

## Consecuencias y abordaje neuropsicológico en supervivientes de cáncer infantil

### *Consequences and neuropsychological approach in childhood cancer survivors*

Mulle Bernedo, María Belén<sup>1,2\*</sup>; Contreras García, María Ana Milagros<sup>1\*</sup>; Moreno, Cecilia Beatriz<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Mendoza. Mendoza -Argentina.

<sup>2</sup>Facultad de Humanidades y Ciencias Económicas. Pontificia Universidad Católica Argentina.

Godoy Cruz - Mendoza - Argentina.

\*Los autores contribuyeron equitativamente.

Contacto: belen.mulle@um.edu.ar

**Palabras claves:** cáncer, pediatría, neuropsicológicas, consecuencia, intervención

**Keywords:** cancer, pediatrics, neuropsychological, consequence, intervention

#### Resumen

La identificación y tratamiento de las consecuencias neuropsicológicas en la infancia de los supervivientes de cáncer infantil es una práctica poco frecuente. Sin embargo, el abordaje neuropsicológico en la oncología pediátrica es de suma importancia. Las mejoras de tratamiento médico oncológico afortunadamente han aumentado la cantidad de supervivientes. Asimismo, la estrategia oncológica de abordaje es extremadamente agresiva para el tejido nervioso todavía en desarrollo. La aparición de secuelas neuropsicológicas a mediano y largo plazo es cada vez más frecuente. En Argentina, no se han encontrado registros de programas o evaluación neuropsicológicas en pacientes oncológicos infantiles. Se presenta un trabajo con un doble objetivo: a) revisar tratamientos oncológicos pediátricos y consecuencias sobre el Sistema Nervioso Central y neuropsicológicas; b) revisar las propuestas de abordaje neuropsicológico.

#### Abstract

*Identification and treatment of neuropsychological consequences in children or adolescent cancer survivors is a rare practice. However, the neuropsychological approach in pediatric oncology is of utmost importance. Fortunately, improvements in cancer medical treatment have suspected the number of survivors. Likewise, the oncology approach strategy is extremely aggressive for the nervous tissue, even in development. The appearance of neuropsychological sequelae in the medium and long term is increasingly frequent. In Argentina, no records of programs or neuropsychological evaluations in childhood cancer patients have been found. The aim of this work is dual: a) to review pediatric cancer treatments and their consequences on the Central Nervous System and neuropsychological, b) to review the neuropsychological approaches proposed.*

## Artículo completo

## Ciencias de la Salud Humana

**Introducción**

La enfermedad de cáncer ocurre muy raramente antes de los 20 años. Su epidemiología representa el 2% de todos los cánceres y la incidencia de cáncer infantil en todo el mundo se estima en aproximadamente 200.000 casos por año (Abram *et al.*, 2016). El impacto de su tratamiento no se limita a los infantes y los adolescente, sino que también incluye a las familias y las comunidades. Su diagnóstico siempre se ha asociado con una insondable sensación de injusticia, solicitudes urgentes de tratamiento y desafíos psicológicos para los pacientes y sus familias (Steliarova-Foucher *et al.*, 2019).

La agresividad de los tratamientos del cáncer es muy alta y tienen marcados efectos secundarios de un amplio espectro (Abram *et al.*, 2016). Además, en la infancia y adolescencia la supervivencia al cáncer está asociada al aumento en el riesgo a padecer patologías como osteoporosis, apariciones de nuevos focos de cáncer, enfermedades cardiovasculares, enfermedades cerebrovasculares, estrés, psicopatologías del ánimo y afectaciones neuropsicológicas (Peng *et al.*, 2020; Malbar; 2021).

El crecimiento y desarrollo en el Sistema Nervioso Central (SNC) del niño/a y adolescente es crucial, debido a que la totalidad de las funciones cognitivas y/o ejecutivas, dependientes de él, no están completamente desarrolladas (Abram *et al.*, 2016, Malbar, 2021). Los estudios sobre las afecciones de los tratamientos en el SNC o neuropsicológicas, que pueden sufrir los pacientes oncopediátricos muestra relación. Si bien las conclusiones de los mismos presentan limitaciones en relación la elección de la cohorte, edad o sexo (Conklin *et al.*, 2009) o el tipo de tratamiento oncológico (Nelson *et al.*, 2014), todos coinciden en la necesidad del seguimiento neuropsicológico, el sistema familiar y la escolarización del paciente durante el tratamiento y la reinserción después de él. Algo que también recomienda el National Institute of Cancer (NIC) (2022).

En Argentina, la recolección de datos de las consecuencias del tratamiento onco-pediátrico es descriptiva. Los datos del Registro Oncopediátrico Hospitalario Argentino del 2019 muestran que el número de casos diagnosticados con cáncer infantil aproximado por año es de 1412. El total de casos registrados, desde 2000 a 2016, es 21.912. Alentadoramente, el Instituto Nacional del Cáncer (INC) (2019), expone que la sobrevivencia de los pacientes con cáncer pediátrico ha aumentado y los tratamientos han mejorado. Sin embargo, no encontramos programas que incorporen la evaluación y tratamiento neuropsicológico. Por otra parte, el registro de Instituciones Nacionales del Cáncer en otros países, como el NIC (2021) en EE.UU. o algunos países del continente asiático o europeo, provee sugerencias de abordaje y programas para evaluar y estimular neuropsicológicamente al paciente oncológico infantil (Brinkman *et al.*, 2016; Trask y Peterson, 2016; Steliarova-Foucher *et al.*, 2017).

En este artículo, esperamos ofrecer una revisión de los tratamientos oncopediátricos y sus consecuencias sobre el SNC y neuropsicológicas, por un lado; y revisar las propuestas de abordaje neuropsicológico, por otro. Para ello, confeccionamos una Tabla con datos descriptivos de relevancia en Argentina y dividimos este trabajo en dos secciones que responden a cada uno de los objetivos. La evidencia encontrada para respaldar esta revisión con una variada búsqueda bibliográfica, se aloja en PubMed, Scielo, NCI y el INC, NIH. Se utilizaron las siguientes palabras claves juntas o solas, en lengua española e inglesa: neuropsicología, psicooncología, Argentina, «oncología pediátrica», «oncología infantil», «cáncer pediátrico», «cáncer infantil», «estimulación neuropsicológica»; «reiniciación escolar», «consecuencias neuropsicológicas».

**Cáncer infantil: tipos, pronóstico y supervivencia en Argentina**

La cantidad de casos oncológicos en pediatría en relación con otras patologías pediátricas es baja (INC, 2019). El Registro Oncopediátrico Hospitalario Argentino y la Fundación Flexer, llevan el principal registro en nuestro país, entre otros. De acuerdo con estas últimas, se elaboró la Tabla 1 donde se muestra los tipos de cáncer, el porcentaje de casos y supervivencia.

**Tabla 1**

**Tipos de cáncer infantil en Argentina, pronóstico de supervivencia y porcentaje representativo de casos en el país.**

Tipos de Cáncer		Porcentaje de Casos en Argentina	Porcentaje de Supervivencia
Leucemia	Linfoblástica aguda (LLA) Mieloblástica aguda	36,8 %	Entre 90 % y 95 % Entre 60 % y 70 %

## Artículo completo

## Ciencias de la Salud Humana

Linfomas	11,7 %	Entre 60 % y 95 %
Tumores de partes blandas	6,3 %	Entre 40 % y 80 %
Tumores óseos	5 %	Entre 50 % y 80 %
Tumor hepático	4 %	Entre 75 % y 90 %
Retinoblastoma	4 %	Entre 85 % y 98 %

## 1. Consecuencias Neuropsicológicas

### Consecuencias del tratamiento oncológico sobre las células y tejido del SNC

Las disfunciones secundarias neuropsicológicas, producto de la radioterapia o quimioterapia son sobre la integridad de la sustancia blanca y las células progenitoras responsables de la neurogénesis hipocampal. La quimioterapia, también desencadena el daño del ADN (Gómez-Cruz, 2011; Krull *et al.*, 2016).

Las primeras hipótesis en relación con los efectos sobre las células del SNC se fundan en estudios de resonancia magnética. Allí, se mostró que los pacientes con tumores cerebrales tenían disminución del volumen de sustancia blanca posterior a la radioterapia craneal y se correlacionó positivamente con disminuciones en el coeficiente intelectual (Kun *et al.*, 1997). La radiación craneal genera, como consecuencia, un aumento de agentes oxidativos y de citoquinas inflamatorias. Esto produce inhibición de la neurogénesis y alteración de la diferenciación de células precursoras neurales, dando como resultado otro mecanismo subyacente al deterioro cognitivo, que es la alteración en la neurogénesis del hipocampo, lo que ocasiona déficits en el aprendizaje y en la memoria (Gómez-Cruz, 2011; Schneiderman, 2004). A su vez, la radioterapia craneal puede reducir la vascularización cerebral y flujo sanguíneo, por afección de la barrera hematoencefálica, lo que da lugar a la calcificación de los tractos de fibra y la restricción del suministro de oxígeno a partes del cerebro (Kun, 1997).

Adicionalmente, la afectación de las conexiones frontosubcorticales de la sustancia blanca se alteran por la destrucción de los precursores de oligodendrocitos y dificultan la recuperación de información o en la realización de funciones ejecutivas (Walczak y Janowski, 2019). Los oligodendrocitos son blanco de destrucción de los agentes farmacológicos usados en quimioterapia. La inhibición de la generación de precursores de oligodendrocitos a partir de progenitores neurales, impide el proceso de reproducción de la mielina. Si los precursores son atacados o si no hay diferenciación hacia oligodendrocitos, la transmisión del impulso nervioso disminuye, ya que no hay mielinización, y como consecuencia, se produce una desconexión de los fascículos axonales que se manifiesta en deterioro cognitivo. Los cambios producidos en la sustancia blanca y los lóbulos frontales, provocarían los problemas de lentitud en el procesamiento de la información, fallas en la fluidez verbal, pérdida de la capacidad de clasificación, planificación y secuenciación (Ikonomidou, 2018; Pendergrass *et al.*, 2018).

Los resultados clínicos, a su vez relacionan el daño producido en el ADN, en la sustancia blanca y el riesgo de desarrollar neurotoxicidad asociada a la quimioterapia con la exposición a dosis altas y la administración de las mismas a través de métodos intraarteriales y/o intratecales (Pendergrass *et al.*, 2018). Así, la vía de administración de la quimioterapia puede aumentar las posibilidades de daño en el ADN directamente o a través del aumento del estrés oxidativo, ya que puede acortar telómeros y acelerar el envejecimiento celular, causar desregulación de citoquinas, inhibir la neurogénesis del hipocampo y reducir la vascularización cerebral y el flujo sanguíneo (Krull *et al.*, 2018; Pendergrass *et al.*, 2018). Estos resultados implican que, a mayor daño en el ADN más probabilidad habría de un deterioro neuropsicológico, porque la quimioterapia disminuye la función antioxidante de las células y con ello aumenta el daño del ADN (Walczak y Janowski, 2019). Algunas cantidades de citostáticos, que demoran o detienen el crecimiento celular, podrían atravesar la barrera hematoencefálica, disminuyendo la división celular y aumentando la muerte de las células. Sumado a ello, en pacientes con una genética más vulnerable a un mal funcionamiento en las citoquinas, aumentaría la tendencia a un mayor daño cognitivo (Walczak y Janowski, 2019).

Por otro lado, el uso de quimioterapia intratecal, después de la radioterapia, puede provocar alteraciones como leuco encefalopatía subaguda (Bhojwani *et al.*, 2014), con consecuente necrosis de las vainas de mielina que, en zonas periventriculares y en fases agudas, puede conducir a demencia, coma o incluso algún caso de muerte. También puede producirse microangiopatía mineralizante, que es una alteración de los vasos sanguíneos, acompañada de calcificaciones del córtex adyacente, especialmente de la sustancia gris (Morris *et al.*, 2019). Otra de las posibles secuelas es la atrofia cortical, que es una alteración de la sustancia gris caracterizada por una pérdida irregular de neuronas, conduciendo a la dilatación del espacio ventricular y subaracnoideo (Kim *et al.*, 2018).

En este sentido, de acuerdo a Wong y Van Der Kogel 2004, es importante destacar que aunque existe daño sobre las neuronas, es la respuesta de múltiples tipos de células a la lesión por radiación lo que crea procesos crónicos que conducen a un daño progresivo que continúa con el tiempo.

Asimismo, los pacientes y los supervivientes en curso de tratamiento que reciben o recibieron un tratamiento combinado de quimioterapia y radioterapia experimentan efectos agudos, subagudos y tardíos (Bernabeu *et al.*, 2003). Los efectos agudos producen cambios en la materia blanca y se asocian a un deterioro en el procesamiento de la información, la atención, la memoria verbal, el funcionamiento ejecutivo y la motricidad fina. (Pendergrass *et al.*, 2018). Los efectos subagudos se dan entre uno a seis meses luego de la radioterapia. Este es el llamado síndrome posradioterapia que se manifiesta a través de la aparición de somnolencia, cefaleas, náuseas y vómitos; es un síndrome transitorio y se debe a fenómenos de replicación de los oligodendrocitos. Por último, los efectos tardíos, surgen a partir de los seis meses de radioterapia y son las consecuencias más importantes sobre el SNC, ya que pueden generar alteraciones morfológicas como atrofia, degeneración de la sustancia blanca, cambios vasculares, o alteraciones funcionales como encefalopatía, deterioro neuropsicológico y déficit locales. El efecto más preocupante es la necrosis cerebral, que puede aparecer por efecto lesivo sobre las células gliales y sobre los capilares sanguíneos cerebrales dando lugar al desarrollo de necrosis focales.

A su vez, las lesiones cerebrales a causa de los efectos de la irradiación, pueden ocurrir de dos formas: focales y difusas (Bernabeu Verdú *et al.*, 2013). La lesión focal puede manifestarse como anomalías a veces asintomáticas, hasta la evidente necrosis cerebral, que se presenta como una anomalía neurológica y presión intracraneal aumentada, cambios vasculares y daño en la sustancia blanca como la desmielinización o la necrosis coagulativa. La lesión difusa, se caracteriza por la aparición de síntomas relacionados a déficits de las funciones mentales que varían en latencia.

#### Intervenciones farmacológicas en los supervivientes

Algunos aspectos del deterioro cognitivo en los sobrevivientes de cáncer pediátrico se asemejan al trastorno por déficit de atención con hiperactividad del tipo falta de atención (TDAH) (Reddick y Conklin; 2010). Sin embargo, muchos sobrevivientes no cumplen con los criterios del TDAH y/o el tipo de falta de atención o características hiperactivas. De acuerdo con Reddick y Conklin (2010) el déficit de atención se ha descrito como un área modificable de disfunción cognitiva. El fármaco más estudiado para el TDAH por falta de atención es un derivado de la piperidina, el metilfenidato, un agonista mixto dopaminérgico-noradrenérgico que mejora la función de la red atencional frontoestriatal. Las medidas neurocognitivas de vigilancia, atención sostenida y tiempo de reacción para el metilfenidato en el TDAH desatento, mostraron una fuerte relación dosis-respuesta (Hanwella *et al.*, 2011). El metilfenidato y otros medicamentos estimulantes se han investigado en estudios de sobrevivientes de cáncer infantil con disfunción cognitiva. Se encontró que el tratamiento con metilfenidato mejoró la atención sostenida, las habilidades sociales y los comportamientos de internalización y externalización; aunque estos beneficios no se extendieron a un mejor desempeño académico. En este estudio, además, el sexo masculino, la edad avanzada en el momento del tratamiento y un mayor funcionamiento intelectual al inicio del estudio predijeron una mejor respuesta al metilfenidato (Conklin *et al.*, 2009). Un ensayo abierto de pacientes con una respuesta inicial al metilfenidato mostró una respuesta sostenida después de 12 meses de tratamiento continuo en comparación con los pacientes que no recibieron metilfenidato. Los informes de padres, maestros y pacientes fueron consistentes en el grupo de tratamiento, pero no en el grupo de control, en el que los padres informaron una mejoría y los maestros y los pacientes no (Conklin *et al.*, 2010).

Con base en estos estudios, los autores recomiendan que el metilfenidato debe ser el estándar de tratamiento para los niños/as con disfunción cognitiva que muestran una mejoría medible después del uso a corto plazo del mismo. Es importante señalar que la limitación en estos estudios es la inclusión de cohortes que combinan sobrevivientes de tumores cerebrales y LLA y una vida media corta del fármaco.

Un tratamiento alternativo al metilfenidato en el TDAH de tipo inatento es el modafinilo. En un estudio realizado por Kaleita *et al.*, (2006) se mejoró la amplitud de dígitos, la memoria visual y la capacidad de planificación espacial entre voluntarios adultos con cáncer, con un mayor beneficio entre aquellos con menor capacidad cognitiva al inicio. Aunque no está aprobado

por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) para su uso en niños/as y adolescentes menores de 16 años, en Argentina se utiliza para tratar la narcolepsia, la somnolencia diurna excesiva y el TDAH. Además hay estudios clínicos, (Castellino *et al.*, 2014) en curso para evaluar el modafinilo en un ensayo aleatorizado entre sobrevivientes de tumores pediátricos del SNC.

Por otra parte, el donepezilo, un inhibidor de la acetilcolinesterasa con efectos beneficiosos sobre los síntomas cognitivos, conductuales y funcionales en la enfermedad de Alzheimer y las demencias vasculares (Passmore *et al.*, 2005), mejoró la atención, la concentración, la función del lenguaje, la memoria verbal y figurativa y el estado de ánimo en un ensayo de fase II para adultos de con tumores cerebrales primarios (Rapp *et al.*, 2004). Estos resultados formaron la base de un ensayo de viabilidad en sobrevivientes de tumores cerebrales infantiles (NCT00452868). Los datos piloto, en el último ensayo, indican una buena tolerancia al fármaco, con eficacia en la mejora de la función ejecutiva y la memoria durante un ensayo abierto de 6 meses (Castellino *et al.*, 2012).

Estos estudios conforman la base de posibles intervenciones farmacológicas de acuerdo el tipo de sintomatología preponderante, edad y sexo los supervivientes.

#### **Consecuencias neuropsicológicas de acuerdo con el tipo de cáncer**

Luego de que los síntomas médicos agudos se resolvieron y su salud física se estabilizó después de completar el tratamiento del cáncer, la mayoría de los pacientes reanudan sus trayectorias cognitivas y educativas anteriores a la enfermedad. No obstante, algunos sobrevivientes continúan en riesgo de forma prolongada y/o el desarrollo de nuevos déficits en los años posteriores a la finalización del tratamiento del cáncer. Los cambios y déficits cognitivos luego de los tratamientos oncológicos, demuestran que los pacientes con cáncer y aquellos en remisión manifiestan mayormente una disfunción en los dominios de la memoria, atención, función ejecutiva, velocidad de procesamiento, memoria verbal, memoria visual y lenguaje (Pendergrass *et al.*, 2018). Dos de las neoplasias malignas infantiles más comunes, tumores cerebrales y leucemia linfoblástica aguda (LLA) son particularmente vulnerables a la aparición de síntomas neurocognitivos.

#### **Pacientes con Tumores Cerebrales**

Los pacientes con tumores cerebrales pueden recibir tratamiento quirúrgico, radioterapia y/o quimioterapia. La evidencia de la afección neuropsicología se originó con los datos aportados por Packer *et al.* en 1987, quienes observaron que la radiación, el principal tratamiento de estos tipos de cáncer, afecta desde la inteligencia global hasta la reducción del funcionamiento en procesos neurocognitivos. Un estudio longitudinal prospectivo, más reciente, comparó el tratamiento de pacientes de riesgo promedio con meduloblastoma que recibieron irradiación craneoespinal más baja (23,4 G) con pacientes de alto riesgo que recibieron irradiación craneoespinal más alta (36-39,6 G) mostró diferencias significativas en el deterioro neurocognitivo (Palmer *et al.*, 2013). También se han encontrado efectos tardíos como anomalías neuroendocrinas y fatiga posteriores a la radioterapia, que pueden exacerbar aún más el funcionamiento neurocognitivo reducido (Schwartz *et al.*, 2000). Por ello, el curso de acción en estos casos reside en diferenciar el perfil clínico de riesgo del paciente y su edad; y si el tumor es menos agresivo, se reciben dosis reducidas de radioterapia o se reemplaza por un agente quimioterapéutico (Baron *et al.*, 2013).

Otros de los factores que influyen francamente en el posible defecto son, la localización e infiltración del tumor en el cerebro, la presencia o ausencia de hidrocefalia y las complicaciones posquirúrgicas que pueden presentarse, como el síndrome de fosa posterior. Las complicaciones neuroquirúrgicas más frecuentes son la hemorragia, que puede dar lugar a hemiparesia, trastornos del habla, deficiencias visuales y una variedad de deficiencias motoras y sensoriales (Packer *et al.*, 1987). Si bien, en general, hay cierta recuperación del funcionamiento después de un evento neuroquirúrgico agudo gracias a la plasticidad cerebral, también puede ocurrir una discapacidad a largo plazo.

Luego de la cirugía los pacientes pueden recibir quimioterapia que podría producir neurotoxicidad con afecciones a largo plazo. Sin embargo, sus efectos no están bien definidos y es posible que surja de una combinación de tratamientos quirúrgicos y quimioterapia (Nelson *et al.*, 2014).

#### **Pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda**

Las afecciones neurocognitivas en pacientes con LLA son frecuentes. En este caso los pacientes pueden recibir tratamiento con radioterapia y quimioterapia. Al igual que en los tratamientos de tumores del SNC la utilización de radioterapia genera afecciones cognitivas. Sin embargo, las afecciones neurocognitivas, en el caso de los pacientes que reciben tratamiento conjunto de radioterapia y quimioterapia, son controversiales. Los casos donde se proponen la utilización de agentes quimioterapéuticos únicamente (Buizer *et al.*, 2009; Peterson *et al.*, 2008) como el metotrexato, que puede ser administrado por vía intratecal o endovenosa, muestran que la inteligencia global permanece relativamente intacta, mientras que pueden

aparecer afecciones en procesos de atención, funcionamiento ejecutivo (Buizer *et al.*, 2009), y velocidad de procesamiento (Kahalley *et al.*, 2013). Estos últimos proponen un desafío, ya que no existen tratamientos validados empíricamente para la velocidad de procesamiento lenta y la alteración de la función puede llevar a la frustración en los pacientes.

Además, en 2012, Conklin *et al.*, siguieron a pacientes incluidos en protocolos de administración de altas dosis metotrexato en diferentes ciclos de tratamiento. Los investigadores mostraron que no surgieron diferencias significativas para las medidas de funcionamiento intelectual, habilidades académicas o memoria, pero que sí existe un riesgo mayor en la atención sostenida. Las diferencias en los datos sobre los efectos del metotrexato en el rendimiento cognitivo, en pacientes diagnosticados con LLA, pueden deberse a diferencias en las muestras dentro de cada estudio, o también pueden reflejar diferencias en el tiempo transcurrido desde el tratamiento. El tiempo transcurrido después del tratamiento es un predictor importante de los resultados neurocognitivos. Esto se debe a que el tratamiento a menudo implica una evaluación neurocognitiva deficiente, así como una baja autoestima relacionada al funcionamiento cognitivo y psicosocial deficiente (Krull *et al.*, 2013). Si bien el mecanismo por el cual la quimioterapia neurotóxica, como el metotrexato, afecta la cognición no está del todo claro, existe alguna evidencia de reducción de la sustancia blanca cerebral similar a la que ocurre por radiación (Reddick *et al.*, 2005). También, hay reportes que relacionan los resultados cognitivos en pacientes con LLA que se someten a un trasplante de células madre hematopoyéticas y a menudo no son concluyentes. Algunos de estos informes no sugieren efectos sobre la cognición (Phipps *et al.*, 2008). Sin embargo, hay reportes sobre sobrevivientes a largo plazo que requieren más servicios de educación especial y tienen menos habilidades lingüísticas que los sujetos controles (Sanders *et al.*, 2010). Un estudio retrospectivo encontró que los niños/as con LLA trasplantados a una edad más temprana y tratados con radiación craneal tenían mayores déficits cognitivos (Smedler *et al.*, 1990). En el mayor estudio longitudinal prospectivo de niños/as sometidos a trasplante, Phipps *et al.* (2008) concluyeron que puede haber algún riesgo en las personas que reciben radiación craneal, pero determinaron que este riesgo no era clínicamente significativo. La dificultad para generar afirmaciones concluyentes sobre los resultados cognitivos de los pacientes con trasplante de células madre hematopoyéticas, es que muchos de ellos se acercan al trasplante ya inmersos en tratamientos y, por lo tanto, las evaluaciones iniciales del funcionamiento previo al trasplante pueden no ser un reflejo preciso de la función premórbida.

#### Pacientes con otros diagnósticos de cáncer

Los sobrevivientes de cánceres infantiles distintos de los tumores cerebrales y LLA también pueden experimentar algunos efectos tardíos neurocognitivos del tratamiento del cáncer. De manera similar a la LLA, el tratamiento para el linfoma no Hodgkin también incluye quimioterapia intratecal, y los sobrevivientes pueden enfrentar un mayor riesgo de deficiencias neurocognitivas, especialmente si también recibieron radioterapia intracraneal a edad temprana (von Der Weid, 2008).

Debido a las similitudes biológicas y terapéuticas entre la LLA y el linfoma no Hodgkin, muchos investigadores han estudiado los efectos en estos pacientes como una sola cohorte y, por lo tanto, se dispone de un conocimiento relativamente limitado sobre los resultados neurocognitivos en los sobrevivientes del linfoma no Hodgkin. Aunque estos datos no son concluyentes, los resultados de autoinformes de la función neurocognitiva del estudio mostraron que entre el 13 y el 21 % de los sobrevivientes de cánceres infantiles que no pertenecen al SNC, tenían deficiencias en todos los aspectos de la función ejecutiva, en la adultez, en comparación con las cohortes de hermanos. En esta muestra, entre el 9 % y el 18 % de los supervivientes del linfoma no Hodgkin presentaban deterioro en varias escalas de funciones ejecutivas. Además, en este estudio, el deterioro de la función ejecutiva también se asoció con la desocupación laboral (Kadan-Lottick *et al.*, 2010). Una publicación documentó un rendimiento neurocognitivo objetivo significativamente más bajo, ajustado por edad, en sobrevivientes a largo plazo de linfoma de Hodgkin infantil y leucoencefalopatía, en el 53 % de los sobrevivientes (Krull *et al.*, 2012). Estos resultados se atribuyeron a los efectos retardados de las toxicidades cardíacas y pulmonares de la radiación del campo del manto; sin embargo, el diseño del estudio no permitió el examen en pacientes tratados solo con quimioterapia.

Otro hallazgo convincente, es el reportado por Kadan-Lottick *et al.* En 2010, en el que se asocian las dificultades auditivas con un mayor riesgo de disfunción neurocognitiva autoinformada, entre las que se encuentra la eficiencia de tareas, organización y regulación emocional. Por ejemplo, un estudio en superviviente de neuroblastoma, mostró que la pérdida auditiva estaba asociada con problemas de aprendizaje y con un rendimiento académico más bajo (Gurney *et al.*, 2007). Si bien la asociación entre la audición y el rendimiento académico también se ha asociado en niños/as sanos, apenas comienza a reconocerse entre los sobrevivientes de cáncer infantil. Un fármaco quimioterapéutico, el cisplatino, que se usa para tratar otras neoplasias malignas y neuroblastoma, también se asocia con la pérdida de audición y los déficits neurocognitivos de los pacientes tratados con cisplatino, parecen estar directamente relacionados con la pérdida auditiva.

Es interesante mencionar, que los supervivientes de sarcoma de tejidos blandos, tumor de Ewing o tumor de Wilms tenían puntajes de funcionamiento neurocognitivo autoinformados similares o mejores que cuando se los comparaba con una cohorte

de hermanos (Kadan-Lottick *et al.*, 2010). Sin embargo, los sobrevivientes de osteosarcoma que recibieron metotrexato intravenoso informaron puntajes ligeramente más bajos en la eficiencia de la tarea y la regulación emocional en comparación con los hermanos. Como sucede con otros estudios, no está claro si esta diferencia se debe únicamente a los efectos del metotrexato intravenoso u otros aspectos de su enfermedad y tratamiento. Kadan-Lottick *et al.* (2010) informaron que los sobrevivientes que padecían angustia emocional, incluidas la ansiedad y la depresión, tenían un riesgo elevado de deficiencias en la ejecución de tareas, la organización, la memoria y la regulación emocional.

Todos estos antecedentes, en conjunto, evidencian la necesidad de obtener datos, al menos descriptivos, que promuevan investigaciones longitudinales, a fin de evaluar los efectos cognitivos y conductuales asociados con tratamientos potencialmente menos neurotóxicos (Noll *et al.*, 2013). Además, muestran la necesidad de generar registros neuropsicológicos en Argentina, a fin de discretizar las afectaciones y proponer pro-gramas de intervención en los supervivientes.

## 2. Abordaje Neuropsicológico

### Consideraciones en evaluación neuropsicológica en los supervivientes

El campo de la neuropsicología pediátrica se ha desarrollado significativamente a lo largo de los años. La práctica actualmente implica el trabajo con niños/as y sus familias en diversos entornos clínicos.

En oncología pediátrica en particular, los efectos neurocognitivos suelen asociarse con problemas en el aprendizaje, el desarrollo socioemocional y el impacto en su calidad de vida (Liu y Lewis, 2014). Como mencionamos anteriormente, el tipo de cáncer y los métodos de tratamiento influyen en los resultados neurocognitivos y psicosociales en los sobrevivientes, aunque deben considerarse los factores individuales de protección y vulnerabilidad; y los apoyos ambientales, incluyendo, el nivel socioeconómico y los distintos grados de estrés (Stavinoha, 2018).

Desafortunadamente, en Argentina no hay reportes sobre programas de intervención sistematizados. En este contexto, resultan interesantes las propuestas realizadas por *Children Oncology Group* (Grupo de Oncología Infantil), quienes proponen que el momento de la primera evaluación debería ser la reinserción escolar. También proponen que el seguimiento a largo plazo debe ser luego de uno o dos años posteriores al tratamiento y que resulta apropiado reevaluar al paciente durante los hitos educativos y los puntos de transición del desarrollo, como por ejemplo, el inicio de la escuela secundaria. Además, Nathan *et al.* (2007), agregan que es conveniente realizar la evaluación cuando surjan dudas por quejas reiteradas o empeoramiento de algún área de funcionamiento.

El primer paso para una evaluación neuropsicológica, en general, y una evaluación neuropsicológica en oncología pediátrica en particular, implica una revisión exhaustiva de los registros. Requiere un examen de todas las capas de información contenida en los registros médicos que puedan ser relevantes para el caso en cuestión (Walsh *et al.*, 2016). Una revisión de los informes de neuroimagen (por ej., resonancia magnética, tomografía computarizada, entre otros) es útil para diseñar el enfoque de la evaluación neuropsicológica y la batería de instrumentos o pruebas a administrar; en especial en pacientes con tumor cerebral o complicaciones del SNC, dado que el tipo particular de compromiso neuroanatómico influye en los resultados.

Varios aspectos del examen neurológico también pueden manejarse según el nivel de deterioro neuroanatómico directo del paciente o presentación sensorial. Además, es importante recopilar registros sobre el inicio y la historia asociada al diagnóstico de cáncer específico, ya que los factores clínicos de la enfermedad y los relacionados con el tratamiento, confieren diversos grados de riesgo para trastornos cognitivos y conductuales. También es valiosa la revisión de los registros escolares para comprender la exposición educativa del paciente y para correlacionar cualquier dificultad académica y conductual con el desempeño neuropsicológico.

### La estimulación neurocognitiva como parte de un plan de tratamiento global

El valor de la evaluación neuropsicológica en estos pacientes, debería considerarse dentro de un plan de tratamiento integral que apunte a mejorar las áreas y/o funciones alteradas. El objetivo es contribuir beneficiosamente al funcionamiento neurocognitivo, incluyendo no sólo variables cognitivas, sino también afectivas, conductuales y psicosociales orientadas a la integración social, familiar y educativa del paciente (Barahona *et al.*, 2012). La finalidad es incrementar la capacidad del infante para procesar información que le permita conseguir un adecuado funcionamiento en la vida cotidiana.

Esta cotidianeidad, tiene en su núcleo a la escolaridad como escenario principal de la adquisición de conocimientos, competencias académicas y desarrollo socioemocional. El retorno a la escuela, luego de largas inasistencias producto de la enfermedad, es un proceso que requiere una intervención destinada a la reinserción ya la estimulación de aquellos procesos afectados por los tratamientos.

## Artículo completo

## Ciencias de la Salud Humana

Existen algunos reportes, en países europeos, sobre programas de reinserción escolar que proponen estrategias facilitadoras tanto para el reingreso como para la estimulación (Trask y Peterson, 2016). Entre ellas, están las que estimulan la motivación por retornar a la escuela dado que, en algunos casos, existen altos niveles de ansiedad generalizada o de separación, producto de los largos cuidados hospitalarios, que pueden generar evitación o rechazo a la escuela (Lyon y Cotler, 2007).

Asimismo, los efectos neurocognitivos tardíos de los tratamientos, pueden estar asociados a aspectos escolares, como dificultad de ejecución de tareas (motrices, deportivas y curriculares como matemática y lengua) e incluso la repetición de grados escolares (Spinelli, 2003). Por ejemplo, las intervenciones específicas para prevenir dificultades en el área de matemáticas han sido reportadas por Moore *et al.* (2012), en niños/as con LLA tratados solo con quimioterapia, 12 meses después de completado el tratamiento y un seguimiento posterior de 24 meses. Brindaron apoyo instructivo en tareas específicas de resolución de problemas con frecuencia semanal de una a dos horas, y observaron mejoras en el razonamiento matemático y en la memoria de trabajo visual, en comparación con el grupo control. Por otra parte, en el área de lengua, las dificultades se encuentran en lectura y escritura. En escritura, las dificultades se encuentran específicamente, en la escritura manual, la ortografía y la producción de textos. Las intervenciones pueden incluir instrucciones para retomar la caligrafía y escritura con teclado; dictado; estimulación de la conciencia fonológica, para la relación fonema-grafema y otros patrones de sonido-letra; todas las cuales se han asociado a mejoras en las habilidades básicas de ortografía (Berninger *et al.*, 2009; Freeman, *et al.*, 2004). Otras intervenciones pueden dirigirse a mejorar las estructuras textuales, como las sintácticas y gramaticales, y también la organización del texto escrito (Walker *et al.*, 2005). Con respecto a la lectura, además de la conciencia fonológica, también se puede estimular el silabeo, la sintaxis y la comprensión a través de tutorías directas, sistemáticas y secuenciadas (Salvin, *et al.*, 2011).

Muchos otros programas de recuperación cognitiva, podrían ser desarrollados en orden a entrenar y mejorar procesos centrales como la atención y funciones ejecutivas como la memoria de trabajo dado que éstas, se cree, están en la base de la mayoría de las dificultades escolares y académicas (Armstrong y Briery, 2004). Algunos de estos programas desarrollados en sobrevivientes de cáncer han mostrado los beneficios en la mejora de habilidades atencionales, memoria de trabajo visual, entre otras, luego de tres meses de entrenamiento; y también hubieron mejoras en los reportes de los padres sobre las dificultades de aprendizaje (Hardy *et al.*, 2013).

En la Tabla 2 se proponen algunas estrategias de estimulación e intervención neuropsicológica integral y de recuperación global.

**Tabla 2**  
**Estrategias de estimulación o intervención Neuropsicológica Integral**

Área	Propuesta de Estimulación o intervención
Memoria	Enseñar estrategias de memorización, reglas mnemotécnicas/ programa computarizado «CogMed», trabaja habilidades visuales, auditivas y espaciales de la memoria de trabajo. (Olson y Sands, 2015).
Atención	Brindar instrucciones claras en todos los ámbitos/ Program «Amsterdam Memory and Attention Training for children» (trabaja todos los tipos de atención) (Barahona <i>et al.</i> , 2012).
Procesos Ejecutivos	Enseñanza de habilidades para integrar procesos de razonamiento y planificación adecuados al momento evolutivo.
Lenguaje	Logopedia/ Programa computarizado «Fast for Word» (estimula habla y lenguaje).
Conducta	Realización de gráficas de seguimiento de conductas, establecimiento de objetivos a corto y largo plazo, reforzamientos positivos, favorecer la cooperación, etc.



## Artículo completo

## Ciencias de la Salud Humana

Fatiga y Sueño	Técnicas de distracción para desviar la atención de la sensación de fatiga hacia otros estímulos. Enseñanza de planificación de actividades para conservar la energía y reducir el cansancio.
Ansiedad	Favorecimiento de expresión de sentimientos o preocupaciones/ Relajación/ Terapia familiar/ Auto-verbalizaciones positivas.
Ánimo/Emociones	Terapia de juego/Educación emocional/ Reestructuración cognitiva/ Terapia Racional Emotiva/Entrenamiento en habilidades sociales.
Ejercicio Físico	Impacta positivamente en el rendimiento cognitivo, alterando funciones cerebrales responsables de la cognición y el comportamiento (Benzing <i>et al.</i> , 2018).
Intervención Familiar	Asesoramiento sobre secuelas en el infante y posibles desajustes emocionales/ Contención/ Incentivar comportamientos saludables que fomenten la autonomía del menor/ Psicoeducación
Reinserción Escolar	Terapia cognitivo-conductual/ Entrenamiento en habilidades sociales/ Capacitación cognitiva computarizada/ Adaptaciones curriculares y planes educativos especializados.

**Discusión y perspectivas futuras**

En las últimas décadas el número de supervivencia de los infantes que han sufrido algún tipo de neoplasia maligna ha crecido considerablemente gracias a los avances en los tratamientos, pero irónicamente, la eficacia cada vez mayor de los mismos deja considerables secuelas a nivel neuropsicológico, afectando el buen desarrollo, bienestar, interacción social y/o escolar del paciente. Además, el diagnóstico también afecta el entorno familiar.

Es importante destacar que la ausencia de planes o estrategias de acción son deficientes en muchas partes del mundo (Nathan *et al.*, 2007). No obstante, el registro de las afecciones neuropsicológicas producto del tratamiento oncológico es de vital importancia para desarrollar las estrategias durante y posterior a él. Esto se debe a que la principal dificultad es la ausencia de programas de supervivencia o la ausencia de personal para proporcionar evaluaciones neuropsicológicas repetidas. De acuerdo con el rastreo de la literatura en Argentina, no se encontraron registro sobre las afecciones neuropsicológicas y ello afecta los planes estandarizado o estrategias de salud pública para acompañar al paciente y su sistema familiar en esta tarea. Las repercusiones más habituales en el plano emocional, suelen ser la ansiedad y la depresión, junto con síntomas de estrés posttraumático (Marusak *et al.*, 2017; Peng *et al.*, 2020). Las consecuencias neuropsicológicas del cáncer infantil, se manifiestan primordialmente en la memoria, la atención y la velocidad de procesamiento, y la inteligencia global (Hardy *et al.*, 2018; Packer *et al.*, 1987).

Las consecuencias neuropsicológicas pueden deberse al tipo y origen de la enfermedad y su consecuente tratamiento oncológico. Los pacientes con tumores cerebrales, LLA y linfoma son los que tienen mayor riesgo. Las cirugías, radioterapia, quimioterapia y en menor medida el trasplante de células madres han afectado neuropsicológicamente a los pacientes. Otras variables que aumentan el riesgo de aparición de afecciones son la edad, género, predisposición genética y grado de escolarización (Abrams *et al.*, 2016).

Desde el punto de vista de la investigación y posibilidades de tratamiento futuro, las evaluaciones neuropsicológicas y conductuales son valiosas y necesarias. Los resultados en conjunto con las terapias pediátricas contemporáneas contra el cáncer permitirían, contrastar los resultados encontrados y orientar las preferencias del tratamiento. Desde el punto de vista clínico, el seguimiento del funcionamiento neuropsicológico en niños/as con riesgo de deterioro neurocognitivo podría brindar, al equipo médico y a la familia, información relevante sobre el estado de salud del niño, particularmente con respecto a la aparición de efectos tardíos a lo largo del tiempo. La información de las evaluaciones integrales podría utilizarse para identificar cualquier secuela tardía y desarrollar un plan de atención que remedie las deficiencias cognitivas. Los resultados de la evaluación neuropsicológica inicial serían particularmente útiles para guiar el curso, el momento y el plan de acción en la transición del niño de regreso a los entornos escolar y social. Asimismo, evaluaciones posteriores serían útiles para rastrear el progreso del desarrollo, o la falta de él, en el funcionamiento neuropsicológico (Abram *et al.*, 2016; Malbari, 2021).

La naturaleza de las pautas de intervención apunta a que éstas sean de carácter psicosocial, psicoeducativas, de entrenamiento cognitivo simple y entrenamiento computarizado, de abordaje emocional, de asesoramiento familiar, y de coordinación con el equipo educativo del paciente, para que la recuperación y reintegración de este en su vida cotidiana se realice de una manera beneficiosa (Barahona *et al.*, 2012; Benzing *et al.*, 2018; Olson y Sands, 2015). Asimismo, es importante discriminar las intervenciones según las indicaciones postratamiento. Es decir, incorporar intervenciones específicas ya sea para el contexto escolar, como para aquellos que requieran un servicio educativo domiciliario u hospitalario. En este sentido, podemos tomar la experiencia reciente de escolaridad hogareña vinculada a la pandemia por Covid-19, a partir de la cual hay variados reportes de los efectos emocionales y sobre el aprendizaje que esta tuvo fuera del contexto escolar (CEPAL-UNESCO, 2020). La reinserción a la escuela luego de los tratamientos podría tener diversos formatos, que abarquen desde escolaridad hospitalaria hasta la vuelta a la escuela; y este formato condicionaría los tipos de intervención neuropsicológica a utilizar según las necesidades específicas del paciente.

Finalmente, esperamos que este trabajo estimule el debate sobre el tratamiento integral en oncopediatria, y específicamente sobre los programas sistematizados de rehabilitación de éste en torno a las secuelas que pueden manifestarse a nivel neuropsicológico y comportamental en el infante, con el objetivo de influir positivamente en las prácticas futuras.

## Referencias

1. Abrams, A. N., Muriel, A. C., & Wiener, L. (Eds.). (2016). *Pediatric psychosocial oncology: Textbook for multidisciplinary care*. Springer International Publishing.
2. Armstrong, F.D. & Briery B.G. (2004). Childhood cancer and the school. En R.T. Brown (ed). *Handbook of pediatric psychology in school settings*. Laurence Erlbaum, pp 263-281.
3. Barahona, T., Grau, C., Cañete, A., Sapiña, A., Castel, V., & Bernabeu, J. (2012). Rehabilitación neuropsicológica en niños con tumores del sistema nervioso central y leucemias irradiadas. *Psicooncología*, 9(1), 81-94. [https://doi.org/10.5209/rev\\_PSIC.2012.v9.n1.39139](https://doi.org/10.5209/rev_PSIC.2012.v9.n1.39139)
4. Baron Nelson, M., Compton, P., Patel, S. K., Jacob, E., & Harper, R. (2013). Central nervous system injury and neurobiobehavioral function in children with brain tumors: a review of the literature. *Cancer nursing*, 36(2), E31-E47. <https://doi.org/10.1097/NCC.0b013e31825d1eb0>
5. Benzing, V., Eggenberger, N., Spitzhüttl, J., Siegwart, V., Pastore-Wapp, M., Kiefer, C., Slavova, N., Grotzer, M.,
6. Heinks, T., Schmidt, M., Conzelmann, A., Steinlin, M., Everts, R., & Leibundgut, K. (2018). The Brainfit study: efficacy of cognitive training and exergaming in pediatric cancer survivors - a randomized controlled trial. *BMC cancer*, 18(1), 18. <https://doi.org/10.1186/s12885-017-3933-x>
7. Berninger, V.W., Abbot, R., Thomsom, J., Wagner, R., Swanson, H. L., Wijsman, E. & Raskind, W. (2009). Modeling phonological core deficits within a working memory architecture in children and adults with developmental dyslexia. *Scientific Studies of Reading*, 10(2), 165-198. [https://doi.org/10.1207/s1532799xssr1002\\_3](https://doi.org/10.1207/s1532799xssr1002_3)
8. Bhojwani, D., Sabin, N. D., Pei, D., Yang, J. J., Khan, R. B., Panetta, J. C., Krull, K. R., Inaba, H., Rubnitz, J. E., Metzger, M. L., Howard, S. C., Ribeiro, R. C., Cheng, C., Reddick, W. E., Jeha, S., Sandlund, J. T., Evans, W. E., Pui, C. H., & Rel-ling, M. V. (2014). Methotrexate-induced neurotoxicity and leukoencephalopathy in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 32(9), 949-959. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.53.0808>
9. Brinkman, T. M., Krasin, M. J., Liu, W., Armstrong, G. T., Ojha, R. P., Sadighi, Z. S., Gupta, P., Kimberg, C., Srivastava, D., Merchant, T. E., Gajjar, A., Robison, L. L., Hudson, M. M., & Krull, K. R. (2016). Long-Term Neurocognitive Functioning and Social Attainment in Adult Survivors of Pediatric CNS Tumors: Results From the St Jude Lifetime Cohort Study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 34(12), 1358-1367. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.62.2589>
10. Bernabeu Verdú, J., Cañete Nieto, A., Founier del Castillo, C., López-Luengo, B., Barahona Clemente, T., Grau Rubio, C., ... & Castel Sánchez, V. (2003). Evaluación y rehabilitación neuropsicológica en oncología pediátrica. *Psicooncología*, 2003, num. 1, p. 117-134.
11. Buizer, A. I., de Sonnevile, L. M., & Veerman, A. J. (2009). Effects of chemotherapy on neurocognitive function in children with acute lymphoblastic leukemia: a critical review of the literature. *Pediatric blood & cancer*, 52(4), 447-454. <https://doi.org/10.1002/pbc.21869>
12. Castellino, S. M., Tooze, J. A., Flowers, L., Hill, D. F., McMullen, K. P., Shaw, E. G., & Parsons, S. K. (2012). Toxicity and efficacy of the acetylcholinesterase (AChE) inhibitor donepezil in childhood brain tumor survivors: a pilot study. *Pediatric blood & cancer*, 59(3), 540-547. <https://doi.org/10.1002/pbc.24078>
13. CEPAL-UNESCO (2020). La educación en tiempos de la pandemia de COVID-19. Informe COVID-19. [https://repositorio.cepal.org/bitstream/handle/11362/45904/1/S2000510\\_es.pdf](https://repositorio.cepal.org/bitstream/handle/11362/45904/1/S2000510_es.pdf)
14. Cheung, Y. T., Brinkman, T. M., Li, C., Mzayek, Y., Srivastava, D., Ness, K. K., Patel, S. K., Howell, R. M., Oeffinger, K. C., Robison, L. L., Armstrong, G. T., & Krull, K. R. (2018). Chronic Health Conditions and Neurocognitive Function in Aging Survivors of Childhood Cancer: A Report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Journal of the National Cancer Institute*, 110(4), 411-419. <https://doi.org/10.1093/jnci/djx224>
15. Conklin, H. M., Lawford, J., Jasper, B. W., Morris, E. B., Howard, S. C., Ogg, S. W., Wu, S., Xiong, X., & Khan, R. B. (2009). Side effects of methylphenidate in childhood cancer survivors: a randomized placebo-controlled trial. *Pediatrics*, 124(1), 226-233. <https://doi.org/10.1542/peds.2008-1855>
16. Conklin, H. M., Helton, S., Ashford, J., Mulhern, R. K., Reddick, W. E., Brown, R., Bonner, M., Jasper, B. W., Wu, S., Xiong, X., & Khan, R. B. (2010). Predicting methylphenidate response in longterm survivors of childhood cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Journal of pediatric psychology*, 35(2), 144-155. <https://doi.org/10.1093/jpepsy/jsp044>
17. 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(18), 1386-1395. <https://doi.org/10.1093/jnci/djs344>
18. Freeman, A.R., MacKinnon, J.R. & Miller, L.T. (2004). Assistive technology and hand-writing problems: what do occupational therapists recommend? *Canadian Journal of Occupational Therapy*, 71(3), 150-160. <https://doi.org/10.1177/000841740407100305>

19. Gómez-Cruz, M. (1). Déficit neuropsicológicos asociados a alteraciones cerebrales secundarias a tratamiento oncológicos. *Psicooncología*, 8(2-3), 215-229. [https://doi.org/10.5209/rev\\_PSIC.2011.v8.n2-3.37878](https://doi.org/10.5209/rev_PSIC.2011.v8.n2-3.37878)
20. Gurney, J. G., Tersak, J. M., Ness, K. K., Landier, W., Matthay, K. K., Schmidt, M. L., & Children's Oncology Group (2007). Hearing loss, quality of life, and academic problems in long-term neuroblastoma survivors: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatrics*, 120(5), e1229-e1236. <https://doi.org/10.1542/peds.2007-0178>
21. Hanwella, R., Senanayake, M., & de Silva, V. (2011). Comparative efficacy and acceptability of methylphenidate and atomoxetine in treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: a meta-analysis. *BMC psychiatry*, 11, 176. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-11-176>
22. Hardy, K.K., Willard, V.W., Allen, T. & Bonner, M.J. (2013). Working memory training in survivor of pediatric cancer: a randomized pilot study. *Psycho-Oncology*, 22(8), 1856-1865. <https://doi.org/10.1002/pon.3222>
23. Hardy, S. J., Krull, K. R., Wefel, J. S., & Janelins, M. (2018). Cognitive changes in cancer survivors. *American society of clinical oncology educational book*, 38, 795-806.
24. Instituto Nacional del Cáncer (2019). Mejoró el pronóstico del cáncer infantil en nuestro país. <https://www.argentina.gob.ar/noticias/mejoro-el-pronostico-del-cancer-infantil-en-nuestro-pais>
25. Ikonomidou C. Chemotherapy and the pediatric brain. *Mol Cell Pediatr*. 2018;5(1):8. Published 2018 Nov 6. doi:10.1186/s40348-018-0087-0
26. Jacola, L. M., Edelstein, K., Liu, W., Pui, C. H., Hayashi, R., Kadan-Lottick, N. S., Srivastava, D., Henderson, T., Leisenring, W., Robison, L. L., Armstrong, G. T., & Krull, K. R. (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(10), 965-972. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(16\)30283-8](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(16)30283-8)
27. Kadan-Lottick, N. S., Zeltzer, L. K., Liu, Q., Yasui, Y., Ellenberg, L., Gioia, G., Robison, L. L., & Krull, K. R. (2010). Neurocognitive functioning in adult survivors of childhood non-central nervous system cancers. *Journal of the National Cancer Institute*, 102(12), 881-893. <https://doi.org/10.1093/jnci/djq156>
28. Kahalley, L. S., Conklin, H. M., Tyc, V. L., Hudson, M. M., Wilson, S. J., Wu, S., Xiong, X., & Hinds, P. S. (2013). Slower processing speed after treatment for pediatric brain tumor and acute lymphoblastic leukemia. *Psycho-oncology*, 22(9), 1979-1986. <https://doi.org/10.1002/pon.3255>
29. Kim, W., Han, I., Cho, H. S., Kang, S., & Kim, H. S. (2018). Cortical Atrophy Related to Tumor Prosthesis in Skeletally Immature Osteosarcoma Patients. *Journal of pediatric orthopedics*, 38(1), 60-68. <https://doi.org/10.1097/BPO.0000000000000718>
30. Krull, K. R., Cheung, Y. T., Liu, W., Fellah, S., W. E., Brinkman, T. M., Kimberg, C., Ogg, R., Srivastava, D., Pui, C. H., Robison, L. L., & Hudson, M. M. (2016). Chemotherapy Pharmacodynamics and Neuroimaging and Neurocognitive Outcomes in Long-Term Survivors of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 34(22), 2644-2653. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.65.4574>
31. Kun L. E. (1997). Brain tumors. Challenges and directions. *Pediatric clinics of North America*, 44(4), 907-917. [https://doi.org/10.1016/s0031-3955\(05\)70536-8](https://doi.org/10.1016/s0031-3955(05)70536-8)
32. Kunin-Batson, A., Kadan-Lottick, N., & Neglia, J. P. (2014). The contribution of neurocognitive functioning to quality of life after childhood acute lymphoblastic leukemia. *Psycho-oncology*, 23(6), 692-699. <https://doi.org/10.1002/pon.3470>
33. Liu, J., & Lewis, G. (2014). Environmental toxicity and poor cognitive outcomes in children and adults. *Journal of environmental health*, 76(6), 130-138.
34. Lyon, A.R. & Cotler, S. (2007). Toward reduced bias and increased utility in the assessment of school refusal behavior: the case for diverse samples and evaluations of context. *Psychology in the School*, 44(6), 551-565. <https://doi.org/10.1002/pits.20247>
35. Malbari F. (2021). Pediatric Neuro-Oncology. *Neurologic clinics*, 39(3), 829-845. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2021.04.005>
36. Marusak, H. A., Iadipalo, A. S., Harper, F. W., Elrahal, F., Taub, J. W., Goldberg, E., & Rabinak, C. A. (2018). Neurodevelopmental consequences of pediatric cancer and its treatment: applying an early adversity framework to understanding cognitive, behavioral, and emotional outcomes. *Neuropsychology review*, 28(2), 123-175. <https://doi.org/10.1007/s11065-017-9365-1>
37. Morris B, Partap S, Yeom K, Gibbs IC, Fisher PG, King AA. Cerebrovascular disease in childhood cancer survivors: A Children's Oncology Group Report. *Neurology*. 2009;73(22):1906-1913. doi:10.1212/WNL.0b013e3181c17ea8
38. Moore, I.M., Hockenberry, M.J., Anhalt, C., McCarthy, K & Krull, K.R. (2012) Mathematics intervention for prevention of neurocognitive deficits in childhood leukemia. *Pediatric Blood & Cancer*, 59(2), 278-284. <https://doi.org/10.1002/pbc.23354>
39. Nathan, P. C., Patel, S. K., Dilley, K., Goldsby, R., Harvey, J., Jacobsen, C., Kadan-Lottick, N., McKinley, K., Millham, A. K., Moore, I., Okcu, M. F., Woodman, C. L., Brouwers, P., Armstrong, F. D., & Children's Oncology Group Long-term Follow-up Guidelines Task Force on Neurocognitive/Behavioral Complications After Childhood Cancer (2007). Guidelines for identification of, advocacy for, and intervention in neurocognitive problems in survivors of childhood cancer: a report from the Children's Oncology Group. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*, 161(8), 798-806. <https://doi.org/10.1001/archpedi.161.8.798>

40. National Institute of Cancer (2021) Childhood Cancers. <https://www.cancer.gov/types/childhood-cancers>
41. Nelson, M. B., Macey, P. M., Harper, R. M., Jacob, E., Patel, S. K., Finlay, J. L., Nel-son, M. D., Jr, & Compton, P. (2014). Structural brain alterations in children an average of 5 years after surgery and chemotherapy for brain tumors. *Journal of neuro-oncology*, 119(2), 317-326. <https://doi.org/10.1007/s11060-014-1480-8>
42. Noll, R. B., Patel, S. K., Embry, L., Hardy, K. K., Pelletier, W., Annett, R. D., Patenaude, A., Lown, E. A., Sands, S. A., Barakat, L. P., & COG Behavioral Sciences Committee (2013). Children's Oncology Group's 2013 blueprint for research: behavioral science. *Pediatric blood & cancer*, 60(6), 1048-1054. <https://doi.org/10.1002/pbc.24421>
43. Olson, K., & Sands, S. A. (2016). Cognitive training programs for childhood cancer patients and survivors: A critical review and future directions. *Child neuropsychology: a journal on normal and abnormal development in childhood and adolescence*, 22(5), 509-536. <https://doi.org/10.1080/09297049.2015.1049941>
44. Packer, R. J., Meadows, A. T., Rorke, L. B., Goldwein, J. L., & D'Angio, G. (1987). Long-term sequelae of cancer treatment on the central nervous system in childhood. *Medical and pediatric oncology*, 15(5), 241-253. <https://doi.org/10.1002/mpo.2950150505>
45. Pendergrass, J. C., Targum, S. D., & Harrison, J. E. (2018). Cognitive Impairment Associated with Cancer: A Brief Review. *Innovations in clinical neuroscience*, 15(1-2), 36-44.
46. Peng, L., Yam, P. P., Yang, L. S., Sato, S., Li, C. K., & Cheung, Y. T. (2020). Neurocognitive impairment in Asian childhood cancer survivors: a systematic review. *Cancer metastasis reviews*, 39(1), 27-41. <https://doi.org/10.1007/s10555-020-09857-y>
47. Peterson, C. C., Johnson, C. E., Ramirez, L. Y., Huestis, S., Pai, A. L., Demaree, H. A., & Drotar, D. (2008). A meta-analysis of the neuropsychological sequelae of chemotherapy-only treatment for pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric blood & cancer*, 51(1), 99-104. <https://doi.org/10.1002/pbc.21544>
48. Phillips, N. S., Hillenbrand, C. M., Mitrea, B. G., Yan, J., Li, C., Scoggins, M. A., Merchant, T. E., Armstrong, G. T., Srivastava, D., Pui, C. H., Robison, L. L., Hudson, M. M., Krull, K. R., & Sabin, N. D. (2020). Cerebral microbleeds in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia treated with cranial radiation. *Scientific reports*, 10(1), 692. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-57682-8>
49. Phipps, S., Rai, S. N., Leung, W. H., Lensing, S., & Dunavant, M. (2008). Cognitive and academic consequences of stem-cell transplantation in children. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 26(12), 2027-2033. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.13.6135>
50. Plasencia Lugo, L., Campo Díaz, M., & Coro Carrasco, Z. (2017). La reincorporación social y calidad de vida en niños con leucemia. *Revista de Ciencias Médicas de Pinar del Río*, 21(4), 461-470. Recuperado de <http://revcmpinar.sld.cu/index.php/publicaciones/article/view/3150>
51. Registro Oncopediátrico Hospitalario Argentino (ROHA) - Instituto Nacional del Cáncer. (2019). [msal.gov.ar](http://msal.gov.ar)
- Rapp, S. R. (2006). Phase II study of donepezil in irradiated brain tumor patients: effect on cognitive function, mood, and quality of life. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 24(9), 1415-1420. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.03.3001>
52. 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(6), 655-659. <https://doi.org/10.1586/ehm.10.65>
53. Reddick, W. E., Glass, J. O., Helton, K. J., Langston, J. W., Li, C. S., & Pui, C. H. (2005). A quantitative MR imaging assessment of leukoencephalopathy in children treated for acute lymphoblastic leukemia without irradiation. *AJNR. American journal of neuroradiology*, 26(9), 2371-2377.
54. Sanders, J. E., Hoffmeister, P. A., Storer, B. E., Appelbaum, F. R., Storb, R. F., & Syrjala, K. L. (2010). The quality of life of adult survivors of childhood hematopoietic cell transplant. *Bone marrow transplantation*, 45(4), 746-754. <https://doi.org/10.1038/bmt.2009.224>
55. Slavin, R.E., Lake, C., David, S. & Madden, N. (2011). Effective programs for struggling readers: a Best-evidence synthesis. *Educational Research Review*, 6(1), 1-26. <https://doi.org/10.1016/j.edurev.2010.07.002>
56. Schneiderman B. (2004). Hippocampal volumes smaller in chemotherapy patients. *The Lancet. Oncology*, 5(4), 202. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(04\)01443-3](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(04)01443-3)
57. Schwartz, A. L., Nail, L. M., Chen, S., Meek, P., Barsevick, A. M., King, M. E., & Jones, L. S. (2000). Fatigue patterns observed in patients receiving chemotherapy and radiotherapy. *Cancer investigation*, 18(1), 11-19. <https://doi.org/10.3109/07357900009023057>
58. Spinelli, C.G. (2003). Educational and psychological implications affecting childhood cancer survivors: what educators need to know. *Physical Disabilities: Education and Related Services*, 21, 49-65.
59. Steliarova-Foucher, E., Colombet, M., Ries, L., Moreno, F., Dolya, A., Bray, F., Hesselting, P., Shin, H. Y., Stiller, C. A., & IICC-3 contributors (2017). International incidence of childhood cancer, 2001-10: a population-based registry study. *The Lancet. Oncology*, 18(6), 719-731. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30186-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30186-9)

60. Stavinoha, P. L., Askins, M. A., Powell, S. K., Pillay Smiley, N., & Robert, R. S. (2018). Neurocognitive and Psychosocial Outcomes in Pediatric Brain Tumor Survivors. *Bioengineering (Basel, Switzerland)*, 5(3), 73. <https://doi.org/10.3390/bioengineering5030073>
61. Trask, C.L. & Peterson, C.C. (2016). Educational Issues: The impact of Cancer in the Classroom. En A. N. Abrams *et al* (Eds). *Pediatric Psychosocial Oncology: Textbook for Multidisciplinary Care*. Springer International Switzerland: 2016. DOI 10.1007/978-3-319-21374-3\_11
62. von der Weid N. X. (2008). Adult life after surviving lymphoma in childhood. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*, 16(4), 339-345. <https://doi.org/10.1007/s00520-007-0369-x>
63. Walker, B., Shippen, M.E., Alberto, P., Houchins, D. & Cihak, D. (2005). Using the Expressive Writing program to improve the writing skills of high school students with learning disabilities. *Learning Disabilities. Research & Practice*, 20(3), 175-183. <https://doi.org/10.1111/j.1540-5826.2005.00131.x>
64. Walsh, K. S., Noll, R. B., Annett, R. D., Patel, S. K., Patenaude, A. F., & Embry, L. (2016). Standard of Care for Neuropsychological Monitoring in Pediatric Neuro-Oncology: Lessons From the Children's Oncology Group (COG). *Pediatric blood & cancer*, 63(2), 191-195. <https://doi.org/10.1002/pbc.25759>
65. Walczak, P., & Janowski, M. (2019). Chemobrain as a Product of Growing Success in Chemotherapy - Focus on Glia as both a Victim and a Cure. *Neuropsychiatry*, 9(1), 2207-2216. <https://doi.org/10.4172/Neuropsychiatry.1000565>
66. Zeltzer, L. K., Recklitis, C., Buchbinder, D., Zebrack, B., Casillas, J., Tsao, J. C., Lu, Q., & Krull, K. (2009). Psychological status in childhood cancer survivors: a re-report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 27(14), 2396-2404. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.21.1433>