos por desplazamiento. Al igual que en nuestro estudio, Elalfy et al. (2014) encontraron diferencias significativas a favor de los sujetos sanos, ya que, en su estudio, el grupo de supervivientes de LLA obtuvo peores resultados en la puntuación total del TRVB y cometió un mayor número de errores.

En la variable de memoria visuoconstructiva no encontramos diferencias significativas en las variables analizadas. Whitaker y Schutte (2012), al contrario que en nuestro estudio, encontraron un peor rendimiento por parte de los sujetos que habían padecido LLA en la reproducción demorada de la FCRO.

En cuanto a la memoria verbal, estudios que emplearon una prueba muy similar a la empleada en nuestro estudio, el RAVLT, obtuvieron resultados heterogéneos; algunos autores no han encontrado diferencias significativas entre quienes padecieron LI y el grupo de controles sanos (Kingma et al., 2002), o solo en la variable de recuerdo demorado (Kingma et al., 2001). Utilizando como medida las desviaciones observadas en los baremos normativos del test tampoco se han encontrado diferencias significativas (Whitaker y Schutte, 2012), pero en este caso en una muestra de pacientes que habían recibido radioterapia. Por el contrario, otros sí encontraron diferencias significativas en el número de palabras recordadas en la tarea de recuerdo inmediato pero no en el resto de variables que contiene la prueba (Follin, et al., 2016); es importante señalar que este último trabajo emplea únicamente una muestra de adultos que padecieron leucemia en su infancia y, además, un tratamiento hormonal suplementario. También con un muestra

de adultos, otros estudios que analizaron la memoria verbal, esta vez empleando el CVLT, tampoco encontraron diferencias significativas (Kanellopoulos et al., 2016; Zeller et al., 2013).

En nuestro trabajo tampoco hemos encontrado diferencias significativas en pruebas que evalúan memoria verbal lógica y memoria semántica, lo cual contrasta con el trabajo del grupo de Follin y colaboradores que sí encontraron diferencias significativas en memoria semántica, valorado a través de la subprueba de *Vocabulario* de la escala de Weschler (Follin, et al., 2016).

El quinto objetivo es estudiar y analizar el rendimiento cognitivo de niños y adolescentes que han padecido LI en tareas que miden funcionamiento ejecutivo. Hemos encontrado diferencias significativas en el indicador de funcionamiento ejecutivo global, flexibilidad cognitiva, fluidez verbal de acciones y control atencional. Un meta-análisis realizado por Campbell et al. (2007) mostro un deterioro, no solo en el funcionamiento cognitivo general sino también en dominios concretos del funcionamiento ejecutivo. También en una revisión sistemática realizada por Cheung y Krull (2015) encontraron un déficit cognitivo que afectaba a la memoria de trabajo y al funcionamiento ejecutivo en supervivientes de LLA. En nuestro trabajo hemos encontrado diferencias significativas en la FAB, donde el grupo de niños y adolescentes con LI en fase de remisión obtuvo peor puntuación total que los sujetos del grupo de comparación. A pesar de no haber encontrado estudios recientes que empleen esta prueba sí existe evidencia de una cierta afectación frontal en supervivientes de leucemia tratados con quimioterapia, ya que este tratamiento afecta a la configuración de la sustancia blanca frontal (Elalfy et al., 2014; Morioka et al., 2013; Tamnes, et al., 2015).

Con respecto a la memoria de trabajo, otros autores encontraron diferencias significativas ya que el grupo de LLA obtuvo un peor rendimiento que el grupo de controles sanos (Campbell, et al., 2009; Robinson et al., 2010); además su peor rendimiento en memoria de trabajo fue evidente durante el primer año desde el diagnóstico y la severidad dependía de la dosis de MTX recibida (Carey et al., 2008).

Respecto a las variables de flexibilidad cognitiva, los sujetos del grupo de niños y adolescentes con LI en fase de remisión han obtenido un rendimiento significativamente peor en prácticamente todas las variables del constructo, valorado mediante el WCST. A este respecto los resultados de un estudio longitudinal previo no coinciden con nuestros resultados ya que no encontraron un decaimiento en el rendimiento ejecutivo valorado a través de la misma prueba (Espy et al., 2001). Estos autores tampoco coinciden con nuestros resultados en lo relativo a la fluidez verbal, ya que en este caso nosotros no hemos encontrado diferencias mientras que ellos sí han observado que el rendimiento en esta variable decae con el paso del tiempo (Espy et al., 2001). Sin embargo, no hemos encontrado diferencias significativas ni el tiempo de ejecución ni en el número de errores de la parte B del TMT entre ambos grupos, pero otros estudios sí encontraron diferencias significativas en esta variable siendo mayor el tiempo empleado por el grupo de supervivientes de LLA (Elalfy et al., 2014; Kingma et al., 2002). Es importante señalar que el rendimiento de los supervivientes de LLA presenta mucha variabilidad entre sí, ya que se ha comprobado que algunos fenotipos obtienen puntuaciones significativamente peores que otros (Kamdar et al., 2011).

Para el constructo de control atencional no encontramos diferencias significativas entre ambos grupos, pero sí en el índice de memoria de trabajo del WISC,

ya comentado. Un estudio encontró diferencias significativas en memoria de trabajo, valorada a través del span de dígitos inverso, especialmente en chicas (Jain et al., 2009).

Como variable de planificación hemos considerado las puntuaciones obtenidas en las variables de la prueba de la Torre de Hanoi. Aunque en el primer ensayo ambos grupos obtuvieron resultados similares. El grupo de niños y adolescentes con leucemia en fase de remisión se mostró significativamente más lento que el grupo control en los ensayos dos, cinco y seis. Esta demora coincidió con el hecho de que realizaron un mayor número de movimientos de forma estadísticamente significativa. Esta diferencia nos indica que mientras los participantes pertenecientes al grupo de comparación aprenden y planifican sus movimientos dirigidos a una ejecución más eficiente, el grupo de niños y adolescentes con LI en fase de remisión no se muestra tan efectivo en este aspecto. Igual sucede en los dos últimos ensayos, donde el grupo de comparación muestra buena capacidad de planificación al realizar la tarea prácticamente en el mínimo de movimientos, mientras que el grupo que padeció LI no lo consigue. No disponemos de elementos de comparación al no haber encontrado estudios que empleen esta prueba o similares ni que valoren capacidad de planificación en este tipo de pacientes. Actualmente no hay duda de que la conducta dirigida a un objetivo y que requiere un cierto grado de planificación depende del funcionamiento de circuitos prefrontales (Fuster, 2009; Goldeberg, 2009). Ya hemos comentado anteriormente que los supervivientes de leucemia presentan cierta afectación de la sustancia blanca prefrontal (Elalfy et al., 2014; Morioka et al., 2013; Tamnes, et al., 2015), lo cual contribuiría a explicar porqué en nuestro estudio estos sujetos obtuvieron peores resultados.

Más allá de las pruebas de rendimiento ejecutivo, también se ha estudiado el comportamiento ejecutivo en la vida cotidiana a través de cuestionarios. Concretamente, con una valoración del funcionamiento ejecutivo a través del cuestionario BRIEF concluyeron que los sujetos que habían padecido leucemia mostraron un perfil más disejecutivo y una peor regulación emocional, tanto en niños y adolescentes (Campbell et al., 2009) como en adultos (Krull et al. 2013a; Tamnes et al., 2015).

El sexto objetivo específico de nuestro trabajo fue estudiar y analizar el rendimiento cognitivo de niños y adolescentes con LI en fase de remisión en tareas que miden habilidades visuomotoras y habilidades visuoestructurivas. En nuestros resultados solo hemos encontrado diferencias significativas en la variable *Mano No Dominante* de la tara de motricidad fina en el Tablero Purdue. Estudios previos que también evaluaron la motricidad fina manual mediante esta misma prueba no encontraron diferencias significativas cuando realizaron la evaluación en periodos postdiagnóstico similares al nuestro (Kingma, et al., 2001; Kingma, et al., 2002), sin embargo, en una evaluación posterior con más de cinco años de diferencia sí encontraron un peor rendimiento por parte del grupo de leucemia en la ejecución con la mano dominante y con ambas manos (Kingma, et al., 2001). Los datos aportados por los trabajos que estudian la motricidad en sujetos que han padecido leucemia no siempre son consistentes ya que, por ejemplo, Hockenberry et al., (2015) encontraron que estos sujetos presentaban un rendimiento levemente inferior únicamente en pruebas de motricidad fina mientras que otro trabajo no encontró diferencias en ninguna habilidad motora (Hung, Rankin, Virji-Babul, Campbell, Pritchard, & Fryer, 2017). Una amplia revisión de este tema (Green, Knight, Mccarthy, De Luca, & 2013) reveló que muchos de los estudios apuntaban a un rendimiento ligeramente inferior en motricidad fina y

gruesa únicamente, aunque no había unanimidad al respecto; sin embargo, en el caso de las habilidades visuomotoras concluyeron que no existían diferencias de rendimiento con respecto a los sujetos sin leucemia.

Por otro lado, no hemos encontrado diferencias significativas en las variables de habilidad visuoconstructiva valorada a través de la variable *Copia* de la FCRO y la subprueba de *Cubos* del WISC-IV. Otros estudios sí encontraron un rendimiento significativamente peor en la copia de la FCRO por parte de niños y adolescentes supervivientes de leucemia, pero que como ya hemos dicho, se trataba de una muestra en la que todos los sujetos habían recibido radiación (Whitaker y Schutte, 2012), que se sabe que es más nociva que la quimioterapia; por el contrario, adultos que padecieron leucemia en su infancia (Follin et al., 2016), no mostraron diferencias de rendimiento en esta prueba. Igual que sucedió en nuestro estudio, otros no encontraron diferencias significativas en el rendimiento en la prueba de cubos del WISC en una muestra similar (Kim et al., 2015).

El séptimo objetivo específico de nuestro fue estudiar y analizar el rendimiento cognitivo de niños y adolescentes con LI en fase de remisión, en tareas que evalúan praxias gestuales. No hemos encontrado diferencias significativas entre el rendimiento del este grupo y el grupo de comparación. Tampoco hemos encontrados trabajos que evalúen específicamente estas habilidades aunque sí otros que, de manera más genérica, evalúan motricidad. Podemos remitirnos a los trabajos citados en párrafos anteriores sobre motricidad en los que se pone de manifiesto que únicamente se observan algunas alteraciones en motricidad fina y gruesa sin que estos resultados sean homogéneos ni por supuesto concluyentes. Es necesaria más investigación en este campo.

El octavo objetivo específico de nuestro estudio fue determinar la presencia de alteraciones conductuales y emocionales de niños y adolescentes con LI en fase de remisión. En nuestro trabajo, este grupo obtuvo puntuaciones significativamente más altas en todos los índices que evalúa el CBCL: *Retraimiento*, *Quejas Somáticas*, *Ansiedad/Depresión*, *Problemas Sociales*, *Alteración del Pensamiento*, *Problemas Atencionales*, *Conducta Infractora*, *Conducta Agresiva*, *Problemas Internalizantes* y *Problemas Externalizantes*. Este cuestionario ha de ser cumplimentarlo por los padres de los participantes, por lo que no debemos olvidar que las alteraciones emocionales y de conducta que presentan los supervivientes de leucemia lo son según la percepción que los padres tienen del estado emocional del niño y del contexto que le rodea.

Estudios similares también hallaron diferencias significativas en estos pacientes; nuevamente sus padres reportaron mayor problemas externalizantes que el grupo de comparación y aun no siendo estadísticamente significativo, el grupo LLA obtuvo puntuaciones más altas en índices del CBCL como problemas internalizantes, retraimiento, quejas somáticas, problemas sociales o conducta agresiva (Hamidah et al., 2014). Además en una muestra más heterogénea de pacientes de pediatría oncológica, se encontró, utilizando este mismo cuestionario, mayores problemas de ansiedad, quejas somáticas, alteraciones afectivas, problemas de conducta y TDAH (Hernández, López y Durá, 2009). En la línea de estos resultados, Baytan et al. (2016) encontraron niveles de ansiedad y depresión significativamente mayores en supervivientes de LLA junto con una peor calidad de vida y autoconcepto al compararlos con sus iguales no enfermos. Algún trabajo también encontró, no obstante, que el grupo de supervivientes de LLA obtuvo puntuaciones significativamente más bajas en ansiedad/depresión, problemas

sociales, problemas atencionales, conducta agresiva y problemas externalizantes (Nazari et al., 2014).

El uso del índice de *Problemas Sociales* de este cuestionario en población clínica ha de ser analizado con cautela, ya que la frecuencia de algunas situaciones sociales puede ser baja debido al tiempo de hospitalización de estos sujetos o a la falta de asistencia a clase. En lo referente al índice de *Ansiedad/Depresión* se han realizado estudios experimentales con presentación de imágenes neutras y con carga emocional positiva y negativa que aseguran que los supervivientes de LLA presentan un sesgo atencional hacia lo positivo que les hace ser más resistentes a padecer depresión (Firoozi, Besharat y Farahani, 2011; Firoozi, Besharat, Pournaghash y Tehrani, 2011). Estos hallazgos no están en la misma línea que nuestros resultados; una posible explicación radica en el hecho de que, como comentábamos anteriormente, nuestros resultados hacen referencia a la percepción de los padres sobre los aspectos emocionales y conductuales de sus hijos. Los padres, como informantes externos, resultan buenos informadores para aspectos observables o de conducta externalizante, como lo son los índices de *Problemas Sociales*, *Conducta Infractora*, *Conducta Agresiva* y *Problemas de Atención*; pero en el caso de aspectos internalizantes no resultan informantes óptimos y es posible que su observación sobre el estado emocional de sus hijos se vea influido por el suyo propio, como es el caso de madres, que presentan indicadores depresivos a la hora de informar sobre la posible depresión de sus hijos a través de la cumplimentación del CBCL (Barrera, Atenafu, y Pinto, 2009). Además, hay otros factores que pueden condicionar la percepción que los padres tienen del comportamiento y el estado afectivo de sus hijos; aspectos como la experiencia previa que los padres hayan tenido con el cáncer, el nivel de información facilitado por los

profesionales sanitarios o el entorno en el que reciben los tratamientos pueden condicionar esta percepción (Bansal, Sharma, Bakhshi y Vatsa, 2014; Patistea y Babatsikou, 2003; Tremolada et al., 2011). Un estudio longitudinal (Myers et al., 2014) realizado con un cuestionario de características similares, el BASC-2, para la valoración de aspectos conductuales y emocionales, encontró que las puntuaciones en ansiedad y depresión variaban en la muestra a lo largo del tiempo y estaban condicionadas por aspectos como la estructura familiar o la etnia de la familia del paciente.

El noveno objetivo fue estudiar y analizar si existe relación entre los rendimientos cognitivos y la edad de inicio de la enfermedad, el tiempo transcurrido desde el fin del tratamiento, los periodos de ausencia escolar como consecuencia de la hospitalización y las horas de apoyo escolar recibidas al margen de la escolarización reglada. Hay que tener en cuenta que estas dos últimas variables habría que considerarlas de manera conjunta ya que están muy relacionadas, puesto que la ausencia escolar se complementa con apoyo académico tanto hospitalario como domiciliario.

La única variable que correlaciona con diferentes constructos cognitivos es *Edad de Inicio de la Enfermedad* ya que las otras tres solo muestran algunas correlaciones puntuales sin mucha consistencia entre ellas.

En el caso de la variable *Tiempo Transcurrido desde el Fin del Tratamiento* no hemos encontrado correlaciones relevantes, únicamente con una variable ejecutiva, *WCST-Errores Totales*, aparece una correlación verdaderamente significativa. Varios trabajos han puesto de manifiesto que los adultos que han padecido leucemia en su infancia o adolescencia suelen presentar déficits cognitivos que se incrementan con el paso del tiempo (Espy et al., 2001; Kingma et al., 2001; Krull et al., 2013a; Van del

Plas, 2015), sin embargo no es nuestro caso. Quizá en nuestro estudio hemos manejado un periodo temporal demasiado corto desde el fin del tratamiento para que los efectos a largo plazo se pusieran de manifiesto. No obstante, son necesarios más estudios longitudinales que permitan comprobar este aspecto y valorar la magnitud del deterioro a medida que pasa el tiempo.

Con respecto a las variables escolares, hay trabajos que ponen de manifiesto que el progreso académico en niños y adolescentes que han padecido leucemia es similar al de sujetos de comparación que no han padecido la enfermedad aunque sí se encuentren alteraciones cerebrales y déficits cognitivos (Kingma, van Dommelen, Mooyaart, Wilmink, Deelman, & Kamps, 2001). Alguno encuentra una sutil diferencia en Matemáticas, pero nada más (Harshman et al., 2012). Por el contrario, otros trabajos sí han encontrado problemas académicos en este grupo de población junto con alteraciones cognitivas en supervivientes de leucemia (Campbell et al., 2007; Mody et al., 2008). En nuestro trabajo, únicamente hemos encontrado una cierta correlación positiva entre la variable *Apoyo Escolar* y variables lingüísticas como *Identificación de Palabras* y *Lectura en Voz Altas*, y una variable de *Memoria y Aprendizaje*, lo cual parece lógico que un mayor apoyo escolar refuerce estas habilidades ya que este tipo de intervenciones han demostrado su eficacia (Askins & Moore, 2008; Leigh & Miles, 2002; Searle, Askins, Bleyer, 2003).

Donde sí hemos encontrado bastantes correlaciones es con la variable *Edad de Inicio de la Enfermedad*, ya que correlaciona con variables de *Lenguaje*, *Aprendizaje* y *Memoria*, *Funcionamiento Ejecutivo* y *Habilidades Visuoconstructivas* y *Visuomotoras*, además de con el *Rendimiento Cognitivo Global*. Está claro que el mero hecho de

padecer leucemia y someterse a los tratamientos habituales para esta enfermedad conlleva el riesgo de sufrir alteraciones cerebrales y los correspondientes déficits cognitivos, independientemente de en qué momento del desarrollo aparezca la enfermedad (Prasad et al., 2015); sin embargo, son muchos los estudios que señalan la temprana edad de diagnóstico como un factor de riesgo para la posible aparición de futuras secuelas cognitivas en niños y adolescentes que han padecido leucemia (Kadan-Lottick et al., 2009; Kahalley et al., 2013; Mertens & Yasui, 2005; Mulhern & Butler, 2004; Patel, Lo, Dennis, & Bhatia, 2013; Reddick et al., 2014; Wengenroth et al., 2016).

De hecho, hay numerosos trabajos que han encontrado un efecto similar en otras patologías infantiles como la epilepsia (Berg, Zelko, Levy, & Testa, 2012), la meningitis (Anderson, Anderson, Grimwood, & Nolan, 2004) o en tumores y traumatismos cerebrales (Duffner, 2004; Ewing-Cobbs et al., 2006; Mulhern, Merchant, Gajjar, Reddick, & Kun, 2004). Además, las funciones cognitivas más claramente afectadas de manera tan general son las funciones ejecutivas (Krivitzky, Walsh, Fisher, & Berl, 2016; Walsh et al., 2015), algo similar a lo encontrado en nuestro estudio, donde es en estas variables, junto con las correspondientes a *Lenguaje y Memoria y Aprendizaje*, donde hemos encontrado un mayor número de correlaciones con la variable *Edad de Inicio de la Enfermedad*. Una posible explicación sería el efecto neurotóxico que los tratamientos tienen sobre la sustancia blanca cerebral, ya que los sujetos que han padecido leucemia presentan un volumen menor de sustancia blanca en el cerebro (Reddick et al., 2014). Los efectos de la edad temprana de inicio del tratamiento afectarían en mayor medida a la mielina ya que, la mielina recién formada es mucho más inestable y, por tanto, susceptible de verse dañada (Chu et al., 2003; Paakko, Harila-Saari, Vanionpaa, Himanen, Pyhtinen, & Lanning, 2000)

Aunque las muestras evaluadas y la metodología utilizada varían mucho de unos trabajos a otros, sí parece claro que los tratamientos que se aplican habitualmente a los niños y adolescentes que padecen leucemia pueden afectar a diversas regiones cerebrales y ocasionar alteraciones cognitivas, las cuales pueden comprometer su sus actividades cotidianas y su rendimiento académico. Es necesario potenciar los programas de apoyo y estimulación cognitiva para minimizar estos efectos y proporcionar a estas personas una mejor calidad de vida.

CAPÍTULO 7

CONCLUSIONES

7. CONCLUSIONES

1. Los rendimientos *cognitivos globales en niños y adolescentes con leucemia en fase de remisión* se encuentran por debajo de lo esperado en comparación con el grupo de comparación.

2. Los rendimientos *atencionales en niños y adolescentes con leucemia en fase de remisión* son similares al grupo de comparación.

3. Los *niños y adolescentes con leucemia en fase de remisión* presentan un peor rendimiento en la escritura que los sujetos sanos; sin embargo, muestra un rendimiento similar al del grupo de comparación en habilidades de comprensión auditiva, expresión oral del lenguaje y habilidad lectora.

4. Los *niños y adolescentes con leucemia en fase de remisión* presentan peor memoria visual que el grupo de comparación.

5. Los *niños y adolescentes con leucemia en fase de remisión* presentan una memoria visuoconstructiva, memoria verbal, memoria verbal lógica y memoria verbal semántica similar a la del grupo de comparación.

6. Los *niños y adolescentes con leucemia en fase de remisión* presentan una flexibilidad cognitiva inferior a la de los sujetos sanos y peor capacidad de planificación. Por el contrario muestran una fluidez verbal, control atencional y capacidad de categorización y razonamiento similar a la del grupo de comparación.

7. Los *niños y adolescentes con leucemia en fase de remisión* presentan similar habilidad visuoconstructiva y visuomotora que el grupo de comparación.

8. Los *niños y adolescentes con leucemia en fase de remisión* presentan similar capacidad práctica gestual que el grupo de comparación.

9. Los padres de *niños y adolescentes con leucemia en fase de remisión* informan de mayores alteraciones conductuales y emocionales en sus hijos, que los padres del grupo de comparación, en todos los indicadores del Child Behavior Checklist (CBCL).

10. En los *niños y adolescentes con leucemia en fase de remisión* la edad en el momento del diagnóstico correlaciona positivamente con el rendimiento cognitivo global futuro y más específicamente con el rendimiento futuro en lenguaje, aprendizaje y memoria, funcionamiento ejecutivo, habilidades visuoconstructivas y motricidad.

11. En los *niños y adolescentes con leucemia en fase de remisión* de nuestra muestra no existe correlación entre el rendimiento cognitivo y el tiempo transcurrido desde el fin del tratamiento, duración de la ausencia escolar y horas de apoyo escolar recibidas.

Limitaciones y futuras líneas de investigación:

Una de las principales limitaciones de este estudio es el tamaño relativamente pequeño de la muestra que se ha logrado reclutar. Este aspecto ha sido tomado en cuenta a la hora de realizar los análisis estadísticos pertinentes, tratando así de reducir el efecto que una muestra pequeña tiene sobre los resultados; aún así se ha de tener cautela al generalizar los datos. Cabe destacar que es frecuente encontrar estudios que también analizan aspectos cognitivos en niños y adolescentes con leucemia en fase de remisión que emplean muestras de pequeño tamaño (Buizer et al., 2005; Campbell et al., 2009; Dowling et al., 2014; Lewis et al., 2011; Lewis et al., 2013; Morioka et al., 2013; Robinson et al., 2010; Whitaker y Schutte, 2012). A este respecto y dado que el número anual de diagnósticos de LI no es demasiado elevado, sería conveniente plantear estudios multicéntricos a mayor escala ya que como hemos visto la integración de solamente dos Comunidades Autónomas no es suficiente para asegurar un tamaño muestral grande; lograr la implicación de los centros hospitalarios también supondría una mejora en cuanto a la recogida muestral.

En relación a esto, una primera sugerencia sería la realización de estudios multicéntricos, para así cubrir un mayor número de casos, poder realizar mayores correlaciones intragrupo e incluso poder establecer subgrupos y comparaciones entre ellos atendiendo a diferentes características del cuadro clínico (genotipo, tipo de leucemia, estructura familiar, etc.). Una futura línea de investigación de interés, sería determinar qué medicamentos concretos son los causantes de las secuelas que hemos encontrado en nuestro estudio, ya que a pesar de que determinados estudios ya han

tratado de establecer estas correlaciones (Carey et al., 2008; Conklin et al., 2010; Jain et al., 2009) sigue existiendo cierta controversia.

Por último, no podemos dejar de considerar el importante avance de las técnicas de neuroimagen que permiten obtener información estructural y funcional del cerebro vivo. Ya hay numerosos trabajos en este sentido con niños y adolescentes que han padecido leucemia pero se echa de menos un mayor número de investigaciones longitudinales que proporcionen información de cómo “se recupera” el cerebro del niño y que tipo de intervenciones contribuyen a optimizar esa mejoría. Teniendo en cuenta el alto índice de supervivencia actual, es fundamental trabajar para una mejora de la calidad de vida de estas personas.

REFERENCIAS

REFERENCIAS

- Abundis-Gutiérrez, A., Checa, P., Castellanos, C., & Rueda, M. (2014). Electrophysiological correlates of attention networks in childhood and early adulthood. *Neuropsychologia*, *57*, 78-92. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2014.02.013
- Achenbach, T.M. & Rescorla, L.A. (2000). *The manual for the ASEBA preschool forms & profiles*. Burlington, VT: University of Vermont, Research Center for Children, Youth, and Families.
- Achenbach, T.M. & Rescorla, L.A. (2001). *The manual for the ASEBA school-age forms & profiles*. Burlington, VT: University of Vermont, Research Center for Children, Youth, and Families.
- Achenbach, T.M. & Rescorla, L.A. (2003). *The manual for the ASEBA adult forms & profiles*. Burlington, VT: University of Vermont, Research Center for Children, Youth, and Families.
- Aguado-Orea, J. & Pine, J. M. (2015). Comparing different models of the development of verb inflection in early child spanish. *PloS One*, *10*, e0119613. doi:10.1371/journal.pone.0119613
- American Cancer Society. *Cancer Facts & Figures 2016*. Atlanta, Ga: American Cancer Society; 2016.
- Anderson, V., Anderson, P., Grimwood, K., & Nolan, T. (2004). Cognitive and executive function 12 years after childhood bacterial meningitis: effect of acute neurologic complications and age of onset. *Journal of Pediatric Psychology*, *29*, 67-81.

- Anderson, F. S., Kunin-Batson, A. S., Perkins, J. L., & Baker, K. S. (2008). White versus gray matter function as seen on neuropsychological testing following bone marrow transplant for acute leukemia in childhood. *Neuropsychiatric Disease and Treatment, 4*, 283–288.
- Anderson, S., Parbery-Clark, A., White-Schwoch, T. & Kraus, N. (2015). Aging affects neural precision of speech encoding. *Journal of Neuroscience, 32*, 14156-14164. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2176-12.2012
- Anderson, V. A., Godber, T., Smibert, E., Weiskop, S. & Ekert, H. (2000). Cognitive and academic outcome following cranial irradiation and chemotherapy in children: a longitudinal study. *British Journal of Cancer, 82*, 255-262. doi: 10.1054/bjoc.1999.0912
- Araujo, G. C., Mandoske, V. R., & White, D. A. (2015). Response monitoring during typical development. *Cognitive Development, 35*, 151-162. doi: 10.1016/j.cogdev.2015.05.002
- Ardila, R. & Rosselli, M. (2007). *Neuropsicología Clínica*. México, Manual Moderno.
- Armstrong, G.T., Reddick, W.E., Petersen, R.C., Santucci, A., Zhang, N., Srivastava, D., ...Krull, K.R. (2013). Evaluation of memory impairment in aging adult survivors of childhood acute leukemia treated with cranial radiotherapy. *Journal of the National Cancer Institute, 105*, 899-907. doi: 10.1093/jnci/djt089
- Ashford, J., Schoffstall, C., Reddick, W. E., Leone, C., Laningham, F. H., Glass, J. O., ...Conklin, H. M. (2010). Attention and working memory abilities in children treated for acute lymphoblastic leukemia. *Cancer, 116*, 4638–4645. doi:10.1002/cncr.25343

- Askins, M. A. & Moore III, B. D. (2008). Preventing neurocognitive late effects in childhood cancer survivors. *Journal of Child Neurology*, 23, 1160-1171. doi: 10.1177/0883073808321065
- Atienza, A. L. (2012). Leucemias. Leucemia linfoblástica aguda. *Pediatría Integral*, 16, 445-462.
- Atkinson, J. & Nardini, M. (2008). The neuropsychology of visuospatial and visomotor development. En J. Reed & J. Warner-Rogers (Eds.), *Child neuropsychology: Concepts, theory and practice* (pp. 184-217). Oxford, Reino Unido: Wiley-Blackwell.
- August, K.J., Narendran, A. & Neville, K.A. (2013). Pediatric relapsed or refractory leukemia: New pharmacotherapeutic developments and future directions. *Drugs*, 73, 439-461. doi: 10.1007/s40265-013-0026-2
- Avaria, M. A., (2005). Aspectos biológicos del desarrollo psicomotor. *Revista Pediatría Electrónica*, 2, 36-46.
- Bailey, H. D., Infante-Rivard, C., Metayer, C., Clavel, J., Lightfoot, T., Kaatsch, P., ...Dockerty, J. D. (2015). Home pesticide exposures and risk of childhood leukemia: Findings from the childhood leukemia international consortium. *International Journal of Cancer*, 137, 2644-2663.
- Bansal, M., Sharma, K. K., Bakhshi, S., & Vatsa, M. (2014). Perception of Indian parents on health-related quality of life of children during maintenance therapy of acute lymphoblastic leukemia: A comparison with siblings and healthy children. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, 36, 30-36. doi: 10.1097/MPH.0b013e3182a8f23f

- Barrera, M., Atenafu, E. & Pinto, J. (2009). Behavioral, social, and educational outcomes after pediatric stem cell transplantation and related factors. *Cancer*, *115*, 880-889. doi: 10.1002/cncr.24109
- Baytan, B. Aşut, C., Kantarcıoğlu, A., Evim, M., Güneş, A. (2016). Health-related quality of life, depression, anxiety, and self-image in acute lymphocytic leukemia survivors. *Turkish Journal of Hematology*, *33*, 326-330. doi: 10.4274/tjh.2015.0356
- Belson, M., Kingsley, B., & Holmes, A. (2007). Risk factors for acute leukemia in children: a review. *Environmental Health Perspectives*, *115*, 138-159.
- Benedet, M.J., Alejandre, A. & Pamos, A. (1998). *Test de aprendizaje verbal España-Complutense infantil*. Madrid: TEA Ediciones.
- Bennett, J.H. (1845). Case of hypertrophy of the spleen and liver in which death took place from suppuration of the blood. *Edinburg Medical Surgeon Journal*, *64*, 413-423.
- Benton, A.L. (1986). *Manual TRVB Test de retención visual de Benton*. Madrid: TEA Ediciones.
- Benton, A.L., Sivan, A.B., Hamsher, K.S., Varney, N.R. & Spreen, O. (1983). *Benton Facial Recognition Test*. New York: Oxford University Press
- Berg, A.T., Zelko, F.A., Levy, S.R., & Testa, F.M. (2012). Age at onset of epilepsy, pharmaco-resistance, and cognitive outcomes: A prospective cohort study. *Neurology*, *79*, 1384-1391. doi:10.1212/WNL.0b013e31826c1b55
- Bermejo, V. (2003). *Desarrollo cognitivo*. Madrid: Síntesis Psicología.

- Best, J. R. & Miller, P. H. (2010). A developmental perspective on executive function. *Child Development, 81*, 1641-1660. doi: 10.1111/j.1467-8624.2010.01499.x
- Bhojwani, D., Sabin, N. D., Pei, D., Yang, J. J., Khan, R. B., Panetta, J.C., ...Relling, M. (2014). Methotrexate-induced neurotoxicity and leukoencephalopathy in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Journal of Clinical Oncology, 32*, 949-959. doi:10.1200/JCO.2013.53.0808
- Bisen-Hersh, E.B., Hineline, P.N. & Walker, E.A. (2011). Disruption of learning processes by chemotherapeutic agents in childhood survivors of acute lymphoblastic leukemia and preclinical models. *Journal of Cancer, 2*, 292-301. doi: 10.7150/jca.2.292
- Bisen-Hersh, E.B., Hineline, P.N., Walker, E.A. (2013). Effects of early chemotherapeutic treatment on learning in adolescent mice: Implications for cognitive impairment and remediation in childhood cancer survivors. *Clinical Cancer Research, 19*, 3008-3018.
- Bishop, E.G., Knights, R.M. & Stoddart, C. (1990). Rey Auditory Verbal Learning Test: Performance of English and French children aged 5 to 16. *The Clinical Neuropsychologist, 5*, 125-142.
- Blakemore, S.J., & Choudhury, S. (2006). Development of the adolescent brain: implications for executive function and social cognition. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, 47*, 296–312. doi: 10.1111/j.1469-7610.2006.01611.x
- Bollaerts, K., Simons, K., Van Bladel, L., De Smedt, T., Sonck, M., Fierens, S., ...Francart, J. (2016). Childhood leukaemia near nuclear sites in Belgium, 2002-2008. *European journal of cancer prevention: the official journal of the European Cancer Prevention Organisation (ECP)*.

- Boothe, L., Vickie, L., Boehmer, K., Wendel, A. M. & Fuyuen, Y. (2014). Residential traffic exposure and childhood leukemia: a systematic review and meta-analysis. *American Journal of Preventive Medicine*, 46, 413-422.
- Borrás Andrés, J.M. (2010). *Estrategia en cáncer del Sistema Nacional de Salud*. Ministerio de Sanidad y Política Social, Pp. 90-94.
- Bowman, C., Cutmore, T. & Shum, D. (2015). The development of prospective memory across adolescence: an event-related potential analysis. *Frontiers in Human Neuroscience*, 9, 45-61. doi: 10.3389/fnhum.2015.00362
- Bragado, C., Hernández-Lloreda, M. J., Sánchez-Bernardos, M. L. & Urbano, S. (2008). Autoconcepto físico, ansiedad, depresión y autoestima en niños con cáncer y niños sanos sin historia de cáncer. *Psicothema*, 20, 12-28.
- Bremner, A. J. & Fockert, A. (2016). Sensory Development: Childhood Changes in Visual Cortical Function. *Current Biology*, 26, 67-74. doi: 10.1016/j.cub.2015.11.016
- Brickenkamp, R. (2002). *D2, Test de atención* (trad. al castellano por N. Seisdedos). Madrid: TEA Ediciones.
- Brown, R. T., Madan-Swain, A., Walco, G. A., Cherrick, I., Ievers, C. E., Conte, P. M., ...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, 333-340.
- Brydges, C. R., Fox, A. M., Reid, C. L. & Anderson, M. (2014). The differentiation of executive functions in middle and late childhood: A longitudinal latent variable analysis. *Intelligence*, 47, 34-43. doi: 10.1016/j.intell.2014.08.010

- Buizer, A. I., de Sonnevile, L. M. J., van den Heuvel-Eibrink, M. M., & Veerman, A. J. P. (2005). Chemotherapy and attentional dysfunction in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: effect of treatment intensity. *Pediatric Blood & Cancer*, *45*, 281–290. doi:10.1002/pbc.20397
- Butler, R. W. & Mulhern, R. K. (2005). Neurocognitive interventions for children and adolescents surviving cancer. *Journal of Pediatric Psychology*, *30*, 65-78.
- Butterfield, S. A., Angell, R.M., & Mason, C. A. (2012). Age and sex differences in object control skills by children ages 5 to 14. *Perceptual and Motor Skills*, *114*, 261–274. doi: 10.2466/10.11.25.PMS.114.1.261-274
- Calonge, I. (2009). Qué medimos y cómo medimos. La evaluación de las secuelas neurocognitivas, *Psicooncología*, *6*, 291–309.
- Campbell, L.K., Scaduto, M., Sharp, W., Dufton, L., Van Slyke, D., Whitlock, J.A., ...Compas, B. (2007). A meta-analysis of the neurocognitive sequelae of treatment for childhood acute lymphocytic leukemia. *Pediatric Blood and Cancer*, *49*, 65-73. doi: 10.1002/pbc.20860
- Campbell, L. K., Scaduto, M., Slyke, D., Niarhos, F., Whitlock, J. A., ...Compas, B. E. (2009). Executive Function, Coping, and Behavior in Survivors of Childhood Acute Lymphocytic Leukemia. *Journal of Pediatric Psychology*, *34*, 317–327. doi:10.1093/jpepsy/jsn080
- Campos-Castelló, J. (2013). Retraso madurativo neurológico. *Revista de Neurología*, *57*, 211-219.
- Carey, M. E., Haut, M. W., Reminger, S. L., Hutter, J. J., Theilmann, R., ...Kaemingk, K. (2008). Reduced frontal white matter volume in long-term childhood leukemia

- survivors: a voxel-based morphometry study. *American Journal of Neuroradiology*, 29, 792–797. doi:10.3174/ajnr.A0904
- Castañeda-Huerta J. E. (2009). Leucemia linfoblástica aguda. *Revista Médica MD*. 4, 1-8.
- Castro-Jiménez, M. Á., Rueda-Arenas, E., & Cabrera-Rodríguez, D. (2015). Aproximación a la semiología clínica prediagnóstica, advertida por la madre, de la leucemia linfocítica aguda pediátrica. *Archivos Argentinos de Pediatría*, 113, 331-336.
- Cavuşoğlu, H. (2001). Depression in children with cancer. *Journal of Pediatric Nursing*, 16, 380-385.
- Chang, K.J., Redmond, S.A., & Chan, J. R. (2016). Remodeling myelination: implications for mechanisms of neural plasticity. *Nature Neuroscience*, 19, 190–197. doi: 10.1038/nn.4200
- Chen, M., Chang, C.H., Tao, L. & Lu, C. (2015). Residential exposure to pesticide during childhood and childhood cancers: A meta-analysis. *Pediatrics*, 136, 719–729.
- Chen, W., Zhang, X. L. & Shi, J. N. (2012). Development of visual sustained attention from middle childhood to young adulthood. *International Conference on Natural Computation*, art. No. 6234579, 502-505. doi: 10.1109/ICNC.2012.6234579
- Cheung, Y.T. & Krull, K.R. (2015). Neurocognitive outcomes in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia treated on contemporary treatment protocols: A systematic review. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 53, 108-120. doi: 10.1016/j.neubiorev.2015.03.016

- Chevalier, N., Kurth, S., Doucette, M.R., Wiseheart, M., Deoni, S.C.L., Dean, D.C.,..., LeBourgeois, M.K. (2015). Myelination is associated with processing speed in early childhood: Preliminary Insights. *PLoS ONE* 10(10): e0139897. doi: 10.1371/journal.pone.0139897
- Chomsky, N. A. (1976). *Reflections on language*. Glasgow, Fontana Collios.
- Chu, W.C., Chik, K.W., Chan, Y.L., Yeung, D.K., Roebuck, D.J., Howard, R.G., Li, C.K., & Metreweli, C. (2003). White matter and cerebral metabolite changes in children undergoing treatment for acute lymphoblastic leukemia: longitudinal study with MR imaging and 1H MR spectroscopy. *Radiology*, 229, 659-669. doi:10.1148/radiol.2293021550
- Coebergh, J. W. W., Reedijk, A. M. J., de Vries, E., Martos, C., Jakab, Z., Steliarova-Foucher, E. & Kamps, W. A. (2006). Leukaemia incidence and survival in children and adolescents in Europe during 1978–1997. Report from the Automated Childhood Cancer Information System project. *European Journal of Cancer*, 42, 2019-2036.
- Cole, P. D. & Kamen, B. A. (2006). Delayed neurotoxicity associated with therapy for children with acute lymphoblastic leukemia. *Mental Retardation and Developmental Disabilities: Research Reviews*, 183, 174–183. doi:10.1002/mrdd
- Conklin, H.M., Krull, K.R., Reddick, W.E., Pei, D., Cheng, C., ...Pui, C.H (2012). Cognitive outcomes following contemporary treatment without cranial irradiation for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Journal of the National Cancer Institute*, 104, 1386-1395. doi: 10.1093/jnci/djs344
- Conklin, H.M., Reddick, W.E., Ashford, J., Ogg, S., Howard, S.C., Morris, E.B., ...Khan, R.B.(2010).Long-term efficacy of methylphenidate in enhancing attention

- regulation, social skills, and academic abilities of childhood cancer survivors. *Journal of Clinical Oncology*, 28, 4465- 4472. doi:10.1200/JCO.2010.28.4026
- Conners, C.K. & Staff, M.H.S. (2000). *Conners' CPT-II: Continuous performance test-II*. Toronto, ON: MultiHealth System (MHS).
- Cooper, S.L. & Brown, P.A., (2015). Treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric Clinics of North America*, 62, 61-73.
- Cowan, N., Buchon, A.M., Gilchrist, A.L., Ricker, T.J. & Saults, J.S. (2011). Age differences in visual working memory capacity: not based on encoding limitations. *Developmental Science*, 14, 1066–1074. doi: 10.1111/j.1467-7687.2011.01060.x
- Crowe, S.F. (1998). The differential contribution of mental tracking, cognitive flexibility, visual search, and motor speed to performance on parts A and B of the Trail Making Test. *Journal of Clinical Psychology*, 54, 585-591.
- Cuetos, F., Arribas, D. & Ramos, J.L. (2016). PROLEC-SE-R. *Batería para la Evaluación de los Procesos Lectores en Secundaria y Bachillerato - Revisada*. Madrid: TEA Ediciones.
- Daams, M., Schuitema, I., van Dijk, B. W., van Dulmen-den Broeder, E., Veerman, A. J., van den Bos, C., ...de Sonnevile, L. M. (2012). Long-term effects of cranial irradiation and intrathecal chemotherapy in treatment of childhood leukemia: a MEG study of power spectrum and correlated cognitive dysfunction. *BMC Neurology*, 12, 84-90. doi: 10.1186/1471-2377-12-84
- D'Agostino, N.M., Edelstein, K., Zhang, N., Recklitis, C.J., Brinkman, T.M., Srivastava, M., ...Krull, K.R. (2016). Comorbid symptoms of emotional distress in adult survivors of childhood cancer. *Cancer*, 122, 3215-3224. doi: 10.1002/cncr.30171

- Davidson, M.C., Amso, D., Anderson, L.C. & Diamond, A. (2006). Development of cognitive control and executive functions from 4–13 years: evidence from manipulations of memory, inhibition, and task switching. *Neuropsychologia*, *44*, 2037–2078. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2006.02.006
- Delis, D. C., Kaplan, E. & Kramer, J. (2001). *Delis Kaplan Executive Function System*. San Antonio, TX: The Psychological Corporation.
- Delis, D.C., Kramer, J., Kaplan, E. & Ober, B.A. (2000). *California Verbal Learning Test-Second Edition*. San Antonio, TX: The Psychological Corporation.
- Dent, E. W., Tang, F. y, Kalil, K. (2003). Axon guidance by growth cones and branches: common cytoskeletal and signaling mechanisms. *Neuroscientist*, *9*, 343–353. doi: 10.1177/1073858403252683
- Deoni, S.C.L., Dean, D.C., Remer, J., Dirks, H. & O'Muircheartaigh, j. (2015). Cortical maturation and myelination in healthy toddlers and young children. *NeuroImage*, *115*: 147-161. doi: 10.1016/j.neuroimage.2015.04.058.4
- Deoni, S., O'Muircheartaigh, J., Elison, J.T., Walker, L., Doernberg, E., Waskiewicz, N., ...Jumbe, N.L. (2014). White matter maturation profiles through early predict general cognitive ability. *Brain Structure and Function*, *15*, 214-227.
- De Renzi, E. & Faglioni, P. (1978). Normative data and screening power of a shortened version of the Token Test. *Cortex*, *14*, 41-49.
- Dowling, E. K., Lewis, F. M., & Murdoch, B. E. (2014). Development of figurative language skills following central nervous system-directed chemotherapy delivered in early childhood. *International Journal of Speech-Language Pathology*, *16*, 142–150. doi:10.3109/17549507.2013.784806

- Dubois, B., Slachevsky, A., Litvan, I. & Pillon, B. (2000). The FAB: a frontal assesment battery at bedside. *Neurology*, 55, 1621-1626. doi:10.1212/WNL.55.11.1621
- Duffner, P. (2004). Long-term effects of radiation therapy on cognitive and endocrine function in children with leukemia and brain tumors. *Neurologist*, 10, 293-310. doi:10.1097/01.nrl.0000144287.35993.96
- Edelmann, M.N., Ogg, R.J., Scoggins, M.A., Brinkman, T.M., Sabin, N.D., Pui, C.H.,... Krull, K.R. (2013). Dexamethasone exposure and memory function in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: A Report from the SJLIFE Cohort. *Pediatric Blood Cancer*, 60, 1778–1784. doi: 10.1002/psc.24644
- Edelstein, K., D'Agostino, N., Bernstein, L.J., Nathan, P.C., Greenberg, M.L., Hodgson, D.C., ...Spiegler, B.J. (2011). Long-term neurocognitive outcomes in Young adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, 33, 450-458. doi: 10.1097/MPH.0b013e31820d86f2
- Elalfy, M., Ragab, I., Azab, I., Amin, S. & Abdel-Maguid, M. (2014). Neurocognitive outcome and white matter anisotropy in childhood acute leukemia survivors treated with different protocols. *Pediatric Hematology and Oncology*, 31, 194-204. doi: 10.3109/08880018.2013.871763
- Espy, K. A., Moore, I. M. K., 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*, 26, 1-9.
- Ewing-Cobbs, L., Prasad, M., Kramer, L., Cox, C.S. Jr., Baumgartner, J., Fletcher, S. ... Swank, P. (2006). Late intellectual and academic outcomes following traumatic

- brain injury sustained during early childhood. *Journal of Neurosurgery*, 105, 287-296. doi:10.3171/ped.2006.105.4.287
- Fan, L.W., Bhatt, A., Tien, L.T., Zheng, B., Simpson, K. L., Lin, R.C.,..., Pang, Y. (2015). Exposure to serotonin adversely affects oligodendrocyte development and myelination in vitro. *Journal of Neurochemistry*, 133, 532-543. doi: 10.1111/jnc.12988
- Farber, S., Diamond, L. K., Mercer, R. D., Sylvester, R. F., & Wolfe, J. A. (1948). Temporary remission in acute leukemia in children produced by folic acid antagonist, 4-aminopteyl-glutamic acid (aminopterin). *New England Journal of Medicine*, 238, 787-793.
- Fernández-Martín F., Arce-Calvo M.T., & Moreno-Molina J.A. (2014). Escuchemos el lenguaje del niño: normalidad versus signos de alerta. *Revista Pediátrica de Atención Primaria*. 23, 101-10.
- Fields, R. D. (2006). Myelination: An Overlooked Mechanism of Synaptic Plasticity? *Neuroscientist*, 11, 528–531. doi: 10.1177/1073858405282304
- Fields, R.D. (2014). Myelin Formation and Remodeling. *Cell*, 156, 15–17. doi: 10.1016/j.cell.2013.12.038
- Filippetti, M.L., Johnson, M.H., Lloyd-Fox, S., Dragovic, D., & Farroni, T. (2013). Body perception in newborns. *Current Bioogy*, 23, 2413–2416. doi: 10.1016/j.cub.2013.10.017
- Firoozi, M., Besharat, M.A., & Farahani, H. (2011). The ability of children with cancer in the regulation of negative emotions: Attention shifting, a key skill to good

- adjustment. *Procedia - Social and Behavioral Sciences*, 30, 1507-1510.
doi: 10.1016/j.sbspro.2011.10.291
- Firoozi, M., Besharat, M.A., Pournaghash, H. & Tehrani, S. (2011). Cognitive emotion regulation in children with acute lymphoblastic leukemia. *Iranian Journal of Cancer Prevention*, 4, 183-188.
- Follin, C., Erfurth, E. M., Johansson, A., Lätt, J., Sundgren, P. C., Österberg, K., ... Björkman-Burtscher, I. M. (2016). Impaired brain metabolism and neurocognitive function in childhood leukemia survivors despite complete hormone supplementation in adulthood. *Psychoneuroendocrinology*, 73, 157-165. doi: 10.1016/j.psyneuen.2016.07.222
- Folstein, M.F., Folstein S.E., McHugh, P.R. (1975). "Mini-Mental State": A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, 12, 397-408
- Foster, B. L., Kaveh, A., Dastjerdi, M., Miller, K. J. & Parvizi, J. (2013). Human retrosplenial cortex displays transient theta phase locking with medial temporal cortex prior to activation during autobiographical memory retrieval. *Journal of Neuroscience*, 33, 10439-10446. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0513-13.2013
- Frank, M.C., Amso, D. & Johnson, S. P. (2014). Visual search and attention to faces in early infancy. *Journal of Experimental Child Psychology*, 118, 34-41.
doi:10.1016/j.jecp.2013.08.012
- Frankenburg, W.K. & Dodds, J. (1967). The Denver Development Screening Test. *Journal of Pediatrics*, 71: 181-191.

- Frei, E., Freireich, E. J., Gehan, E., Pinkel, D., Holland, J. F., Selawry, O., ... Taylor, R. (1961). Studies of sequential and combination antimetabolite therapy in acute leukemia: 6-mercaptopurine and methotrexate. *Blood*, *18*, 431-454.
- Fuster, J.M. (2009). *The Prefrontal Cortex*. 4th ed. Elsevier Academic Press, London.
- García, J. F., Piris, M. A. & Morente, M. M. (2004). Procesos linfoproliferativos no Hodgkin de células B. *Revista Española de Patología*, *37*, 139-158.
- García-Bernal, M. & Badell-Serra, I. (2012). Leucemia en la infancia, signos de alerta. *Anales de Pediatría Continuada*, *10*, 1-7.
- García-Tornel, S., Ruiz, A., Reuter, J., Clow, C., & Reuter, L. (1977). Normalización de la Escala de Desarrollo Infantil de Kent: implicaciones para la práctica pediátrica ambulatoria. *Anales Españoles de Pediatría*, *46*, 172-176.
- Genescà, E., Ribera, J. & Ribera, J. M. (2014). Acute lymphoblastic leukemia of T progenitors: From biology to clinics. *Medicina Clínica*, *144*, 223-229.
- Genshaft, M., Huebner, T., Plessow, F., Ikonomidou, V.N., Abolmaali, N., Krone, F., ...Smolka, M.N. (2013). Impact of chemotherapy for childhood leukemia on brain morphology and function. *PLoS ONE* *8*(11): e78599. doi: 10.1371/journal.pone.0078599
- Ghetti, S., DeMaster, D.M., Yonelinas, A.P., Bunge, S.A. (2010). Developmental differences in medial temporal lobe function during memory encoding. *Journal of Neuroscience*, *30*, 9548–9556. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3500-09.2010
- Gibson, E. & Monje, M. (2012). Effect of cancer therapy on neural stem cells: Implications for cognitive function. *Current Opinion in Oncology*, *24*, 672-678. doi: 10.1097/CCO.0b013e3283571a8e

- Gibson, E.M., Purger, D., Mount, C.W., Goldstein, A.K., Lin, G.L., Wood, L.S.,..., Monje, M. (2014). Neuronal activity promotes oligodendrogenesis and adaptive myelination in the mammalian brain. *Science*, 344: 1252304–1252304. doi: 10.1126/science.1252304
- Gioia G.A., Isquith, P.K., Guy, S.C. & Kenworthy, L. (2000). Behavior rating inventory of executive function. *Child Neuropsychology*, 6, 235–238. doi: 10.1076/chin.6.3.235.3152
- Golden, C. J. (1978). *Stroop color and word test*. Wood Dale, IL: Stoelting Co.
- Grant, D. A. & Berg, E. (1948). A behavioral analysis of degree of reinforcement and ease of shifting to new responses in a Weigl-type card-sorting problem. *Journal of Experimental Psychology*, 38, 404-411.
- Green, J.L., Knight, S.J., McCarthy, M. & De Luca, C.R. (2013). Motor functioning and following treatment with chemotherapy for pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric Blood and Cancer*, 60, 1261-1266. doi 10.1002/pbc.24537
- Goldberg, E. (2009). *The New Executive Brain: Frontal Lobes in a Complex World*. 2nd ed. Oxford University Press, New York
- Golding J., Emmett, P., Iles-Caven, Y., Steer, C. & Lingam, R. (2014). A review of environmental contributions to childhood motor skills. *Journal of Child Neurology*, 29, 1531-1547. doi: 10.1177/0883073813507483.
- Goodglass, H. & Kaplan, E. (1986). *La evaluación de la afasia y trastornos relacionados*. 2a. Ed. Madrid: Panamericana.
- Graham, D. K., Quinones, R. R., Keating, A. K., Maloney, K., Foreman, N. K., Giller, R. H., ...Greffé, B. S. (2011). Neoplastic Disease. En: Hay, W. W., Levin, M. J.,

- Deterding, R. R., Abzug, M. J. & Sondheimer, J. M. (Eds.). *Current Diagnosis and Treatment: Pediatrics*. (pp.456-527). Nueva York: McGraw-Hill Medical.
- Green, J.L., Knight, S.J., McCarthy, M., & De Luca, C.R. (2013). Motor functioning during and following treatment with chemotherapy for pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric Blood and Cancer*, 60, 1261-1266. doi: 10.1002/pbc.24537
- Grant, D.A. & Berg, E.A. (1948). A behavioural analysis of degree of reinforcement and ease of shifting to new responses in a Weigl-type card sorting problem. *Journal of Experimental Psychology*, 38, 404-411.
- Greenhill, S.D., Juczewski, K., de Haan, A.M., Seaton, G., Fox, K. & Hardingham, N.R. (2015). Adult cortical plasticity depends on an early postnatal critical period. *Science*, 349, 424-427. doi: 10.1126/science.aaa8481
- Guan, T. & Kong, J. (2015). Functional regeneration of the brain: white matter matters. *Neural Regeneration Research*, 10, 355-356. doi: 10.4103/1673-5374.153675
- Guevara, L. C., Ramírez, C. E. Z., Escobar, E. A. R., & Paredes, M. M. V. (2016). Leucemias en menores de 15 años. *Revista Colombiana Salud Libre*, 10, 97-114.
- Guillerman, R.P., Voss, S.D. & Parker, B.R. (2011). Leukemia and Lymphoma. *Radiologic Clinics of North America*, 49, 767-797.
- Hamidah, A., Sham Marina, M., Tamil, A.M., Loh, C.K., Zarina, L.A., Jamal, R., ...Ratnam, V.C. (2014). Parental reports of behavioural outcome among paediatric leukaemia survivors in Malaysia: a single institution experience. *Tropical Medicine & International Health*, 19, 1177-1184. doi: 10.1111/tmi.12358

- Hardy, K. K., Willard, V. W., Allen, T. M. & Bonner, M. J. (2013). Working memory training in survivors of pediatric cancer: a randomized pilot study. *Psycho-Oncology*, 22, 1856-1865. doi: 10.1002/pon.3222
- Hardy, K. K., Willard, V. W. & Bonner, M. J. (2011). Computerized cognitive training in survivors of childhood cancer: a pilot study. *Journal of Pediatric Oncology Nursing*, 28, 27-33. doi: 10.1177/1043454210377178
- Harila, M.J., Winqvist, S., Lanning, M., Bloigu, R. & Harila-Saari, A.H. (2009). Progressive neurocognitive impairment in Young adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric Blood Cancer*, 53, 156-161. doi: 10.1002/pbc.21992
- Hashizume, H., Taki, Y., Sassa, Y., Thyreau, B., Asano, M., Asano, ...Kawashima, R. (2014). Developmental changes in the production of novel speech sounds in children. *Human Brain Mapping*, 35, 4079-4089. doi: 10.1002/hbm.22460
- Hernández, A.F. & Menéndez, P. (2016). Linking pesticide exposure with pediatric leukemia: Potential underlying mechanisms *International Journal of Molecular Sciences*, 17, 461. doi: 10.3390/ijms17040461
- Hernández, S., López, C., & Durá, E. (2009). Indicators of emotional and behavioral disorders in children with cancer [Indicadores de alteraciones emocionales y conductuales en menores oncológicos]. *Psicooncología*, 6, 311-325.
- Hines, J.H., Ravanelli, A.M., Schwindt, R., Scott, E.K. & Appel, B. Neuronal activity biases axon selection for myelination in vivo. *Nature Neurosciences*, 18, 683-689. doi: 10.1038/nn.3992.

- Hockenberry, M.J., Krull, K.R., Insel, K.C., Harris, L.L., Gundy, P.M., Adkins, K.B., ... Moore, I.M. (2015). Oxidative Stress, Motor Abilities, and Behavioral Adjustment in Children Treated for Acute Lymphoblastic Leukemia. *Oncology Nursing Forum*, 42, 542–549. doi: 10.1188/15.ONF.542-549
- Hockemberry, M., Krull, K., Moore, K., Gregurich, M.A., Casey, M.E. & Kaeming, K. (2007). Longitudinal evaluation of fine motor skills in children with leukemia. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, 29, 535–539 doi: 10.1097/MPH.0b013e3180f61b92
- Hooper, H.E. (1958). *The Hooper Visual Organization Test manual*. Los Ángeles: Western Psychological Services.
- Howlader, N., Noone, A. M. & Krapcho, M. (2015). *SEER Cancer Statistics Review (CSR) 1975-2013*. Bethesda, Md: National Cancer Institute. Available online. Último acceso, Julio de 2017.
- Huerta-Aragonés, J. (2014). Oncología para el pediatra de Atención Primaria (II): Formas de presentación de las diferentes neoplasias infantiles. *Pediatría de Atención Primaria*, 7, 67-74.
- Hung, S.H., Rankin, A., Virji-Babul, N., Campbell, K.L., Pritchard, S. & Fryer, C. (2017). Associating physical activity levels with motor performance and physical function in childhood survivors of acute lymphoblastic leukemia. *Physiotherapy Canada*, 69, 57-64. doi: 10.3138/ptc.2015-67LHC
- Hunger, S. P. & Mullighan, C. G. (2015). Acute lymphoblastic leukemia in children. *New England Journal of Medicine*, 373, 1541-1552.

- Iyer, N. S., Balsamo, L. M., Bracken, M. B., & Kadan-Lottick, N. S. (2015). Chemotherapy-only treatment effects on long-term neurocognitive functioning in childhood ALL survivors: a review and meta-analysis. *Blood*, *126*, 346-353. doi: 10.1182/blood-2015-02-627414
- Jacola, L. M., Edelstein, K., Liu, W., Pui, C. H., Hayashi, R., Kadan-Lottick, N. S., ...Armstrong, G. T. (2016). Cognitive, behaviour, and academic functioning in adolescent and young adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukaemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *The Lancet Psychiatry*, *3*, 965-972. doi: 10.1016/S2215-0366(16)30283-8
- 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*, 4238–4245. doi: 10.1002/cncr.24464.
- Jayachandran, D., Rundell, A.E., Hannemann, R.E., Vik, T.A. & Ramkrishna, D. (2014). Optimal chemotherapy for Leukemia: A model-based strategy for individualized treatment. *PLoS ONE*, *9*(10): e109623. doi: 10.1371/journal.pone.0109623
- Joëls, M. (2008). Functional actions of corticosteroids in the hippocampus. *European Journal Pharmacology*, *583*, 312-321. doi: 10.1016/j.ejphar.2007.11.064
- Johansson, M., Marciszko, C., Gredebäck, G., Nyström, P. & Bohlin, G. (2015). Sustained attention in infancy as a longitudinal predictor of self-regulatory functions. *Infant Behavior and Development*, *41*, 1-11. doi: 10.1016/j.infbeh.2015.07.001.

- Johnson, M.H. (2011). Interactive specialization. A domain-general framework for human functional brain development? *Developmental Cognitive Neuroscience*, 1, 7-21. doi: 10.1016/j.dcn.2010.07.003
- Josse, D. (1997). *Escala de desarrollo psicomotor de la primera infancia Brunet-Lezine-Revisado*. Madrid: Psymtec.
- Kadan-Lottick, N.S., Brouwers, P., Breiger, D., Kaleita, T., Dziura, J., Liu, H., ... Neglia, J.P. (2009). A comparison of neurocognitive functioning in children previously randomized to dexamethasone or prednisone in the treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood*, 114, 1746-1752. doi: 10.1182/blood-2008-12-186502
- Kadan-Lottick, N. S., Zeltzer, L. K., Liu, Q., Yasui, Y., Ellenberg, L., Gioia, G., ...Krull, K. R. (2010). Neurocognitive functioning in adult survivors of childhood non-central nervous system cancers. *Journal of the National Cancer Institute*, 102, 881–893. doi:10.1093/jnci/djq156
- Kahalley, L. S., Conklin, H. M., Tyc, V. L., Hudson, M. M., Wilson, S. J., Wu, S., ...Hinds, P. S. (2013). Slower processing speed after treatment for pediatric brain tumor and acute lymphoblastic leukemia. *Psycho-Oncology*, 98, 1979–1986. doi:10.1002/pon
- Kail, R.V. (2007). Longitudinal evidence that increases in processing speed and working memory enhance children's reasoning. *Psychological Sciences*, 18, 312–313. doi: 10.1111/j.1467-9280.2007.01895.x
- Kail, R. V., & Ferrer, E. F. (2007). Processing speed in childhood and adolescence: Longitudinal models for examining developmental change. *Child Development*, 78, 1760–1770. doi:10.1111/j.1467-8624.2007.01088.x

- Kamdar, K. Y., Krull, K. R., Zein, R. A., Brouwers, P., Potter, B. S., Harris, L. L., ...Bondy, M. (2011). Folate Pathway Polymorphisms Predict Deficits in Attention and Processing Speed after Childhood Leukemia Therapy. *Pediatric Blood Cancer*, 57, 454–460. doi:10.1002/pbc.23162.Folate
- Kanellopoulos, A., Andersson, S., Zeller, B., Tamnes, C.K., Fjell, A.M., Walhovd, K.B., ...Ruud, E. (2016). Neurocognitive Outcome in very long-term survivors of childhood Acute Lymphoblastic Leukemia after treatment with chemotherapy only. *Pediatric Blood and Cancer*, 63, 133-138. doi: 10.1002/pbc.25690
- Kang, R., Zeh, H. J., Lotze, M. T. & Tang, D. (2011). The Beclin 1 network regulates autophagy and apoptosis. *Cell Death & Differentiation*, 18, 571-580. doi: 10.1038/cdd.2010.191
- Karns, C.M., Isbell, E., Giuliano, R.J. & Neville, H.J. (2015). Auditory attention in childhood and adolescence: An event-related potential study of spatial selective attention to one of two simultaneous stories. *Developmental Cognitive Neuroscience*, 13, 53–67. doi:10.1016/j.dcn.2015.03.001
- Kesner, R.P., & Rolls, E.T. (2015). A Computational Theory of Hippocampal Function, and Tests of the Theory: New Developments. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 48, 92–147 doi:10.1016/j.neubiorev.2014.11.009
- Kim, S.J., Park, M.H., Lee, J.W., Chung, N. G., Cho, B., Lee, I.G., & Chung, S.Y. (2015). Neurocognitive Outcome in Survivors of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: Experience at a Tertiary Care Hospital in Korea. *Journal of Korean Medical Science*, 30, 463–469. doi: 10.3346/jkms.2015.30.4.463
- Kingma, A., van Dommelen, R. I., Mooyaart, E. L., Wilmink, J. T., Deelman, B. G., & Kamps, W. A. (2001). Slight cognitive impairment and magnetic resonance

- imaging abnormalities but normal school levels in children treated for acute lymphoblastic leukemia with chemotherapy only. *The Journal of pediatrics*, *139*, 413-420.
- Kingma, A., Van Dommelen, R.I., Mooyaart, E.L., Wilink, J.T., Deelman, B.G. & Kamps, W.A. (2002). No major cognitive impairment in young children with acute lymphoblastic leukemia using chemotherapy only: a prospective longitudinal study. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, *24*, 106-114.
- Kit, B.K., Akinbami, L.J., Isfahani, N.S., & Ulrich, D.A. (2017). Gross Motor Development in Children Aged 3–5 Years, United States 2012. *Maternal and Child Health Journal*, *21*, 1573-1580. doi: 10.1007/s10995-017-2289-9.
- Kolb, B. & Wishaw, I.Q. (2006). Analysis of Behavior in Laboratory Rats. *The Laboratory Rat*, *55*, 191-218. doi: 10.1016/B978-012074903-4/50011-X
- Korkman, M., Kirk, U. & Kemp, S. (2007). *NEPSY-II; Clinical and Interpretive Manual*. San Antonio, TX: Pearson.
- Krappmann, P., Paulides, M., Stöhr, W., Ittner, E., Plattig, B., Nickel, P.,... Langer, T. (2007). Almost normal cognitive function in patients during therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia without cranial irradiation according to ALL-BFM 95 and COALL 06-97 protocols: results of an Austrian–German multicenter longitudinal study and implications for follow-up. *Pediatric Hematology and Oncology*, *24*, 101-109. doi: 10.1080/08880010601123281
- Krivitzky, L.S., Walsh, K.S., Fisher, E., & Berl, M.M. (2016). Executive functioning profiles from the brief across pediatric medical disorders: Age and diagnosis factors. *Child Neuropsychology*, *22*, 870–888. doi:10.1080/09297049.2015.1054272.

- Krull, K.R., Brinkman, T.M., Li, C., Armstrong, G.T., Ness, K.K., Srivastava, D., ... Hudson, M.M. (2013a). Neurocognitive outcomes decades after treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia: A report from the St Jude lifetime cohort study. *Journal of Clinical Oncology*, *31*, 4407-4415.
- Krull, K. R., Hockenberry, M. J., Miketova, P., Carey, M. & Moore, I. M. (2013). Chemotherapy-related changes in central nervous system phospholipids and neurocognitive function in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia & lymphoma*, *54*, 535-540. doi: 10.3109/10428194.2012.717080
- Krull, K.R., Khan, R.B., Ness, K.K., Ledet, D., Zhu, L., Pui, ...Morris, E.B. (2011). Symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder in long-term survivors of childhood leukemia. *Pediatric Blood and Cancer*, *57*, 1191-1196. doi: 10.1002/pbc.22994
- Krull, K.R., Minoshima, S., Edelmann, M., Morris, B., Sabin, N.D., Brinkman, T.M., ...Shulkin, B. (2014). Regional brain glucose metabolism and neurocognitive function in adult survivors of childhood cancer treated with cranial radiation. *Journal of Nuclear Medicine*, *55*, 1805-1810. doi: 10.2967/jnumed.114.142950
- Krull, K.R., Zhang, N., Santucci, A., Srivastava, D.K., Krasin, M.J., Kun, M., ...Armstrong, G.T. (2013b). Long-term decline in intelligence among adult survivors of childhood leukemia treated with cranial radiation. *Blood*, *122*, 550-553. doi: 10.1182/blood-2013-03-487744
- Kunin-Batson, A.S., Lu, X., Balsamo, L., Graber, K., Devidas, M., Hunger, S.P., ...Kadan-Lottick, N.S. (2016). Prevalence and predictors of anxiety and depression after completion of chemotherapy for childhood acute lymphoblastic leukemia: A prospective longitudinal study. *Cancer*, *122*, 1608-1617. doi: 10.1002/cncr.29946

- Laganaro, M., Tzieropoulos, H., Frauenfelder, U. H. & Zesiger, P. (2015). Functional and time-course changes in single word production from childhood to adulthood. *NeuroImage*, 111, 204–214. doi:10.1016/j.neuroimage.2015.02.027
- Lantrip, C., Isquith, P.K., Koven, N.S., Welsh, K. & Roth, R.M. (2016). Executive function and emotion regulation strategy use in adolescents. *Applied Neuropsychology: Child*, 5, 50-55. doi: 10.1080/21622965.2014.960567.
- Layton-Tovar, C. (2015). Prognostic factors in acute lymphoblastic leukemia: Possible molecular markers. *Revista de Medicina e Investigación*, 3, 85-91. doi: 10.1016/j.mei.2015.02.008
- Lebel, C. & Beaulieu, C. (2011). Longitudinal Development of Human Brain Wiring Continues from Childhood into Adulthood. *The Journal of Neuroscience*, 31, 10937–10947. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5302-10.2011
- Leigh, L.D., & Miles, M.A. (2002). Educational Issues for Children with Cancer. Pizzo, P.A. & Poplack, D.G. (eds.). *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. 4th ed. Philadelphia: Lippicott Williams and Wilkins. Pp.1463-1476.
- Lellis, V., Mariani, M., Ribeiro, A., Cantiere, C., Teixeira, M., & Carreiro, L. (2013). Voluntary and automatic orienting of attention during childhood development. *Psychology and Neuroscience*, 6, 15–21. doi:10.3922/j.psns.2013.1.04
- Lewis, F. M., Murdoch, B. E. & Docking, K. M. (2011). An investigation of general and high-level language skills in children treated with central nervous system targeted chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia. *Journal of Medical Speech-Language Pathology*, 19, 27-36.

- Lewis, F. M., Perry, M. L., & Murdoch, B. E. (2013). Longitudinal language outcomes following intrathecal chemotherapy for acute lymphoblastic leukaemia. *International Journal of Speech-Language Pathology*, *15*, 156–164. doi:10.3109/17549507.2012.684888
- Lewkowicz, D.J., Leo, I., and Simion, F. (2010). Intersensory perception at birth: newborns match nonhuman primate faces and voices. *Infancy* *15*, 46–60. doi: 10.1111/j.1532-7078.2009.00005.x
- Lezak, M.D., Howieson, D.B., Loring, D.W., Hannay, H.J. & Fischer, J.S. (2004). *Neuropsychological assessment. 4th ed.* New York: Oxford University Press.
- Lobo, A., Esquerro, J., Gomez Burgada, F., Sala, J.M., Seva, A. (1979). El Mini-Exámen Cognoscitivo: un test sencillo y práctico para detectar alteraciones intelectuales en pacientes médicos. *Actas Luso Españolas de Neurología, Psiquiatría y Ciencias Afines*, *3*, 189-202.
- Lu, C., Liu, X.; Liu, C., Wang, J., Li, C., Liu, Q., ... Shao, J. (2015). Chlorpyrifos induces MLL translocations through caspase 3-dependent genomic instability and topoisomerase II inhibition in human fetal liver hematopoietic stem cells. *Toxicological Sciences*, *147*, 588–606. doi: 10.1093/toxsci/kfv153
- Luo, L. (2002). Actin cytoskeleton regulation in neuronal morphogenesis and structural plasticity. *Annual Review of Cell and Developmental Biology*, *18*, 601–635. doi: 10.1146/annurev.cellbio.18.031802.150501
- Malpert, A.V., Kimberg, C., Luxton, J., Mullins, L.L., Pui, C.-H., Hudson, M.M., ... Brinkman, T.M. (2015). Emotional distress in parents of long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Psycho-Oncology*, *24*, 1116-1123. doi: 10.1002/pon.3732

- Manga, D. & Ramos, F. (2000). *Luria – DNA (Batería Luria de diagnóstico neuropsicológico de adultos)*. Madrid: TEA.
- Manga, D. & Ramos, F. (2001). Evaluación de los síndromes neuropsicológicos infantiles. *Revista de Neurología*, 32, 664-675.
- Marcotte, E. L., Ritz, B., Cockburn, M., Yu, F. & Heck, J. (2014). Exposure to Infections and Risk of Leukemia in Young Children. *Cancer Epidemiol Biomarkers*, 23, 1195-1203. doi:10.1158/1055-9965.EPI-13-1330
- Mathé, G., Dausset, J., Hervet, E., Amiel, J. L., Colombani, J. & Brule, G. (1964). Immunological Studies in Patients With Placental Choriocarcinoma 2. *Journal of the National Cancer Institute*, 33, 193-208.
- Matthews, C.G. & Klove, H. (1964). *Instruction manual for the adult neuropsychology test battery*. Madison, WI: University of Wisconsin Medical School.
- McCarthy, D. 1972. *Manual for the McCarthy Scales of Children's Abilities*. New York: Psychological Corporation.
- McCubbin, M., Balling, K., Possin, P., Friedrich, S. & Bryne, B. (2002). Family resiliency in childhood cancer. *Family Relations*. 51, 103–111. doi: 10.1111/j.1741-3729.2002.00103.x.
- Mensch, S., Baraban, M., Almeida, R., Czopka, T., Ausborn, J., El Manira, A., ... Lyons, D. A. (2015). Synaptic vesicle release regulates myelin sheath number of individual oligodendrocytes in vivo. *Nature Neuroscience*, 18, 628-630. doi: 10.1038/nn.3991
- Mertens, A. C., & Yasui, Y. (2005). Methodological issues in the study of survivors of childhood cancer. In C.L. Schwartz, W. L. Hobbie, L. S. Constine, & K. S.

- Ruccione (Eds.), *Survivors of childhood and adolescent cancer: A multidisciplinary approach* (pp. 321-332). Berlin, Germany: Springer.
- Mitrushina, M., Boone, K.B., Razani, J. & D'Elia, L.F. (2005). *Handbook of normative data for neuropsychological assessment*. 2nd ed., New York: Oxford University Press.
- Mohades, S.G., Van Schuerbeek, P., Rosseel, Y., Van De Craen, P., Luypaert, R. & Baeken, C. (2015). White-matter development is different in bilingual and monolingual children: A longitudinal DTI study. *PLoS One*. 10(2): e0117968. doi: 10.1371/journal.pone.0117968
- Monje, M., Thomason, M.E., Rigolo, L., Wang, Y., Waber, D.P., Sallan, S.E., ...Golby, A.J. (2013). Functional and structural differences in the hippocampus associated with memory deficits in adult survivors of acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric Blood and Cancer*, 60, 293-300. doi: 10.1002/pbc.24263
- Moon, C., Lagercrantz, H. & Kuhl, P. K. (2013). Language experienced in utero affects vowel perception after birth: A two-country study. *Acta Paediatrica*, 102, 156-160. doi: 10.1111/apa.12098
- Moore, I.M., Miketova, P., Hockenberry, M., Krull, K., Pasvogel, A., Carey, M. & Kaemingk, K. (2008). Methotrexate-induced alterations in beta-oxidation correlate with cognitive abilities in children with acute lymphoblastic leukemia. *Biological Research for Nursing*, 9, 311–319. doi: 10.1177/1099800407313268
- Morici, J. F., Bekinschtein, P. & Weisstaub, N. V. (2015). Medial prefrontal cortex role in recognition memory in rodents. *Behavioural Brain Research*, 292, 241-251. doi: 10.1016/j.bbr.2015.06.030

- Morioka, S., Morimoto, M., Yamada, K., Hasegawa, T., Morita, T., Moroto, M., ...Hosoi, H. (2013). Effects of chemotherapy on the brain in childhood: Diffusion tensor imaging os subtle with matter damage. *Neuroradiology*, *55*, 1251-1257. doi: 10.1007/s00234-013-1245-7
- Mukherjee, S. (2010). *The Emperor of all Maladies: A Biography of Cancer*. New York: Scribner.
- Mulhern, R.K. & Butler, R.W. (2004). Neurocognitive sequelae of childhood cancers and their treatment. *Pediatric Rehabilitation*, *7*, 1-14. doi:10.1080/13638490310001655528
- Mulhern, R., Merchant, T., Gajjar, A., Reddick, W., & Kun, L. (2004). Late neurocognitive sequelae in survivors of brain tumours in childhood. *Lancet Oncology*, *5*, 399-408. doi:10.1016/S1470-2045(04)01507-4
- Munakata, Y., Snyder, H.R. & Chatham, C.H. (2012). Developing cognitive control: Three key transitions. *Current Directions in Psychology Science*, *21*, 71–77. doi: 10.1177/0963721412436807
- Myers, R.M., Balsamo, L., Lu, X., Devidas, M., Hunger, S.P., Carroll, W.L., ...Kadan-Lottick, N.S. (2014). A prospective study of anxiety, depression, and behavioral changes in the first year after a diagnosis of childhood acute lymphoblastic leukemia: A report from the Children's Oncology Group. *Cancer*, *120*, 1417-1425. doi: 10.1002/cncr.28578
- National Cancer Institute (2013). *What you Need to Know about Leukemia*. National Institutes of Health. US Departament of Health and Human Services.

- Navarro, M. (2003). Adquisición del lenguaje. El principio de comunicación. *Revista de Filología y su Didáctica*, 26, 321-347.
- Nazari, S.; Koupaei, M.T., Shafiee, A., Kashani, Z.H.G., Bahraminia, E.; Ansari, M., ...Alipour, A. (2014). Emotional/behavioral problems in children with acute lymphoblastic leukemia: A case-control study. *International Journal of Hematology-Oncology and Stem Cell Research*, 8, 14-20.
- Newborg, J., Stock, J. R. & Wnek, L. (1996). *Inventario de Desarrollo Battelle*. Madrid: TEA.
- Nogueira, M. C., Soares, F. A., Rodrigues, E. V., Chaufaille, M.L. & Pinto, R. (2011). World Health Organization Classification of tumors of hematopoietic and lymphoid tissues, 4th edition, 2008 – major changes from the 3rd edition, 2001. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 57, 66-73. doi: 10.1616/S2255-4823(11)70019-4
- Nordahl, C. W., Ranganath, C., Yonelinas, A. P., DeCarli, C., Fletcher, E. & Jagust, W. J. (2006). White matter changes compromise prefrontal cortex function in healthy elderly individuals. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 18, 418-429. doi: 10.1162/jocn.2006.18.3.418
- Norman, R. E., Ryan, A., Grant, K., Sitas, F., & Scott, J. G. (2014). Environmental contributions to childhood cancers. *Journal Environ Immunol Toxicol*, 2, 86-98. doi: 10.7178/jeit.17
- Ntzani E.E., Chondrogiorgi M., Ntritsos G., Evangelou E., & Tzoulaki I. (2013). Literature review on epidemiological studies linking exposure to pesticides and health effects. *EFSA Supporting Publication*, 10, 63-159. doi: 10.2903/sp.efsa.2013.EN-497

- Ofen, N. (2012). The development of neural correlates for memory formation. *Neuroscience Biobehaviour Review*, 36, 1708–1717. doi: 10.1016/j.neubiorev.2012.02.016
- Ogbonnaya, E.S., Peev, N., Nagaraja, S. & Dardis, R. (2014). Double trouble: A tale of two radio-treatments. *BMJ Case Reports*, 35, 1-4. doi: 10.1136/bcr-2014-205922
- Okado, Y., Tillery, R., Howard-Sharp, K., Long, A.M. & Phipps, S. (2016). Effects of time since diagnosis on the association between parent and child distress in families with pediatric cancer. *Children's Health Care*, 45, 303-322. doi: 10.1080/02739615.2014.996883
- Olson K. & Sands S.A. (2015). Cognitive training programs for childhood cancer patients and survivors: A critical review and future directions. *Child Neuropsychology*, 7049: 1–28. doi: 10.1080/09297049.2015.1049941
- O’Muirheartaigh, J., Dean, D. C., Ginestet, C. E., Walker, L., Waskiewicz, N., Lehman, K., ... Deoni, S. (2014). White matter development and early cognition in babies and toddlers. *Human Brain Mapping*, 35, 4475-4487. doi: 10.1002/hbm.22488
- Ortiz-Hidalgo, C. (2013). Notas sobre la historia de la leucemia. *Patología*, 51, 58–69.
- Paakko, E., Harila-Saari, A., Vanionpaa, L., Himanen, S., Pyhtinen, J., & Lanning, M. (2000). White matter changes on MRI during treatment in children with acute lymphoblastic leukemia: correlation with neuropsychological findings. *Medical and Pediatric Oncology*, 35, 456-461.

- Pantoja, M. D., Romero-Ramirez, H., & Alba, J. C. R. (2015). Células Madre Hematopoyéticas: origen, diferenciación y función. *Revista Médica de la Universidad Veracruzana*, *15*, 29-37.
- Parnavelas, J.G. (2000). The origin and migration of cortical neurones: new vistas. *Trends in Neurosciences*, *23*, 126–131.
- Pastor-Mallol, E. & Santó-Rañé, E. (2015). The ability to manage self-proposed projects between 1;3 and 2;0 years old: a study of inhibition and resistance to interference. *Annals of Psychology*, *31*, 534-544. doi: 10.6018/analesps.31.2.159121
- Patel, S.K., Lo, T.T., Dennis, J.M., and Bhatia, S. (2013). Neurocognitive and Behavioral Outcomes in Latino Childhood Cancer Survivors. *Pediatric Blood & Cancer*, *60*, 1696–1702. doi:10.1002/pbc.24608.
- Patistea, E. & Babatsikou, F. (2003). Parents' perceptions of the information provided to them about their child's leukaemia. *European Journal of Oncology Nursing*, *7*, 172-181. doi: 10.1016/S1462-3889(03)00023-1
- Pearce, J. & Sills, R. (2005). Consultation with the Specialist: Childhood Leukemia. *Pediatrics in Review*, *26*; 96-104.
- Perea Bartolomé, M.V. & Ladera Fernández, V. (1999) Rendimientos prácticos y grado de perfusión cerebral por SPECT en la demencia tipo Alzheimer. *Psicothema*, *11*, 399-408.
- Pérez Pereira, M. & Dosil Maceira, A. (2003). El problema de los estadios en el desarrollo. En Vicente Bermejo (coord.): *Desarrollo cognitivo*. Madrid: Síntesis. Pp. 49-61.

- Peris-Bonet, R. (2008). Incidencia y supervivencia del cáncer infantil. *Revista Española de Pediatría*, 64, 342-356.
- Perkins, J.A. (2009). Diseases of white blood cells, lymph nodes, spleen, and thymus. En: Kumar V., Abbas A.K., Fausto N., Aster J.C., (Eds.) *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease* (cap. 13). 8ª ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier.
- Peters, B. D., Ikuta, T., Derosse, P., John, M., Burdick, K.E., Gruner, P.,Malhorta, A.K. (2014). Age-related differences in white matter microstructure are associated with cognitive performance from childhood to adulthood. *Biological Psychiatry*, 75, 248-256. doi: 10.1016/j.biopsych.2013.05.020
- Peters, S., Koolschijn, P.C., Crone, E.A., Van Duijvenvoorde, A.C. & Raijmakers, M.E. (2014). Strategies influence neural activity for feedback learning across child and adolescent development. *Neuropsychologia*, 62, 365-374. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2014.07.006.
- Peterson, C. C., Johnson, C. E., Ramirez, L. Y., Huestis, S., Pai, A. L. H., Demaree, H., ...Drotar, D. (2008). A Meta-Analysis of the Neuropsychological Sequelae of Chemotherapy-Only Treatment for Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. *Pediatric Blood Cancer*, 38, 99–104. doi:10.1002/pbc
- Petters, D., Hummel, J., Martin, J., Wakui, E., & Davidoff, J. (2014). How different are the visual representations used for object recognition in middle childhood and adulthood? *AISB 2014 - 50th Annual Convention of the AISB*.
- Piaget, J. (1977). *The essential Piaget*. Nueva York: Gruber, H.E. & Voneche, J.J. (Eds.).

- Pinard, A. & Laurendeau, M. (1969). Stage in Piaget's cognitive-developmental theory, Elkind & Flavell (Ed.). *Studies in cognitive development: Essays in honor of Jean Piaget*. Nueva York: Oxford University Press.
- Pinkel, D. (1971). Five-year follow-up of total therapy of childhood lymphocytic leukemia. *JAMA*, *216*, 648-652.
- Portellano, J.A. (2007). *Neuropsicología Infantil*. Madrid: Síntesis.
- Posner, M.I. & Petersen, S.E. (1990). The attention system of the human brain. *Annual Review of Neuroscience*, *13*, 25-42.
- Pound, C.M., Clark, C., Ni, A., Athale, U., Lewis, V. & Halton, J.M. (2012). Corticosteroids, behavior, and quality of life in children treated for acute lymphoblastic leukemia; A multicentered trial. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, *34*, 517-523. doi: 10.1097/MPH.0b013e318257fdac
- Pozuelos, J.P., Paz-Alonso, P. M., Castillo, A., Fuentes L. J. & Rueda, M. R. (2014). Development of attention networks and their interactions in childhood. *Developmental Psychology*, *50*, 2405-2415. doi:10.1037/a0037469
- Prasad, P.K., Hardy, K.K., Zhang, N., Edelstein, K., Srivastava, D., Zeltzer, L., ...Krull, K. (2015). Psychosocial and neurocognitive outcomes in adult survivors of adolescent and early young adult cancer: A report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Journal of Clinical Oncology*, *33*, 2545-2552. doi: 10.1200/JCO.2014.57.7528
- Premack, D. & Woodruff, G. (1978). Does the chimpanzee have a theory of mind? *Behavioral and Brain Sciences*, *4*, 515-629. doi: 10.1017/S0140525X00076512

- Pui, C. & Evans, H. (2006). Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia. *New England Journal of Medicine*, 354, 166-178. doi: 10.1056/NEJMra052603
- Pui, C. & Howard, S. C. (2008). Current management and challenges of malignant disease in the CNS in paediatric leukaemia. *The Lancet Oncology*, 9, 257–268. doi: 10.1016/S1470-2045(08)70070-6
- Pui, C.H., Pei, D., Campana, D., Cheng, C., Sandlund, J.T., Bowman, W.P., ...Evans, W.E. (2014). A revised definition for cure of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*, 28, 2336-2343. doi: 10.1038/leu.2014.142.
- Pui, C.H., Relling, M.V. & Downing, J.R. (2004). Acute lymphoblastic leukemia. *New England Journal of Medicine*, 350, 1535-1548. doi: 10.1056/NEJMra023001
- Raab, C. P. & Gartner, J. C. (2009). Diagnosis of childhood cancer. *Primary Care: Clinics in Office Practice*, 36, 671-684.
- Raj, R., Deenadayalan, M., Vimal Kumar, G., Khandelwal, V., Sri, K., Senthilkumar, R., ...Hiroshi, T. (2014). Autologous Immune Enhancement Therapy in Philadelphia Chromosome Positive Acute Lymphoblastic Leukemia. *Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion*, 30, 202–204. doi:10.1007/s12288-013-0327-3.
- Reck, S. G., & Hund, A. M. (2011). Sustained attention and age predict inhibitory control during early childhood. *Journal of Experimental Child Psychology*, 108, 504–512. doi:10.1016/j.jecp.2010.07.010
- Reddick, W.E. & Conklin, H. M. (2010). Impact of acute lymphoblastic leukemia therapy on attention and working memory in children. *Expert Review of Hematology*, 3, 655-659. doi: 10.1586/ehm.10.65

- Reddick, W.E., Taghipour, D.J., Glass, J.O., Ashford, J., Xiong, X., Wu, S. ...Conklin, H.M. (2014). Prognostic factors that increase the risk for reduced White matter volumes and déficits in attention and learning for survivors of childhood cancers. *Pediatric Blood and Cancer*, 61, 1074-1079. doi: 10.1002/pbc.24947
- Registro Nacional de tumores: Registro Nacional de Tumores Infantiles RNTISEHOP.
<http://www.uv.es/rnti/>
- Reitan, R.M. (1969). *Manual for administration of neuropsychological test batteries for adults and children*. Indianapolis, Indiana: Neuropsychology Laboratory, Indiana University medical Center
- Reitan, R.M. (1992). *Trail Making Test: Manual for an administration and scoring*. Tucson, AZ: Reitan Neuropsychology Laboratory.
- Rey, A. (1987). *Test de copia de una figura compleja. Manual de la adaptación española*. Madrid: TEA Ediciones.
- Reynolds, C.R. & Kamphaus, R.W. (2004). *Behavior Assessment System for Children Second Edition: Manual*. Circle Pines, MN. AGS Publishing.
- Ribero, C. T. A., Vergara, L. L. D., Sánchez, M. J. H., Núñez, M. A. C., & Cruz, P. C. G. (2013). Caracterización clínica y paraclínica de los pacientes pediátricos con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda atendidos en el Centro Javeriano de Oncología (2004-2012). *Universitas Médica*, 54, 316-321.
- Riquelme, S., Viviana C., & García B, Cristián. (2012). Estudios de imágenes en el diagnóstico precoz de leucemia en pediatría. *Revista Chilena de Radiología*, 18, 24-29. doi.org/10.4067/S0717-93082012000100006

- Robin, J., Hirshhorn, M., Rosenbaum, R.S., Winocur, G., Moscovitch, M. & Grady, C.L. (2015). Functional connectivity of hippocampal and prefrontal networks during episodic and spatial memory based on real-world environments. *Hippocampus*, 25, 81–93. doi: 10.1002/hipo.22352
- Robinson, K.E., Livesay, K.L., Campbell, L.K., Scaduto, M., Cannistraci, C.J., Anderson, A.W., ...Compas, B.E. (2010). Working memory in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: Functional neuroimaging analyses. *Pediatric Blood and Cancer*, 54, 585-590. doi: 10.1002/pbc.22362
- Rodríguez, S; Arancibia, V; Undurraga, C. (1978). *Escala de Evaluación del Desarrollo Psicomotor de 0-24 meses*. Santiago de Chile. Editorial Galdoc.
- Roncadin, C., Hitzler, J., Downie, A., Montour-Proulx, I., Alyman, C., Cairney, E., ...Spiegler, B. J. (2015). Neuropsychological late effects of treatment for acute leukemia in children with Down syndrome. *Pediatric blood & cancer*, 62, 854-858. doi: 10.1002/pbc.25362
- Rosselli M., Matute, E. & Ardila, A. (2010). *Neuropsicología del desarrollo infantil*. Mexico: Editorial El Manual Moderno.
- Rotstein, M., Stolar, O., Uliel, S., Mandel, D., Mani, A., Dollberg, S., ...Leitner, Y. (2015). Facial expression in response to smell and taste stimuli in small and appropriate for gestational age newborns. *Journal of Child Neurology*, 30, 1466-1471. doi: 10.1177/0883073815570153
- Rubnitz, J.E., Inaba, H., Leung, W.H., Pounds, S., Cao, X., Campana, D., ...Pui, C.H. (2014). Definition of cure in childhood acute myeloid leukemia, *Cancer* 120, 2490-2496. doi: 10.1002/cncr.28742

- Rugg, M.D. & Vilberg, K.L. (2013). Brain networks underlying episodic memory retrieval. *Current Opinion in Neurobiology*, 23, 255-60. doi: 10.1016/j.conb.2012.11.005
- Saher, G. & Stumpf, S. K. (2015). Cholesterol in myelin biogenesis and hypomyelinating disorders. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids*, 1851, 1083-1094. doi: 10.1016/j.bbalip.2015.02.010
- Sánchez, M. A. O., Ortega, M. L. O., & Barrientos, J. V. R. (2007). Leucemia linfoblástica aguda. *Medicina Interna de México*, 23, 26-33.
- Sasaki, T., Leutgeb, S., & Leutgeb, J. K. (2014). Spatial and memory circuits in the medial entorhinal cortex. *Current Opinion in Neurobiology*, 32, 16–23. doi:10.1016/j.conb.2014.10.008
- Sastre-Riba, S., Merino-Moreno, N. & Poch-Olivé, M. L. (2007). Formatos interactivos y funciones ejecutivas en el desarrollo temprano. *Revista de Neurología*, 44, 61-65.
- Schatz, J., Kramer, J. H., Ablin, A., & Matthay, K. K. (2000). Processing speed, working memory, and IQ: a developmental model of cognitive deficits following cranial radiation therapy. *Neuropsychology*, 14, 189-196.
- Schilbach, L., Wilms, M., Eickhoff, S.B., Romanzetti, S., Tepest, R., Bente, G., ..., Vogeley, K. (2010). Minds made for sharing: initiating joint attention recruits reward-related neurocircuitry. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 22, 2702–2715. doi: 10.1162/jocn.2009.21401
- Searle, N.S., Askins, M., & Bleyer, W.A. (2003). Adolescent cancer patients' perspectives on their educational experiences: ten case studies. *Psychooncology*, 12, S78.

- Semrud-Clikeman, M. & Ellison, T. (2011) Desarrollo del SNC. En Semrud-Clikeman, M. & Ellison, T. (Eds.) *Neuropsicología infantil*. Madrid: Pearson Educación. Pp. 41-57.
- Simon, H.A. (1975). The functional equivalence of problem solving skills. *Cognitive Psychology*, 7, 268-288.
- Smibert, E., Anderson, V., Godber, T., & Ekert, H. (1996). Risk factors for intellectual and educational sequelae of cranial irradiation in childhood acute lymphoblastic leukaemia. *British Journal of Cancer*, 73, 825-831.
- Snaidero, N. & Simons, M. (2014). Myelination at a glance. *Journal of Cell Science*, 127, 2999–3004. doi: 10.1242/jcs.151043
- Spreen, O. & Strauss, E. (1998). *A compendium of neuropsychological tests: Administration, norms and commentary. 2nd edition*. New York: Oxford University Press.
- Stieglitz, E., & Loh, M. L. (2013). Genetic predispositions to childhood leukemia. *Therapeutic Advances in Hematology*, 4, 270–290. doi:10.1177/2040620713498161
- Stone, J. & Church, J. (1979). *Niñez y adolescencia*. Buenos Aires: Horné.
- Strauss, E., Sherman, E.M.S. & Spreen, O. (2006). *A Compendium of Neuropsychological Tests: Administration, norms, and commentary (3rd ed.)*. New York: Oxford University Press.
- Stromswold, K., Rosenthal, M., Patel, K. & Molnar, D. (2011). Development of visual-motor integration: the role of genetic and environmental factors. *Journal of Vision*, 11, 462-471. doi: 10.1177/0883073813507483

- Tamnes, C. K., Zeller, B., Amlien, I. K., Kanellopoulos, A., Andersson, S., Due-Tønnessen, P.,... Fjell, A. M. (2015). Cortical surface area and thickness in adult survivors of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric Blood Cancer*, 62, 1027-1034. doi:10.1002/pbc.25386
- Thelen, E. & Adolph, K. E. (1992). Arnold L. Gesell: The paradox of nature and nurture. *Developmental Psychology*, 28, 368–380.
- Thomas, D. (1990). Bone marrow transplantation: Past, present and future. *Nobel Lecture*.
- Tiffin, J. & Asher, E. J. (1948). The Purdue Pegboard: Norms and studies of reliability and validity. *Journal of Applied Psychology*, 32, 234-247. doi: 10.1037/h0061266
- Toro, J. & Cervera, M. (1984). *TALE. Test de análisis de la lectoescritura*. Madrid: Aprendizaje Visor
- Tremolada, M., Bonichini, S., Altoè, G., Pillon, M., Carli, M., & Weisner, T. S. (2011). Parental perceptions of health-related quality of life in children with leukemia in the second week after the diagnosis: a quantitative model. *Supportive Care in Cancer*, 19, 591-598. doi: 10.1007/s00520-010-0854-5
- Tulving, E. (2002). Episodic memory: from mind to brain. *Annual Review of Psychology*. 53, 1-25. doi: 10.1146/annurev.psych.53.100901.135114.
- Tulving, E. & Craik, F. (2000). *The Oxford handbook of memory*. Nueva York, EUA: Oxford University Press.
- Turati, C., Valenza, E., Leo, I. & Simion, F. (2005). Three-month-olds visual preference for faces and its underlying visual processing mechanisms. *Journal of Experimental Child Psychology*, 90, 255–273. doi: 10.1016/j.jecp.2004.11.001

- Uda, S., Matsui, M., Tanaka, C., Uematsu, A., Miura, K. & Noguchi, K. (2015). Normal Development of Human Brain White Matter from Infancy to Early Adulthood: A Diffusion Tensor Imaging Study. *Developmental Neuroscience*, 37, 182-194. doi: 10.1159/000373885.
- Valiente, M. & Marín, O. (2010). Neuronal migration mechanisms in development and disease. *Current Opinion in Neurobiology*, 20, 68–78. doi:10.1016/j.conb.2009.12.003
- Van der Elst, W., Hurks, P., Wassenberg, R., Meijls, C., & Jolles J. (2011). Animal verbal fluency and design fluency in school-aged children: effects of age, sex, and mean level of parental education, and regressionbased normative data. *Journal of Experimental Neuropsychology*, 33, 1005–1015. doi: 10.1080/13803395.2011.589509
- Van der Plas, E., Nieman, B.J., Butcher, D.T., Hitzler, J.K., Weksberg, R., Ito, S. & Schachar, R. (2015). Neurocognitive late effects of chemotherapy in survivors of acute lymphoblastic leukemia: Focus on methotrexate. *Journal of the Canadian Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 24, 25-32.
- Vanwallenghem, S., Haggège-Bonnefont, A. & Leblanc, T. (2016). Cognitive impairment of leukemia and its treatment in childhood. *Psycho-Oncologie*, 10, 284-288. doi: 10.1007/s11839-016-0602-2
- Velpeau, A. (1827). Sur la résorption du pus et sur l'altération du sang dans les maladies clinique de persection nenemant: Premier observation. *Revue Medical Francaise et Étrangere*, 2, 216-240.
- Virchow, R. (1845). Weisses Blut. *Neue Notizen aus Gebiete der Natur und Heilkunde*, 36, 1151-1156.

- Von Essen, L. V., Enskär, K., Kreuger, A., Larsson, B. & Sjöden, P. O. (2000). Self-esteem, depression and anxiety among Swedish children and adolescents on and off cancer treatment. *Acta Paediatrica*, *89*, 229-236.
- Wake, H., Ortiz, F.C., Woo, D.H., Lee, P.R., Angulo, M.C. & Fields R. D. (2015). Nonsynaptic junctions on myelinating glia promote preferential myelination of electrically active axons. *Nature Communications*, *6*, 7844. doi: 10.1038/ncomms8844
- Walsh, K.S., Paltin, I., Gioia, G.A., Isquith, P., Kadan-Lottick, N.S., Neglia, J.P., Brouwers, P. (2015). Everyday executive function in standard-risk acute lymphoblastic leukemia survivors. *Child Neuropsychology*, *21*, 78–89. doi:10.1080/09297049.2013.876491
- Wang, M. V., Lekhal, R., Aarø, L. E. & Schjølberg, S. (2014). Co-occurring development of early childhood communication and motor skills: Results from a population-based longitudinal study. *Child: Care, Health and Development*, *40*, 77-84. doi: 10.1111/cch.12003
- Watanabe, S., Azami, Y., Ozawa, M., Kamiya, T., Hasegawa, D., Ogawa, C., ...Manabe, A. (2011). Intellectual development after treatment in children with acute leukemia and brain tumor. *Pediatrics International*, *53*, 694-700. doi: 10.1111/j.1442-200X.2011.03355.x
- Webb, A. R., Heller, H. T., Benson, C. B., & Lahav, A. (2015). Mother's voice and heartbeat sounds elicit auditory plasticity in the human brain before full gestation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *43*, 1–6. doi:10.1073/pnas.1414924112

- Wefel, J.S. & Schagen, S.B. (2012). Chemotherapy-related cognitive dysfunction. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 12, 267–275.
- Wechsler, D. (1997). *Wechsler memory scale-III*. San Antonio, TX: The Psychological Corporation.
- Wechsler, D. (2003). *Wechsler Intelligence Scale for Children–Fourth Edition*. San Antonio, TX: The Psychological Corporation.
- Wengenroth, L., Rueegg, C.S., Michel, G., Gianinazzi, M.E., Essig, S., von der Weid, N.X., ...Rischewski, J. (2015). Concentration working speed and memory: Cognitive problems in Young childhood survivors and their siblings. *Pediatric Blood and Cancer*, 62, 875-882. doi: 10.1002/pbc.25396
- Wengenroth, L., Sommer, G., Schindler, M., Spycher B.D., Von Der Weid, N.X.,... Kuehni, C.E. (2016). Income in Adult Survivors of Childhood Cancer. *PLoS One*, 11(5):e0155546. doi: 10.1371/journal.pone.0155546.
- Whalley, K. (2015). Myelination: An Active Process. *Nature Reviews in Neuroscience*, 16, 314-315. doi: 10.1038/nrn3964
- Whitaker, S.-J. & Schutte, E. (2012). The cognitive profile of children treated with radiation for acute lymphoblastic leukemia. *South African Journal of Child Health*, 6, 128-131. doi: 10.7196/SAJCH.475
- Wichterle, H., Turnbull, D. H., Nery, S., Fishell, G. & Alvarez-Buylla, A. (2001). In utero fate mapping reveals distinct migratory pathways and fates of neurons born in the mammalian basal forebrain. *Development*, 128, 3759-3771.
- Wiemels, J. (2013). Perspectives on the causes of childhood leukemia. *Chemico-Biological Interactions*, 196, 1–21. doi:10.1016/j.cbi.2012.01.007

- Winocur, G., Wojtowicz, J. M., & Tannock, I. F. (2015). Memory loss in chemotherapy-treated rats is exacerbated in high-interference conditions and related to suppression of hippocampal neurogenesis. *Behavioural Brain Research*, *281*, 239-244. doi:10.1016/j.bbr.2014.12.028
- Wojtuszkiewicz, A., Assaraf, Y.G., Maas, M., Kaspers, G., Jansen, G. & Cloos, J. (2015). Pre-mRNA splicing in cancer: the relevance in oncogenesis, treatment and drug resistance. *Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicology*, *11*, 673–689. doi: 10.1517/17425255.2015.993316.
- Xicoy, B., Grande, C. & Ribera, J. M. (2007). Leucemia linfoblástica aguda de línea T. *Medicina Clínica*, *125*, 45-49.
- Yang, J., Wu, Z., Renier, N., Simon, D.J., Uryu, K., Park, D.S.,..., Tessier-Lavigne, M. (2015). Pathological axonal death through a MAPK cascade that triggers a local energy deficit. *Cell*, *160*, 161–176. doi: 10.1016/j.cell.2014.11.053
- Žebec, M. S., Demetriou, A., & Kotrla-Topić, M. (2015). Changing expressions of general intelligence in development: A 2-wave longitudinal study from 7 to 18 years of age. *Intelligence*, *49*, 94–109. doi:10.1016/j.intell.2015.01.004
- Zeller, B., Tamnes, C.K., Kanellopoulos, A., Amlien, I.K., Andersson, S., Due-Tønnessen, P.,... Ruud, E. (2013). Reduced neuroanatomic volumes in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Journal of Clinical Oncology*, *31*, 2078-2085. doi: 10.1200/JCO.2012.47.4031
- Zeltzer, L. K., Recklitis, C., Buchbinder, D., Zebrack, B., Casillas, J., Tsao, J. C., ... Krull, K. (2009). Psychological status in childhood cancer survivors: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Journal of Clinical Oncology*, *27*, 2396-2404. doi: 10.1200/JCO.2008.21.1433

Zhong, J., Rifkin-Graboi, A., Yap, K. L., Chuang, K.-H., Meaney, M. J. & Qiu, A. (2014). Functional networks in parallel with cortical development associate with executive functions in children. *Cerebral Cortex*, 24, 1937-1947. doi: 10.1093/cercor/bht051