

Secuelas neurológicas y psicológicas que deja la radioterapia o el metotrexate intratecal en niños con leucemia linfoblástica aguda

Roberto Bernáldez-Ríos,* Miguel Angel Villasis-Keever,** Guillermo Beltrán-Adame,***
Rubén García-Ramírez,**** María del Carmen Rodríguez-Zepeda,***** Imelda Hermida-Gutiérrez,***
Jesús Arias-Gómez,** Enriqueta Cruz-Luna***

Resumen

Comparar las alteraciones neurológicas y psicológicas en niños con leucemia linfoblástica aguda (LLA), quienes habían estado con más de tres años sin tratamiento antineoplásico, y que recibieron profilaxis al sistema nervioso central (SNC) con base a radioterapia (RT), más quimioterapia intratecal (QTIT) con metotrexate (Grupo 1) o sólo con QTIT (Grupo 2). En ambos grupos se realizó evaluación neurológica, electroencefalograma (EEG) y tomografía computada de cráneo (TACC). La evaluación psicológica consistió en la medición del coeficiente intelectual y de la función visomotora con la prueba de Bender. Las personas que realizaron cada una de las evaluaciones desconocían a qué grupo de pacientes correspondía. Análisis estadístico: prueba exacta de Fisher y U de Mann-Whitney. Catorce pacientes del grupo 1 y ocho pacientes del grupo 2. En el grupo 1 se encontró coeficiente intelectual significativamente inferior (mediana 83.5) al del segundo (90.5). En un paciente de cada grupo se encontraron alteraciones neurológicas, alteraciones en el EEG en 6 del grupo 1 y en 4 del grupo 2 y en la TACC, sólo en 2 pacientes del segundo grupo, sin tener diferencia estadística. Los niños con LLA quienes recibieron profilaxis al SNC con RT más QTIT, tuvieron mayor alteración en el rendimiento intelectual, en comparación con los tratados con metotrexate intratecal. En los dos grupos se presentaron anomalías neurológicas, sin diferencia entre uno y otro grupo.

Palabras clave: Niños, leucemia linfoblástica aguda, secuelas psicológicas

Summary

Our objective was to compare the neurologic and psychological sequelae of children with acute lymphoblastic leukemia (ALL) after three or more years without antineoplastic treatment who underwent cranial irradiation plus intrathecal methotrexate (Group 1) or just intrathecal methotrexate (Group 2). In both groups, a neurologic evaluation, electroencephalogram (EEG) and cranial computed tomography (CCT) were performed. Intellectual quotient and the Bender test were done for the psychological evaluation. Investigators did not know the kind of treatment of each patient. Statistics: Fisher's exact test and Mann-Whitney U. There were fourteen patients in group 1 and eight patients in group 2. Intellectual quotient was statistically lower in the first group (median 83.5) than in the second (90.5). Neurologic impairments were found in one patient of each group, alterations of the EEG were found in 6 and 4 in group 1 and 2, respectively, and in the CCT of two patients in group 2 without statistical difference. Children with ALL after cranial irradiation have a greater alteration of intellectual performance than children with intrathecal methotrexate. Neurologic alterations were seen in both groups.

Key words: Children, acute lymphoblastic leukemia, psychological sequelae

*Servicios de Hematología Pediátrica.

** Escolares y Adolescentes.

*** Salud Mental.

**** Neurología Pediátrica del Hospital de Pediatría de Centro Médico Nacional Siglo XXI

***** Servicio Hematología de Hospital General Centro Médico a Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social

Correspondencia y solicitudes de sobresitos: Dr. Miguel Angel Villasis Keever, Servicio de Escolares y Adolescentes, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS. Av. Cuauhtémoc No. 330, Col Doctores C.P. 06725, México, D.F.

Introducción

En los últimos 20 años se han realizado avances importantes en el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) del niño, de tal suerte que con los recursos actuales de tratamiento, hasta 70% de los niños con esta enfermedad puede estar en remisión a los 5 años de seguimiento y de éstos, muchos pueden considerarse curados.¹ Este incremento en la tasa de supervivencia en los niños con LLA se ha alcanzado gracias al uso de quimioterapia con múltiples agentes, con la mejoría en las medidas de apoyo y sobre todo por la inclusión de tratamientos profilácticos al sistema nervioso central (SNC).² El objetivo que se persigue con el tratamiento profiláctico al SNC, es esterilizar el líquido cefalorraquídeo (LCR) de células leucémicas y evitar recaídas tempranas o tardías en el SNC.^{1,3,4} Los métodos utilizados para la profilaxis incluyen la radioterapia (RT) a céncalo asociados a la administración de quimioterapia intratecal (QTIT) con metotrexate e hidrocortisona o bien dosis altas de metotrexate mas QTIT.³⁻⁵ A pesar del beneficio de la profilaxis en la LLA del niño, este método no está libre de efectos colaterales y con diferentes grados de severidad (segundas neoplasias, alteraciones neurológicas y psicológicas y disfunción endocrina).¹

Las secuelas neurológicas y psicológicas han sido las alteraciones más estudiadas,⁶ de esta manera se conoce que los niños que reciben RT a dosis iguales o superiores a 2400 cGy presentan a nivel del SNC leucoencefalopatía y microangiopatía mineralizante.⁷⁻¹⁰ Las alteraciones neurológicas descritas van desde hiperreflexia osteotendinosa hasta crisis convulsivas.¹¹⁻¹³ Los efectos psicológicos secundarios al tratamiento profiláctico con RT a céncalo son alteraciones en el rendimiento intelectual y en la memoria.¹⁴⁻¹⁷ Las manifestaciones adversas de la radiación se han observado en mayor proporción en pacientes menores de 3 años,¹⁸ en niñas¹⁹ y cuando la profilaxis se administra a mayor tiempo desde el diagnóstico,^{14,20-22} estas secuelas no sólo se han reportado con la administración de radioterapia, sino también existen estudios que muestran estas mismas alteraciones relacionadas con la administración exclusiva de tratamiento profiláctico a base de metotrexate.^{1,21} Hasta el momento, los diferentes estudios no han muestra-

do correlación entre las alteraciones clínicas y los hallazgos de los estudios anatómicos.^{12,18,23,24} Existen reportes sobre la ausencia de estas alteraciones, por lo que se ha señalado que esta incongruencia se debe a problemas metodológicos, por el diseño, el número de pacientes y por no tomar en cuenta todas las posibles variables de confusión (la ausencia temporal a la escuela, el nivel de educación de los padres, la cronicidad de la enfermedad, etc.)^{1,25,26} en vista de esta controversia y con el objeto de obtener mayor información acerca de las secuelas neurológicas y psicológicas en niños con LLA que recibieron profilaxis al SNC con RT y quimioterapia intratecal, en este estudio nos propusimos establecer la asociación entre dicho tratamiento y las secuelas.

Material y métodos

Se diseñó un estudio transversal comparativo, que se llevó a cabo en los servicios de Hematología Pediátrica del Centro Médico Nacional Siglo XXI y del Hospital General del Centro Médico La Raza del Instituto Mexicano del Seguro Social. Se incluyeron pacientes con diagnóstico de LLA en remisión hematológica y del SNC, menores de 16 años de edad al momento del estudio y con suspensión electiva de tratamiento a los 3 años de seguimiento, con antecedente de haber recibido profilaxis al SNC con RT más QTIT o QTIT únicamente a base de metotrexate e hidrocortisona, sin alteraciones neurológicas ni psicológicas previas al inicio de la enfermedad leucémica y con el consentimiento informado de los padres.

El estudio se dividió en tres etapas; en la primera se aplicó una encuesta a los padres sobre el desarrollo psicomotor del niño, con el fin de determinar que el desarrollo se encontraba normal antes del inicio de la enfermedad. La segunda etapa consistió en la evaluación psicológica, que se llevó a cabo mediante una entrevista familiar para conocer las repercusiones emocionales desencadenadas en el paciente y en su familia, por la enfermedad y el tratamiento; también se aplicaron dos pruebas psicométricas al niño para evaluar la función visomotora, por medio de la prueba de Bender,²⁷ y el rendimiento intelectual con la aplicación de la

escala de inteligencia de Weschler para niños (WISC-R).²⁸ En la tercera etapa se evaluó la función neurológica, que incluyó exploración neurológica completa, estudio electroencefalográfico (EEG) y de tomografía computada de cráneo (TCC), los dos últimos con el objeto de correlacionar los hallazgos psiconeurológicos con las posibles alteraciones anatómicas. En el momento de la realización de la evaluación neurológica y psicológica, los médicos desconocían el tipo de profilaxis que habían recibido cada uno de los pacientes.

Al final de las evaluaciones se formaron dos grupos: el primero se constituyó con los pacientes que recibieron profilaxis al SNC con RT y QTIT y el segundo lo integraron los pacientes que sólo recibieron QTIT. Las evaluaciones se contrastaron entre los dos grupos.

Con el objeto de aclarar si el hecho de tener una enfermedad crónica condiciona por sí misma alteraciones psicológicas semejantes a las encontradas en los pacientes con LLA, los resultados del rendimiento intelectual de un grupo de pacientes con diabetes mellitus tipo I se compararon con los de los niños con LLA.

El análisis estadístico se realizó con la prueba exacta de Fisher y con U de Mann-Whitney.

Resultados

Se estudiaron 25 pacientes. Tres se fueron excluidos, dos por rebasar la edad límite exigida para el estudio y uno por tener deficiencia auditiva y retraso psicomotor, antes del inicio de la enfermedad. De los 22 restantes, 14 recibieron profilaxis al SNC con radioterapia a encéfalo, 2400 cGy en 10 sesiones asociada a quimioterapia intratecal con metotrexate a dosis de 12.5mg/m²SC e hidrocortisona a dosis de 30mg/m²SC por cinco dosis en los primeros dos meses de tratamiento y después como mantenimiento, cada dos meses durante 3 años (Grupo 1). Ocho pacientes recibieron únicamente quimioterapia intratecal profiláctica con metotrexate e hidrocortisona a las mismas dosis y número que el grupo anterior (Grupo 2).

En los cuadros I y II se describen las características clínicas de los pacientes con LLA de acuerdo al tipo de profilaxis que recibieron. El promedio de edad para los pacientes del grupo de RT más QTIT al inicio de la enfermedad, fue de 5 años 4 meses; para el segundo, fue de 5 años 1 mes, sin tener diferencias significativas ($p = 0.6$). La distribución por sexo no mostró diferencia entre uno y otro grupo. El período libre de enfermedad entre el momento de la profilaxis y la evaluación para los pacientes con RT y QTIT en promedio, fue de 6 años 8 meses y para el grupo que recibió sólo QTIT de 3 años 9 meses. En el momento del estudio los pacientes del primer grupo tuvieron significativamente menor edad, en comparación con el segundo, siendo el promedio de 12 años 6 meses para el grupo de RT y QTIT y de 9 años 5 meses para el grupo de QTIT.

Cuadro I. Características clínicas de los pacientes con LLA¹ que recibieron profilaxis con radioterapia + quimioterapia intratecal al SNC²

Caso	Sexo	Edad Profilaxis	Edad evaluación	Dosis (cGy)
1	M	8 a 2m	15a 1m	2400
2	M	4 a	14a 4m	2400
3	M	8 a 3m	15a 8m	2400
4	M	7 a 9m	13a 4m	2400
5	F	1 a 8m	12a	2400
6	M	4 a 1m	113	2400
7	F	4 a 8m	7a9m	2400
8	M	4 a 8m	15a 4m	2400
9	M	4 a 8m	1 1a 9m	2400
10	F	2 a	9a	2400
11	M	3a 11m	10a 8m	2400
12	F	8 a	14a	2400
13	M	6 a	10a 2m	2400
14	M	7 a 6 m	12a	2400

¹LLA: leucemia linfoblástica aguda, ²SNC: sistema nervioso central, M: masculino, F: femenino, a: años, m: meses.

Cuadro II. Características clínicas de los pacientes con LLA¹ que recibieron quimioterapia Intratecal como profilaxis al SNC²

Caso	Sexo Profilaxis	Edad Evaluación	Edad
1	F	2a 9m	6a 11 m
2	F	10a	13a 5m
3	F	9a 1m	13a4m
4	F	2a5m	6a 5m
5	F	7a2m	13a 11 r n
6	M	3a 1m	5a 10m
7	F	2a 9m	8a 3m
8	M	4a 2m	8a 6m

¹LLA: leucemia linfoblástica aguda. ²SNC: sistema nervioso central, M masculino. F: femenino, a años, m meses.

Cuadro III. Resultados de la evaluación psicológica de los niños con LLA¹ que recibieron profilaxis al SNC²

Tipo de prueba	Grupo QTIT ³ (mediana)	Grupo RT ⁴ + QTIT (mediana)	p ⁵
CI ⁶ Verbal	91	86	0.04
CI Ejecución	93	81	0.04
CI Global	90.5	83.5	0.03
Bender ⁷ (anormal)	10114	618	0.63

¹LLA: leucemia linfoblástica aguda, ²SNC: sistema nervioso central, ³QTIT: quimioterapia intratecal, ⁴RT: radioterapia, ⁵CI: coeficiente intelectual, ⁶U Mann-Whitney, ⁷Maduración neurológica.

En el cuadro III se resume el resultado de las pruebas psicológicas aplicadas; partiendo de que el coeficiente intelectual normal medido con la escala de WISC-R es de 100 ± 10 puntos; los pacientes que recibieron RT + QTIT rindieron en la escala verbal 14 puntos por abajo de la media y los pacientes que recibieron QTIT únicamente 9 puntos por abajo de la media, con una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos ($p=0.04$). En la escala de ejecución, el rendimiento de los niños del primer grupo fue 19 puntos por abajo del promedio y en el segundo, 7 puntos menos, con diferencia estadística ($p=0.04$). El coeficiente intelectual en el grupo 1 fue de 16.5 puntos por abajo de lo esperado, mientras que en el grupo 2 fue de 9.5 puntos menos, con una $p=0.03$.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la prueba visomotora de Bender, la cual mostró datos sugestivos de disfunción cerebral mínima en pacientes de ambos grupos (Grupo 1: 71%, Grupo 2: 75%).

Se comparó el CI para cada sexo y aún cuando en el grupo de QTIT se observó un rendimiento intelectual más bajo en las niñas (86.8) comparado con los dos niños (108) de este grupo, no se observó diferencia significativa entre uno y otro grupo ($p=0.7$).

Los pacientes que fueron sometidos a profilaxis al SNC antes de los cuatro años de edad, presentaron CI significativamente más altos que los que recibieron después de esta edad ($p=0.025$).

En cuanto a la evaluación neurológica, en un paciente de cada grupo se detectaron anomalías en la exploración neurológica, uno presentó disminución del reflejo nauseoso (Grupo 1) y el otro hiperreflexia osteotendinosa (Grupo 2). El EEG mostró alteraciones en 10 pacientes, 6 del primer grupo (42%) y 4 del segundo (50%); las alteraciones detectadas fueron actividad irritativa leve en región temporal izquierda en cuatro pacientes y en seis en la región temporal de ambos hemisferios, no hubo diferencia estadística de estas alteraciones entre los dos grupos ($p=0.54$). En dos pacientes que recibieron profilaxis con radioterapia (14%) se encontró atrofia cortical en región temporal bilateral en la TCC y en el grupo que sólo recibió QTIT no se encontró ningún caso, esta diferencia no fue significativa ($p=0.62$). No hubo correlación clínica ni estadística entre las alteraciones neurológicas y los hallazgos en los estudios de gabinete (cuadro IV).

No se encontró correlación con prueba de Bender anormal con CI bajos, ni con prueba de Bender anormal con alteraciones neurológicas y tampoco las alteraciones neurológicas con CI bajos.

Con el fin de identificar con mayor precisión los probables trastornos en el rendimiento psicológico de los pacientes que recibieron tratamiento con RT + QTIT, se compararon los datos ya comentados con un grupo de niños enfermos crónicos portadores de diabetes mellitus tipo I, se observó que los pacientes del Grupo 1 presentaron CI significativamente

Cuadro IV. Resultados de la evaluación neurológica de los niños con LLA¹ que recibieron profilaxis al SNC²

Tipo de prueba	Grupo QTIT ³ (anormal)	Grupo RT ⁴ + QTIT (anormal)	p [*]
Examen Neurológico	11/14	0/8	0.67
E.E.G.s	6/14	4/8	0.54
T.A.C.C.6	2/14	0/8	0.49

¹LLA: leucemia linfoblástica aguda, ²SNC: sistema nervioso central, ³QTIT: quimioterapia intratecal, ⁴RT: radioterapia, ⁵E.E.G.: electroencefalograma, ⁶T.A.C.C.: tomografía computada de cráneo, * U Mann-Whitney.

menores que el grupo de diabéticos ($p < 0.05$), también en los pacientes del Grupo 2 el CI fue menor que el de los pacientes con diabetes, pero sin diferencia estadística (Cuadro V).

Discusión

Los avances en el tratamiento de las leucemias en los niños ha incrementado la sobrevida pero con alto índice de secuelas, con ello la calidad de vida de estos niños se ha visto afectada en diversos

Los resultados del presente estudio apoyan las observaciones de otros investigadores, quienes

afirman que el tratamiento profiláctico al SNC conlleva a secuelas neurológicas y psicológicas. Se pudo confirmar que existen alteraciones psicológicas, como la afectación en el rendimiento intelectual,^{14,17,30} se determinó que el CI de los niños sometidos a RT en comparación a la QTIT es significativamente inferior en conjunto, ambos grupos presentaron coeficientes intelectuales menores que los obtenidos por otro grupo de pacientes con enfermedad crónica. Esto muestra, a diferencia de los hallazgos en estudios más recientes,³¹ que en realidad el efecto de los tratamientos antineoplásicos con uno u otro tipo de profilaxis juegan un papel importante para el desarrollo de secuelas psicológicas en los niños con leucemia.

En contra de lo que otros autores han observado ~ no se encontró asociación con respecto a la disminución del rendimiento intelectual y la menor edad al momento de la aplicación de la RT, esto quizá se deba al número de pacientes que fueron evaluados. Como en otras publicaciones,¹⁹ en las niñas se determinaron CI menores que en los varones, pero al igual que en el reporte de Waber y cols.,³⁰ la diferencia no fue estadísticamente significativa.

La proporción de alteraciones neurológicas clínicas, anatómicas y electroencefalográficas, no fue diferente entre ambos grupos de niños, tampoco encontramos correlación entre las alteraciones clínicas y las anatómicas, como ya en otros estudios se había determinado.^{23,24} De esta manera suponemos que las alteraciones anatómicas no necesariamente tendrán repercusión clínica y viceversa.

Cuadro V. Comparación del rendimiento intelectual de niños con diabetes mellitus tipo I (DMID) y de niños con LLA¹ que recibieron profilaxis al SNC²

	Grupo QTIT ³ (mediana)	DMID (mediana)	p [*]	Grupo RT ⁴ + QTIT (mediana)	DMID (mediana)	p [*]
CI ⁵ Verbal	91	91	0.7	86	91	0.04
CI Ejecución	93	100	0.9	81	100	0.01
CI Global	90.5	93	0.9	83.5	93	0.009

¹LLA: leucemia linfoblástica aguda, ²SNC: sistema nervioso central, ³QTIT: quimioterapia intratecal, ⁴RT: radioterapia, ⁵CI: coeficiente intelectual.

* U Mann-Whitney

Los mecanismos vasculares y bioquímicos han sido propuestos para que tanto la RT como la QT produzcan el daño al SNC.^{12,35,36} La microangiopatía mineralizante y la leucoencefalopatía, son las lesiones que tanto por estudios radiológicos como histopatológicos se han establecido y se caracterizan por daño alrededor de los ganglios basales, con degeneración de la mielina, dilatación ventricular y calcificaciones cerebrales.^{32,35,37} Se han reportado alteraciones en TACC hasta en el 20% de los niños sometidos a profilaxis sólo con metotrexate,¹⁹ en nuestra población no se identificaron casos de alteraciones anatómicas en el grupo que recibió este tipo de profilaxis, quizá porque la mayoría de las alteraciones relacionadas al tratamiento profiláctico al SNC pueden desaparecer dentro de los dos años posteriores a su administración. La resonancia magnética nuclear (RMN) parece ser superior a la TACC para identificar daño en la sustancia blanca del cerebro,³² y bien, está puede ser otra explicación de la falta de evidencia anatómica de daño en el SNC en nuestros pacientes; en contra de esta explicación, informes recientes de niños evaluados con profilaxis al SNC con altas dosis de metotrexate más metotrexate intratecal, no pudieron demostrar alteraciones en imágenes con RMN.³³ En este mismo grupo de pacientes se han informado normalidades en el EEG hasta en el 58% de los casos,³⁴ porcentaje similar a lo que en el presente estudio se determinó (50%).

Los esfuerzos para disminuir las secuelas a largo plazo han incluido la reducción de la dosis de RT a encéfalo a dosis de 1800 cGy, pero no se ha demostrado que sea posible disminuir las secuelas neurológicas y/o psicológicas.⁶ De esta manera, la selección de los pacientes candidatos a recibir RT a encéfalo deberá ser cuidadosa para tratar de disminuir las.

En la actualidad, el costo aceptado de los esquemas de tratamiento en los niños con leucemia para incrementar su sobrevivencia, son las secuelas, mismas que pueden modificar la calidad de vida o el estado funcional. Un reporte reciente³⁸ sugiere que, a pesar de las posibles secuelas psicológicas, los niños con leucemia parecen tener afectación en el estado funcional global, pero sí en las áreas específicas (ausentismo o abandono del ciclo escolar), estas alteraciones fueron aceptadas por

médicos y familiares dentro del costo normal del tratamiento.

En vista de las alteraciones detectadas, deberíamos hacer un esfuerzo por identificar y por evaluar los trastornos asociados, tales como las diversas reacciones emocionales de la familia y del paciente ante la enfermedad, las hospitalizaciones, los procedimientos invasivos y los efectos secundarios del tratamiento, así como las alteraciones en la dinámica familiar, el ausentismo escolar y la sobreprotección.

Para establecer en forma más clara la asociación causal entre el tipo de tratamiento y las secuelas neurológicas y psicológicas, es necesario un seguimiento multidisciplinario, desde el diagnóstico hasta el término del tratamiento, en el cual se identifiquen con oportunidad las diversas reacciones fisiológicas y psicológicas que puedan afectar el estado funcional, estableciendo programas para disminuir sus efectos a corto, mediano y largo plazo;³⁹ para lograr, una mejoría significativa en el costo de los tratamientos antineoplásicos.

Referencias

1. **Ching-Hon P**, **Crist WM**. Biology and treatment of acute lymphoblastic leukemia. *Pediatrics* 1994;124:491-503.
2. **Jenney M**. Limitation of therapy in the treatment of childhood cancer: toxicity versus cure. *Lancet* 1994;344:210-211.
3. **Aur RJA**, **Simone J**, **Hustu HO**. Central nervous system therapy and combination chemotherapy of childhood lymphocytic leukemia. *Blood* 1971;37:272-281.
4. **Tubergen DG**, **Gilchrist GS**, **O'Brien RT**, **Coccia PF**, **Sather HN**, **Waskerwitz MY**, et al. Prevention of CNS disease in intermediate-risk acute lymphoblastic leukemia: compression of cranial radiation and intrathecal methotrexate and the importance of systemic therapy: a Children Cancer Group Report. *J Clin Oncol* 1993;11:520-526.
5. **Pullen J**, **Boyet J**, **Shuster J**, **Christ W**, **Land V**, **Frankel L**, et al. Extended triple intrathecal chemotherapy trial for prevention of CNS relapse in good-risk and poor-risk patients with B-progenitor acute lymphoblastic leukemia: a Pediatric Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1993;11:839-849.
6. **Jankovic M**, **Brouwers P**, **Valsecchi AV**, **Hulsman J**, **Kamphuis R**, **Kingma A**, et al. Association of 1800 cGy cranial irradiation with intellectual function in children with acute lymphoblastic leukemia. *Lancet* 1994;344:224-227.
7. **Chessells J**. Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: the late effects of treatment. *Br J Haem*. 1983;53:369-378.

8. Moss HA, Nannis ED, Poplack DG. The effects of the central nervous system on the intellectual functioning of Children with acute lymphocytic leukemia. *Am J Med.* 1981;71:47-52.
9. Kay HEM, Knapton PJ, O'Sullivan JP. Encephalopathy in acuteleukaemiaassociatedwith methotrexatetherapy. *Arch Dis Child.* 1972;47:344-353.
10. Whitt K, Wells RJ, Lauria MM. Cranial irradiation in childhoodacute lymphoblasticleukemia. *Am J Dis Child.* 1984;138:730-735.
11. Copeland DR, Fletcher JM, Pfefferbaum B. Neuropsychological sequelae of childhood cancer in long-term survivors. *Pediatrics.* 1985;75:745-753.
12. Goldberg HD, Bloomer WD, Dawson DM. Nervous system toxic effects of cancer therapy. *Cancer Ther.* 1982;247:1437-1441.
13. Peylan-Ramu N, Poplack DG, Pizzo PA, Adornato BT, Dichiario G. Abnormal CT scans of the brain in asymptomatic children with acute lymphocytic after prophylactic treatment of the central nervous system with radiation and intrathecal chemotherapy. *N Engl J Med.* 1978;298:515-518.
14. Packer RJ, Meadows AT, Rorke LB. Long-term sequelae of cancer treatment on the central nervous system in childhood. *Med and Ped Oncol.* 1987;15:241-253.
15. Meadows AT, Massari DJ, Fergusson J. Declines in IQ scores and cognitive dysfunctions in children with acute lymphoblastic leukemia treated with cranial irradiation. *Lancet.* 1981;2:1015-1018.
16. Shuker D, Bakos M, Borsi J. Neuropsychologic and CT examinations in leukemic patients surviving 10 or more years. *Med and Ped Oncol.* 1990;18:123-125.
17. Eiser Ch, Lansdown R. Retrospective study of intellectual development in children treated for acute lymphoblastic leukaemia. *Arch Dis Child.* 1977;52: 525-529.
18. Frederick PL, Rochelle S. Survivors of cancer in childhood. *Ann Int Med.* 1976;84:551-553.
19. Jannoun L. Are cognitive and educational development affected by age at which prophylactic therapy is given in acute lymphoblastic leukemia?. *Arch Dis Child* 1983;58:953-958.
20. Mulhern RK, Fairclough D, Ochs J. A prospective compression of neuropsychologic performance of children surviving leukemia who received 18-Gy, 24-Gy, or no cranial irradiation. *J Clin Oncol* 1991;9:1348- 1356.
21. Soni S, Marten GW, Pitner SE. Effects of central-nervous system irradiation of neuropsychologic functioning with acute lymphoblastic leukemia. *N Eng J Med.* 1975;295:113-118.
22. Cousens P, Waters B, Said J, Stevens M. Cognitive effects of cranial irradiation in leukemia: a survey and meta-analysis. *J Child Psychol Psychiat* 1988;29:839-852.
23. Bleyer WA, Fallavollita J, Robison L, Balsom W, Meadows A, Heyn R, et al. Influence of age, sex, and concurrent intrathecal methotrexate therapy on intellectual function after cranial irradiation during childhood: a report from the Childrens Cancer Study Group. *Pediatr Hematol Oncol* 1990;7:329-338.
24. Brouwers P, Riccardi R, Fedio P, Poplack DG. Long-term neuropsychologic sequelae of childhood leukemia: correlation with CT brain scan abnormalities. *J Pediatr.* 1985;106:723-727.
25. Greenberg HS, Kasak AE, Meadows AT. Psychological functioning in 8-to-16 year old cancer survivors and their parents. *J Pediatr.* 1989;114:488-493.
26. Eiser C. Cognitive deficits in children treated for leukemia. *Arch Dis Child* 1991;66:164-168.
27. Bender L. Bender evaluation. *Ann Orthopsychiatric Assoc.* 1946.
28. Wechsler David. Wechsler Intelligence Scale for Children. México, El Manual Moderno. Revision 1981.
29. Morris-Jones P, Craft A. Childhood cancer at what cost? *Arch Dis Child* 1990;65:638640.
30. Waber DP, Tarbell MJ, Fairclough D, Atamore K, Castro R, Lussier I, Carpenter PI, Schieler M. Cognitive sequelae of treatment in childhood acute lymphoblastic leukemia: cranial radiation requires accomplice. *J Clin Oncol* 1995;13:2490-2496.
31. Smibert E, Anderson V, Godber T, Ekert H. Risk factors for intellectual and educational sequelae of cranial irradiation in childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Cancer* 1996;73:825-830.
32. Paakko E, Vainionpaa L, Lanning J, Pyhtinen J. White matter changes in children treated for acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 1992;70:2728-2737.
33. Seidel H, Nygaard R, Haave Y, Moe PJ. Magnetic resonance imaging and neurological evaluation after treatment with high-dose methotrexate for acute lymphocytic leukaemia in young children. *Acta Paediatr* 1996;85:450-453.
34. Ochs J, Mulhern RK, Fairclough D, Parvey L, Whitaker J, Ch'ien L, et al. Comparison of neuropsychologic functioning and clinical indicators of neurotoxicity in long-term survivors of childhood leukemia given cranial radiation or parenteral methotrexate: a prospective study. *J Clin Oncol* 1991;9:145-151.
35. Gangji D, Reaman GH, Cohen SR, Bleyer WA, Poplack DG. Leukoencephalopathy and elevated levels of myelin basic protein in the cerebrospinal fluid of patients with acute lymphoblastic leukaemia. *N Engl J Med* 1980;303:19-21.
36. Price RA, Jameison PA. The central nervous system in childhood leukaemia II. Subacute leukoencephalopathy. *Cancer* 1975;35:306-318.
37. Tsuruda JS, Kortman KE, Bradley WG, Wheeler DC, Van Dalsem W, Bradley TP. Radiation effects on cerebral white matter, MR evaluation. *Am J Neuroradiol* 1987;149:165-171.
38. Arias-Gómez J, Hernández-Hernández D, Benítez-Aranda H, Villasis-Keever MA, Bernaldez-Ríos R, Martínez-García MC. Un instrumento para medir la calidad de vida por medio del desempeño diario en pacientes pediátricos con leucemia. *Gac Med Méx* 1996;132:19-28.
39. Anderson V, Smibert E, Ekert H, Godber T. Intellectual, educational, and behavioral sequelae after cranial irradiation and chemotherapy. *Arch Dis Child* 1994;70:476-483.