

# Secuelas psicológicas en los supervivientes a largo plazo de cáncer

M.C. Benedito Monleón<sup>a</sup>, J.A. López Andreu<sup>a</sup>, I. Serra Estellés<sup>b</sup>, M. Harto Castaño<sup>b</sup>, J. Gisbert Aguilar<sup>c</sup>, F. Mulas Delgado<sup>d</sup> y J. Ferrís i Tortajada<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Unidad de Oncología Pediátrica. Secciones de <sup>b</sup>Oftalmología Pediátrica, <sup>c</sup>Otorrinolaringología Pediátrica y <sup>d</sup>Neuropediatría. Hospital Infantil La Fe. Valencia.

(An Esp Pediatr 2000; 53: 553-560)

## Objetivos

Analizar las secuelas psicológicas de los supervivientes a largo plazo de cáncer pediátrico. Relacionar los cambios producidos tanto en aspectos cognitivos (cociente intelectual) como emocionales (ansiedad y depresión) con las variables diagnósticas, terapéuticas y las secuelas sensoriales (visuales y auditivas).

## Métodos

Se evaluaron un total de 138 supervivientes, 73 pacientes de leucemia aguda y 65 pacientes de tumor sólido (nefroblastoma y tumores del sistema nervioso simpático) diagnosticados antes de los 15 años, cuyo tiempo transcurrido después del diagnóstico fue al menos de 10 años y el tiempo fuera de tratamiento superior a 2 años. Los datos de filiación y sociales de los supervivientes, progenitores y hermanos, el diagnóstico, el número de recaídas y el tratamiento administrado se registraron a partir de la historia clínica y entrevista personal en el momento de la evaluación. Los aspectos cognitivos y emocionales estudiados y los instrumentos de medición utilizados fueron el cociente intelectual (escala de inteligencia de Wechsler para niños [WISC] y adultos [WAIS]), ansiedad estado-riesgo (State-Trait Anxiety Inventory para adultos [STAI] y State-Trait Anxiety Inventory for children [STAIC]) y sintomatología depresiva (subescala de depresión del Minnesota Multiphasic Personality Inventory [MMPI-D]). La evaluación oftalmológica incluyó la agudeza visual, biomicroscopia en lámpara de hendidura, medición de la presión intraocular y examen del fondo de ojo. La evaluación auditiva consistió en audiograma tonal liminal explorando las frecuencias de 125 a 8.000 Hz.

## Resultados

Los cocientes intelectuales total, verbal y manipulativo para el total de supervivientes fueron, respectivamente, 102, 106 y 105. El 5 % obtuvo una puntuación inferior a 70 (deficiente mental) y el 6,5 % superior a 129 (superdotado). La puntuación de los supervivientes de tumor sólido fue superior a la de los supervivientes de leucemia craneo-

irradiados en dosis  $\geq 24$  Gy (108 frente a 98;  $p = 0,03$ ) y similar a la de los supervivientes de leucemia craneo-irradiados en dosis más bajas (102 casos) o no irradiados (109). El cociente intelectual se relacionó de forma positiva con la edad al diagnóstico y de manera negativa con la dosis acumulada de metotrexato intratecal y la dosis de irradiación craneal. Los supervivientes de leucemia que presentaron al menos una recaída obtuvieron un cociente intelectual 14 puntos inferior al de los supervivientes de leucemia en primera remisión completa. Las áreas cognitivas más afectadas fueron la comprensión, la aritmética, la capacidad de atención, la memoria auditiva y visual, el razonamiento causal y la coordinación visuomotora. No encontramos una relación significativa entre las secuelas visuales y auditivas y el desarrollo cognitivo, posiblemente por la escasa gravedad de las mismas.

La prevalencia de depresión fue superior a la de la población general y la de ansiedad inferior.

## Conclusiones

El cociente intelectual (CI) se encontró dentro de los límites de normalidad, y su deterioro se relacionó con la irradiación craneal, la edad en el momento del diagnóstico y la presencia de recaídas. En el plano emocional, afrontaron el cáncer de manera adecuada, siendo la sintomatología depresiva más prevalente y prácticamente ausente la ansiedad.

## Palabras clave:

*Secuelas psicológicas. Cáncer. Niños.*

## PSYCHOLOGICAL SEQUELAE IN LONG-TERM CANCER SURVIVORS

### Objectives

To analyze the psychological sequelae in long-term survivors of childhood cancer and to establish the relationship between the changes produced in both cognitive (intelligent quotient) and emotional factors (anxiety and depression) and diagnostic and therapeutic variables as well as in sensorial sequelae (visual and auditory).

**Correspondencia:** Dr. J.A. López Andreu. Sección de Neumología Pediátrica. Hospital Infantil La Fe. Avda. de Campanar, 21. 46009 Valencia. Correo electrónico: lopez\_jal@gva.es

Recibido en julio de 2000.

Aceptado para su publicación en septiembre de 2000.

## Methods

One hundred and thirty eight survivors were evaluated. Of these 73 had had acute leukemia and 65 had had solid tumour (nephroblastoma or sympathetic nervous system tumour) diagnosed before the age of 15 years. Elapsed time since diagnosis was at least 10 years and duration of therapy was more than two years. Demographic and social data of the survivors, their parents and siblings, diagnosis, number of relapses and treatment given were obtained from medical records and from individual interviews at the time of assessment. Cognitive and emotional dimensions and the tools used to measure them were intelligent quotient (Wechsler Intelligence Scale for children and Wechsler Adult Intelligence Scale), anxiety features and state (State-Trait Anxiety Inventory for children and adults) and depressive symptoms (Minnesota Multiphasic Personality Inventory Depression subscale). Ophthalmologic assessment included visual acuity, measurement of intraocular pressure and ophthalmoscopic examination. Audiologic evaluation included tonal audiometry for frequencies from 125 to 8,000 Hz.

## Results

Total, verbal and performance intelligent quotients were 102, 106 and 105 respectively for the whole sample. Five percent of survivors scored under 70 (mental deficiency), and 6.5% over 129 (gifted). The scores of solid tumour survivors were higher than those of leukemia survivors who were cranially irradiated at dosages  $\geq 24$  Gy (108 vs 98;  $p = 0.03$ ), and were similar to those of leukemia survivors irradiated at lower dosages (102) or who had not been irradiated (109). Intelligent quotient correlated positively with age at diagnosis and negatively with cumulated intrathecal methotrexate and cranial irradiation dosages. Survivors of acute leukemia who relapsed scored 14 points less than those who had not relapsed. The most affected cognitive areas were comprehension, arithmetic ability, attention, visual and verbal memory, causative reasoning and visual-motor coordination. No relationship was found between sensory sequelae and cognitive capacities, probably due to the mildness of the sequelae. The prevalence of depression was greater in cancer survivors than in the general population but that of anxiety was lower.

## Conclusions

Intelligent quotient was within normal limits. Lower scores were related to cranial radiotherapy, age at diagnosis and relapses. Emotionally, the survivors coped successfully with cancer, depressive symptoms being more prevalent than in the general population and anxiety almost negligible.

## Key words:

*Psychological sequelae. Childhood. Children.*

## INTRODUCCIÓN

La supervivencia prolongada de los pacientes oncológicos ha puesto de manifiesto secuelas directamente relacionadas con la agresividad del tratamiento aplicado y el tipo de neoplasia<sup>1-3</sup>. Estos aspectos se han estudiado en los denominados supervivientes a largo plazo, considerándose como tales aquellos que permanecen en remi-

sión completa 5 años después de establecerse el diagnóstico o 2 años después de finalizar el tratamiento<sup>4,5</sup>. Además de las secuelas físicas, el diagnóstico y el tratamiento del cáncer presenta importantes repercusiones sociales y psicológicas en el paciente y su familia. Para analizar las secuelas psicológicas diferenciaremos entre aspectos cognitivos y aspectos emocionales.

Las secuelas neurocognitivas del cáncer infantil se han estudiado fundamentalmente en los supervivientes de leucemia linfoblástica aguda, que es el tipo de cáncer más frecuente en la edad pediátrica. Los aspectos que han centrado el interés de los investigadores clínicos han sido la neurotoxicidad de la radioterapia craneal y la quimioterapia, intratecal y sistémica, el efecto de la dosis y la edad de irradiación, la naturaleza de los déficit cognitivos y su evolución, la relación entre el tipo de alteraciones neurocognitivas y las alteraciones detectadas por los estudios de imagen<sup>6</sup>. Las causas implicadas en el desarrollo de secuelas neurocognitivas son la propia enfermedad, el tipo de tratamiento aplicado y las repercusiones que este tratamiento tiene en la interrupción de la escolarización normal del niño<sup>7</sup>. Por otro lado, los déficit sensoriales relacionados con el tratamiento, sobre todo si no se detectan de manera precoz, pueden alterar el desarrollo cognitivo del niño. Las áreas neurocognitivas de los supervivientes de leucemia linfoblástica aguda que experimentan un deterioro significativo son, por orden de magnitud, el cociente intelectual (CI) verbal, la capacidad aritmética, el CI manipulativo, el total, la capacidad de lectura y de escritura a lo largo del tiempo<sup>8-10</sup>. La radioterapia craneal es responsable en gran medida de esta secuela, cuya gravedad es proporcional a la dosis administrada<sup>11-17</sup> y el tiempo transcurrido hasta la evaluación<sup>8,18,19</sup>. En la mayoría de estudios, las medidas del CI se encuentran, sin embargo, dentro de los límites de la normalidad<sup>7,17,19</sup>. Los estudios longitudinales han demostrado la pérdida significativa y similar de áreas cognitivas específicas tanto en pacientes con leucemia craneo-irradiados en dosis bajas como en los que recibieron quimioterapia intratecal, que no se hubiera detectado en estudios transversales<sup>9</sup>. La edad del paciente durante el tratamiento es un factor de riesgo independiente<sup>18,20-23</sup>, así como la historia de recaídas en sistema nervioso central (SNC)<sup>24-26</sup>.

Los estudios de evaluación de secuelas cognitivas en otro tipo de neoplasias son escasos, a excepción de los supervivientes de tumores del SNC<sup>27-30</sup>.

Respecto a los aspectos emocionales, hay que considerar que el diagnóstico del cáncer puede ocasionar grados elevados de estrés que se traducen en la aparición de sintomatología ansiosa y/o depresiva<sup>31</sup>. La menor edad se asocia con más frecuencia a retraimiento, ansiedad, depresión y menor grado de actividad y competencia social en el momento del diagnóstico, alteraciones que se atenúan con el transcurso del tiempo<sup>32</sup>. En el grupo de su-

pervivientes de cáncer, la bibliografía sobre el ajuste psicológico revela resultados dispares. La mayoría de autores defienden un adecuado ajuste global, pero identifican problemas específicos<sup>33</sup>. En el caso de los adolescentes, es indiscutible que el cáncer altera la forma en que se perciben a sí mismos, pero esta alteración tendrá efectos positivos o negativos dependiendo del significado que se le otorgue<sup>34</sup>. Por otro lado, la presencia de secuelas más graves se acompaña de un autoconcepto más pobre, más síntomas depresivos y más control externo que la menor gravedad o ausencia de éstas<sup>35</sup>. Se han identificado problemas específicos que incluyen dificultades académicas, preocupaciones sobre la fertilidad e insatisfacción en las relaciones interpersonales significativas<sup>36</sup>, excesiva dependencia de los padres<sup>37</sup>, tendencia a mostrar menor interés en las relaciones interpersonales, problemas emocionales y conductuales<sup>38</sup>, excesiva utilización de la negación como mecanismo de defensa<sup>39</sup>, y alteración de las actitudes hacia la sexualidad, el contacto con el sexo opuesto y el grado de desarrollo de la sexualidad<sup>40</sup>.

En esta misma línea, el propósito del presente artículo es el análisis transversal de las secuelas cognitivas, emocionales y sensoriales (visuales y auditivas) en los supervivientes a largo plazo de leucemia, tumor de Wilms y tumor del sistema nervioso simpático tratados en un mismo centro, independientemente del número de recaídas. Estos datos son parte de una valoración más amplia, cuyas características se han comunicado previamente<sup>41</sup>.

## MATERIAL Y MÉTODOS

La muestra fue seleccionada de los pacientes tratados y/o controlados en la Unidad de Oncología Pediátrica del Hospital Infantil La Fe de Valencia. Los criterios de selección fueron:

1. Supervivientes diagnosticados, antes de los 15 años, de leucemia linfoblástica aguda, leucemia mieloide aguda (LMA), tumor de Wilms, neuroblastoma, ganglioneuroblastoma o ganglioneuroma. Excluidas las neoplasias del SNC y linfomas, son los cánceres con mayor número de supervivientes (en nuestro centro), tratados de forma más homogénea y, por lo tanto, susceptible de análisis.

2. Supervivientes cuyo tiempo mínimo transcurrido desde el diagnóstico fuera 10 años y, en caso de recaída única o múltiple, estuvieran en remisión completa al menos 2 años después de finalizar el tratamiento. De esta forma, al menos parte de las secuelas de aparición tardía podrían detectarse y, al incluir los supervivientes que habían presentado recaídas, se obtendría una visión más ajustada a la realidad.

No se estableció un grupo control para la globalidad de la evaluación (incluidos otros aspectos no contemplados en este artículo) por motivos éticos. Debido a la diversidad de exploraciones encaminadas a detectar secuelas no

conocidas, la inclusión de sujetos sanos como grupo comparativo habría limitado el número de supervivientes estudiados por motivos de tiempo (estudio piloto) y económicos.

De los 195 pacientes que reunían los criterios de selección de acuerdo con los datos de archivo, se excluyeron 40 casos por haber recibido tratamiento parcial en la unidad (radioterapia profiláctica del SNC) con control posterior en otro centro (10 pacientes), no haber completado el tratamiento siendo su evolución desconocida (5 pacientes), fallecimiento en el domicilio familiar o en el hospital (9 pacientes) y conocimiento incierto de la evolución con probable fallecimiento (16 pacientes). De estos 40 pacientes excluidos se conocía que dos desarrollaron una LMA relacionada con el tratamiento y considerada como segundo tumor.

Se registraron, a partir de la historia clínica, datos de filiación y sociales, el diagnóstico y el tratamiento administrado, la(s) recaída(s), las complicaciones tanto del proceso neoplásico como del tratamiento y las secuelas detectadas durante el seguimiento hasta la última revisión, fuera o no anterior al alta definitiva.

Fueron dados de alta 57 de los 155 supervivientes (37%). Se solicitó a los pacientes/sus progenitores, por carta y en conversación telefónica tras la recepción de ésta, su participación en el estudio. Doce supervivientes se perdieron en esta fase por imposibilidad de localización (1 caso), falta de recursos económicos para acudir a la visita programada (1 caso) y declinar la invitación para no recordar experiencias pasadas (10 pacientes).

De los 143 supervivientes (92% de los pacientes elegibles), cuatro no acudieron a las citas. El 90% de los supervivientes elegibles finalizaron el proceso de evaluación. El conjunto de exploraciones realizadas se ha especificado previamente<sup>41</sup>.

Los aspectos cognitivos y emocionales se valoraron, personalmente en una misma visita, mediante instrumentos de evaluación empleados y aceptados internacionalmente que, además, dispusieran de valores referidos a la población (percentiles), permitiendo así la omisión de un grupo control.

– *Cociente intelectual*. Versión en castellano disponible de la Escala Wechsler para niños (Wechsler Intelligence Scale for Children, WISC) para los menores de 16 años, y la Escala Wechsler para adultos (Wechsler Adult Intelligence Scale, WAIS) para los mayores de 15 años<sup>42,43</sup>.

– *Ansiedad estado y ansiedad rasgo*. Versión en castellano disponible del State-Trait Anxiety Inventory (STAI) de Spielberger para mayores de 16 años, y la versión para menores de 17 años State-Trait Anxiety Inventory for Children (STAI-C)<sup>44,45</sup>.

– *Depresión*. Subescala de depresión de la versión en castellano disponible del Minnesota Multiphasic Personality Inventory (MMPI-D)<sup>46</sup>.

La evaluación oftalmológica incluyó la agudeza visual (optotipo de Snellen), biomicroscopia en lámpara de hendidura, medición de la presión intraocular y examen del fondo de ojo.

La evaluación auditiva consistió en audiograma tonal liminal explorando las frecuencias de 125 a 8.000 Hz. Se consideraron patológicos los umbrales o pérdidas superiores a 30 dB.

## RESULTADOS

### Cociente intelectual

Las escalas WAIS/WISC se realizaron en 142 de los 143 supervivientes que acudieron a la visita (tabla 1). Para el análisis del CI se excluyeron 4 supervivientes por presentar circunstancias que justificaban por sí solas las puntuaciones obtenidas: síndrome de Down (1 caso), síndrome polimalformativo congénito asociado a retraso psicomotor (1 caso), aniridia congénita (1 caso) y muy bajo nivel sociocultural (1 caso).

Para el total de supervivientes estudiados, los valores medios de CI verbal, manipulativo y total fueron, respectivamente, 102, 106 y 105. Siete supervivientes (5%) obtuvieron un CI total inferior a 70 (deficiente mental). Los diagnósticos de estos supervivientes fueron tumor de Wilms (1 paciente), neuroblastoma (2 casos) y leucemia linfoblástica aguda (4 casos). El retraso mental fue atribuible al cáncer y su tratamiento sólo en los 4 supervivientes de leucemia linfoblástica aguda, no encontrándose una justificación sólida para los 3 con tumores sólidos.

Seis supervivientes (4%), todos ellos de leucemia linfoblástica aguda, puntuaron entre 70 y 79 (*borderline*). Puntuaron por encima de la normalidad (CIT > 119) 24 supervivientes (leucemia linfoblástica aguda, 9 casos; leucemia mieloide aguda, 1 caso; ganglioneuroma, 2 casos; ganglioneuroblastoma, 1 caso; neuroblastoma, 4 casos; tumor de Wilms, 7 casos). Nueve de ellos (6,5%) puntuaron por encima de 129 (CI muy superior).

El CI total fue similar en el grupo de supervivientes de tumor sólido y en el de leucemia no sometida a irradiación, y se observó una tendencia a disminuir a medida que la dosis de irradiación era mayor, siendo significativamente diferentes el CI total del grupo de tumor sólido y el de leucemia craneoirradiada en dosis más altas (108 frente a 98). La diferencia entre estos dos grupos se debe al valor de CI verbal (105 frente a 97) y al obtenido en las subescalas de figuras, historietas y cubos del CI manipulativo (tabla 2).

No se encontraron diferencias entre los CI verbal, manipulativo y total según el sexo para ninguno de los grupos diagnóstico-terapéuticos. Sin embargo, analizados los grupos por la edad en el momento del diagnóstico, para el grupo de supervivientes de tumor sólido y de leucemia no irradiada, el CI fue significativamente inferior en los pacientes menores de 4 años. Estas diferencias sólo se mantuvieron para el CI manipulativo en el grupo de leucemia craneoirradiada en dosis más bajas y no pudieron demostrarse en el grupo de leucemia irradiada en dosis más altas (tabla 3).

El retraso escolar se valoró por el número de cursos repetidos y el nivel máximo de formación alcanzado. El CI

TABLA 1. Características de los grupos según el diagnóstico y el tratamiento neuroprofiláctico

Grupo diagnóstico-terapéutico	Leucemias no craneoirradiadas (n = 26)	Leucemias craneoirradiadas (18-20 Gy) (n = 14)	Leucemias craneoirradiadas (≥ 24 Gy) (n = 33)	Tumores sólidos (n = 65)
Sexo (mujer/varón)	13/13	8/6	22/11	32/33
Edad al diagnóstico* (media)	4,8 (2,5)	4,8 (2,4)	4,4 (1,7)	2,3 (2,3)
Edad al final del tratamiento* (media)	7,5 (2,5)	7,9 (2,6)	8,6 (3,3)	3,5 (3,1)
Número de recaídas (media)	0	0,1 (0,4)	0,6 (0,9)	0,1 (0,6)
Edad en la evaluación* (media)	16,3 (2,5)	16,9 (4,7)	21,4 (2,9)	18,2 (5)
Tiempo fuera de tratamiento* (media)	8,8 (1,5)	8,9 (3,9)	12,8 (3,9)	14,7 (4,3)
Nivel de instrucción completado**				
0	0	0	4	0
1	7	5	8	19
2	11	7	14	30
3	8	2	6	13
4	0	0	1	3
Media	2 (0,8)	1,8 (0,7)	1,8 (1)	2 (0,8)
Estudios finalizados (n.º de sujetos)	5 (19,2%)	3 (21,4%)	23 (69,7%)	19 (29,2%)
Máximo nivel de instrucción de los padres (media)	2,0 (1,2)	1,7 (1,0)	1,7 (1,0)	1,8 (1,0)
Máximo nivel de instrucción de los hermanos (media)	2,2 (1,0)	1,9 (0,8)	2,3 (1,0)	2,1 (0,7)

\*Expresado en años; \*\*: analfabeto; 1: certificado escolar; 2: graduado escolar; 3: BUP/FP segundo grado; 4: universitario. Entre paréntesis se indica la desviación estándar salvo donde se indica porcentaje.

TABLA 2. Cociente intelectual y puntuaciones típicas de las subescalas según el diagnóstico y el tipo de neuroprofilaxis

Grupo diagnóstico-terapéutico	A	B	C	D	Grupos significativamente diferentes (nivel de significación)
	Leucemias no craneoirradiadas (n = 26)	Leucemias craneoirradiadas (18-20 Gy) (n = 14)	Leucemias craneoirradiadas ( $\geq 24$ Gy) (n = 33)	Tumores sólidos (n = 65)	
<b>CI verbal</b>	<b>105,5 (16,8)</b>	<b>101,0 (21,8)</b>	<b>96,7 (20,9)</b>	<b>105,3 (17,8)</b>	C vs D ( $p = 0,04$ )
Información	9,9 (3,9)	8,4 (4,0)	8,9 (3,1)	9,7 (2,9)	
Comprensión	11,5 (2,9)	11,4 (4,1)	9,9 (3,4)	11,3 (3,5)	C vs D ( $p = 0,05$ )
Aritmética	11,0 (2,9)	11,2 (4,2)	7,7 (3,4)	10,8 (3,2)	C vs D ( $p = 0,0002$ ), C vs B ( $p = 0,02$ ), C vs A ( $p = 0,001$ )
Semejanzas	13,2 (10,6)	11,5 (4,1)	11,7 (4,3)	13,2 (3,7)	
Vocabulario	10,6 (3,2)	10,6 (3,7)	10,0 (3,3)	10,5 (3,4)	
Dígitos	13,5 (2,9)	11,4 (2,8)	10,5 (4,8)	13,0 (3,3)	C vs D ( $p = 0,02$ ), C vs A ( $p = 0,03$ )
<b>CI manipulativo</b>	<b>110,5 (15,0)</b>	<b>101,7 (15,5)</b>	<b>100,0 (22,3)</b>	<b>109,4 (14,9)</b>	
Figuras incompletas	11,9 (3,0)	9,8 (3,8)	10,7 (3,1)	12,2 (2,6)	C vs D ( $p = 0,04$ ), D vs B ( $p = 0,03$ )
Historietas	11,4 (2,6)	9,6 (2,8)	10,6 (3,8)	11,3 (2,8)	
Cubos	12,0 (3,0)	11,4 (4,1)	9,3 (3,8)	11,7 (3,3)	C vs D ( $p = 0,003$ ), C vs A ( $p = 0,01$ )
Rompecabezas	11,2 (3,6)	11,7 (3,8)	9,0 (4,1)	10,8 (3,2)	C vs D ( $p = 0,02$ ), C vs B ( $p = 0,04$ ), C vs A ( $p = 0,03$ )
Claves	13,4 (3,4)	11,4 (3,3)	12,1 (4,2)	12,8 (3,5)	
<b>CI total</b>	<b>108,8 (16,2)</b>	<b>101,6 (17,3)</b>	<b>98,3 (22,2)</b>	<b>108,2 (16,7)</b>	C vs D ( $p = 0,03$ )

CI: cociente intelectual. Valores expresados como media (DE). En las subescalas se expresa la media (DE) de las puntuaciones estándar.

TABLA 3. Los cocientes intelectuales verbal, manipulativo y total según los grupos diagnóstico-terapéuticos y la edad al diagnóstico

	Verbal		Manipulativo		Total	
	< 4 años	$\geq 4$ años	< 4 años	$\geq 4$ años	< 4 años	$\geq 4$ años
Leucemias no craneoirradiadas (n = 26)	96,1*	112,3	103*	116	100*	115,4
Leucemias craneoirradiadas (18-20 Gy) (n = 14)	99	102,5	88,3*	111,8	93,2	108
Leucemias craneoirradiadas ( $\geq 24$ Gy) (n = 33)	92,2	99,5	93,9	104	93,1	101,7
Tumores sólidos (n = 65)	102,6*	115,3	107,4*	116,6	105,7*	117,4

\* $p < 0,05$ .

se relacionó de manera negativa con el número de cursos repetidos ( $r = -0,31$ ;  $p < 0,0001$ ) y positiva con el nivel máximo de formación completado ( $r = 0,79$ ;  $p < 0,0001$ ) (fig. 1). La media de cursos repetidos en el grupo de supervivientes de leucemia craneoirradiada en dosis más altas (2) fue significativamente mayor que la del resto de grupos (0,7, 0,5 y 0,7, respectivamente para el grupo de leucemia no irradiada, leucemia irradiada a dosis bajas y tumor sólido).

En el grupo de supervivientes de leucemia, el CI total correlacionó positivamente con la edad al diagnóstico ( $r = 0,40$ ;  $p < 0,0001$ ), y negativamente con la dosis acumulada de metotrexato (MTX) intratecal ( $r = -0,32$ ;  $p = 0,007$ ) y la dosis de irradiación craneal ( $r = -0,25$ ;  $p = 0,03$ ).

### Alteraciones visuales y auditivas

Presentaban defectos de refracción 35 supervivientes, cuatro queratitis unilateral o bilateral, uno leucoma corneal unilateral secundario a queratitis herpética, 4 casos catarata subcapsular (tres de localización posterior y una anterior) y 1 paciente ceguera secundaria a infiltración leucémica del SNC.

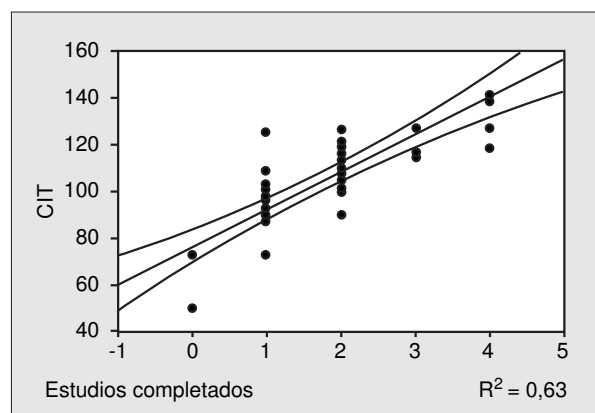


Figura 1. Correlación entre cociente intelectual total (CIT) y el nivel máximo de estudios completado: 0, analfabeto; 1, certificado escolar; 2, graduado escolar; 3, BUP/FP, segundo grado; 4, universitario.

El 87% de los supervivientes presentó una exploración otorrinolaringológica normal. En el resto, las alteraciones identificadas fueron otitis media crónica (2 casos), hipo-



acusia de transmisión (2 casos), timpanograma plano (3 casos) e hipoacusia neurosensorial leve (4 casos) o moderada (4 casos).

### Prevalencia de depresión y ansiedad

Los cuestionarios para la valoración de depresión y ansiedad estado-rasgo se aplicaron en 136 y 134 supervivientes, respectivamente. La puntuación media tipificada para el total de la muestra fue en la escala de depresión 0,67 (DE, 0,49; límites, - 2,33 y 2,50); en la escala de ansiedad rasgo - 0,31 (DE, - 0,39; límites, - 2,03 y 2,39), y en la escala ansiedad estado - 0,67 (DE, - 0,89; límites, - 1,94 y 2,01). Estos valores medios fueron significativamente diferentes a la media de la población (valor 0) ( $p < 0,0001$ ). El valor medio de la muestra a la que representa se sitúa (IC 95 %) entre 0,50 y 0,84 para la depresión, - 0,81 y - 0,53 para la ansiedad estado y - 0,46 y - 0,16 para la ansiedad rasgo. Veinte supervivientes obtuvieron puntuaciones superiores a 2 ( $> 2$  DE) en la escala de depresión. El 35 % de éstos presentaba deformidades musculoesqueléticas o secuelas graves, proporción similar a la encontrada en el grupo cuyos valores fueron  $\leq 2$  (27%).

### DISCUSIÓN

El valor medio del CI total de los supervivientes fue normal, como ya se ha publicado para distintas formas de tratamiento del SNC. Sin embargo, las puntuaciones más bajas se asociaron a la irradiación craneal. En este sentido, la mayoría de estudios realizados en supervivientes de leucemia aguda ha demostrado un mayor deterioro cognitivo en los pacientes irradiados cranealmente a dosis profilácticas de 18-24 Gy frente a los que recibieron sólo quimioterapia intratecal<sup>12,13,17,47</sup>. Esta diferencia oscila entre 3 puntos para el CI verbal y 20 puntos para el total. En nuestra serie esta diferencia fue de 7 puntos con respecto a los supervivientes que recibieron 18-20 Gy y 9 puntos con respecto a los que recibieron dosis más altas. Las áreas cognitivas más afectadas fueron la comprensión, la aritmética, la capacidad de atención, la memoria auditiva y visual, el razonamiento causal y la coordinación visuomotora. Estos resultados concuerdan con los obtenidos por Copeland et al<sup>27</sup>.

El retraso escolar resultante del deterioro cognitivo específico, descrito por algunos autores<sup>17,48</sup>, no se ha podido confirmar al analizar los datos por grupos diagnóstico-terapéuticos. El nivel medio de instrucción o formación completado tendió a ser algo inferior en el grupo de leucemia irradiada con respecto al de leucemia no irradiada y de tumor sólido, pero sin existir diferencias entre ellos. Sin embargo, el CI total se relacionó de manera positiva con el nivel máximo de formación completado y, de forma negativa, con el número de cursos repetidos.

La menor edad al diagnóstico se ha asociado a un mayor deterioro cognitivo, siendo los menores de 3-5 años los más afectados<sup>12,13,18-23</sup>. La irradiación craneal profilác-

tica y la quimioterapia intratecal se han implicado en este deterioro<sup>21</sup>. Nuestros resultados han puesto de manifiesto el mayor deterioro en los menores de 4 años, pero el hecho de afectar tanto a los supervivientes de leucemia como de tumor sólido parece poner en entredicho el papel del tratamiento neuroprofiláctico, deberse a diferencias existentes antes del diagnóstico o ser un resultado azaroso. La correlación positiva del CI total con la edad al diagnóstico y negativa con la dosis acumulada de MTX intratecal y la dosis de irradiación craneal sí apoyan el efecto deletéreo de tratamiento neuroprofiláctico sobre el desarrollo cognitivo.

La infiltración y/o recaída neuromeningea precisan de un tratamiento más intensivo (radioterapia craneal, RTC) y en consecuencia se asocian a un mayor deterioro cognitivo. Hasta el 20 % de los supervivientes de leucemia linfoblástica aguda con antecedente de recaída en el SNC presentan retraso mental<sup>24</sup>. Los supervivientes de leucemia en primera remisión completa tuvieron unos CI total y verbal superiores a los de los supervivientes de leucemia que presentaron al menos una recaída. Las diferencias fueron de 14 y 16 puntos, respectivamente. Dado que la dosis media de RTC fue mayor en los segundos que en los primeros, parece plausible que el deterioro esté relacionado con la irradiación craneal. Los 4 supervivientes de leucemia linfoblástica aguda con retraso mental (CI total  $< 70$ ) habían presentado al menos una recaída, tres de ellos tuvieron infiltración del SNC y todos recibieron una dosis mínima de RTC de 24 Gy.

Las secuelas sensoriales (auditivas y visuales) propiamente dichas no parecen haber contribuido al deterioro cognitivo por su propia naturaleza (catarata subcapsular sin alteración de la agudeza visual) e intensidad (hipoacusia leve). Sin embargo, la pérdida de audición puede alterar el desarrollo del habla y limitar la adquisición del lenguaje. Como consecuencia, el CI verbal valora de forma aproximada este aspecto. El valor medio obtenido por los 8 supervivientes con hipoacusia neurosensorial fue de 104, similar al del total de la muestra (102) y al de la población general (100).

El estudio presenta limitaciones metodológicas que pueden haber sesgado los resultados. Su carácter transversal, sin una evaluación previa al tratamiento, no garantiza la comparación de los grupos y, por otro lado, puede subestimar la pérdida cognitiva atribuible al tratamiento. Sin embargo, el empleo de instrumentos ampliamente aceptados, con valores de normalidad poblacional, y la inclusión de supervivientes de tumores sólidos como grupo de referencia para el análisis del efecto de la neuroprofilaxis y el tratamiento de la infiltración neuromeningea permiten, al menos en parte, otorgar fiabilidad a los resultados. Por otro lado, el elevado porcentaje de participación es comparable al de algunos estudios transversales publicados<sup>49</sup> y superior a la mayoría de los que han seguido una metodología similar<sup>50</sup>.

La evaluación psicológica mediante pruebas psicométricas permite cuantificar aspectos psicológicos y, dependiendo del instrumento utilizado, comparar los resultados. Sin embargo, los datos hay que valorarlos como exploraciones complementarias para llegar a un diagnóstico de enfermedad. En este marco hay que interpretar las puntuaciones obtenidas con los cuestionarios de ansiedad (STAI/STAIC) y depresión (MMPI-D).

La mayoría de los pacientes oncológicos se enfrentan de manera adecuada al cáncer<sup>33-36</sup>. Alrededor del 25% de los afectados precisan tratamiento psicológico para abordar sintomatología ansiosa o depresiva en algún momento del proceso de su enfermedad. Los factores de riesgo son el distanciamiento o la alteración de las relaciones interpersonales, la dependencia de los demás, la incapacidad para desarrollar tareas de la vida cotidiana, los cambios en la imagen corporal y el cuestionamiento de aspectos existenciales<sup>31</sup>. El período de tiempo necesario para adaptarse a la enfermedad oscila entre 3 meses y 2 años. Transcurrido este tiempo, las alteraciones psiquiátricas graves son la excepción<sup>51</sup>. Teta et al<sup>52</sup> no encontraron una mayor prevalencia de depresión, intento de suicidio ni ingresos en centros psiquiátricos en los supervivientes de cáncer pediátrico frente a sus hermanos.

El 15% de los supervivientes puntuaron por encima de + 2 desviaciones estándar (DE) en el cuestionario MMPI-D. La edad media de este subgrupo fue de 19 años. No se realizó el pase de la prueba a los hermanos de los supervivientes por lo que cualquier comparación con los datos de la bibliografía carece de la suficiente solidez para otorgarle valor. Asumiendo estas reservas, hay que considerar que la prevalencia de los trastornos afectivos en la población general es superior en los adultos jóvenes entre 18 y 44 años frente a los individuos de mayor edad; que la prevalencia punto (en un momento aislado) de síntomas depresivos oscila entre 9 y 20%; y que la prevalencia punto de depresión no bipolar es de 3% para el varón y de 4 a 9% en la mujer<sup>53</sup>. En los adolescentes de 12 a 16 años, la prevalencia estimada de depresión mayor es de 4%, de sintomatología distímica de 14% y de labilidad emocional de 12%<sup>54</sup>. Los instrumentos utilizados en la bibliografía referida no corresponden al utilizado por nosotros; sin embargo, los datos de nuestra investigación no parecen diferir de los publicados en lo que se refiere a sintomatología depresiva.

La presencia de secuelas más graves en los supervivientes de cáncer pediátrico se ha asociado a una mayor frecuencia de síntomas depresivos en comparación con los que estuvieron libres de secuelas o con secuelas moderadas<sup>35</sup>. Sin embargo, esta asociación no se ha podido demostrar, probablemente por el escaso número de supervivientes con secuelas graves que limiten su desarrollo social y laboral.

La puntuación media de ansiedad rasgo y estado fue inferior a la media poblacional. Sólo 1 superviviente puntuó por encima de + 2 DE.

Las repercusiones psicológicas del curso del cáncer cobran una mayor relevancia en los momentos críticos del proceso de la enfermedad. En concreto, es más frecuente encontrar alteraciones psicológicas en la fase de diagnóstico, tratamiento y recaída que se manifiestan en síntomas depresivos y ansiosos. Sin embargo, el período largo de supervivencia y curación suele ir acompañado de un optimismo generalizado a pesar de la presencia de una cierta incertidumbre y vulnerabilidad<sup>31</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

- Craft A, Pearson A. Three decades of chemotherapy for childhood cancer: from cure "at any cost" to cure "at least cost". *Cancer Surv* 1989; 8: 605-629.
- Hawkins M, Kingston J, Wilson L. Late deaths after treatment for childhood cancer. *Arch Dis Child* 1990; 65: 1356-1363.
- Nicholson H, Fears T, Byrne J. Death during adulthood in survivors of childhood and adolescent cancer. *Cancer* 1994; 73: 3094-3102.
- Meadows A, Hobbie W. The medical consequences of cure. *Cancer* 1986; 58: 524-528.
- Morris-Jones P, Craft A. Childhood cancer: cure at what cost? *Arch Dis Child* 1990; 65: 638-640.
- Bader-Meunier B, Tchernia G, Dommergues J. Séquelles neurocognitives au décours des leucémies aiguës lymphoblastiques de l'enfant. *Arch Pediatr* 1996; 3: 745-748.
- Williams J, Davis K. Central nervous system prophylactic treatment for childhood leukemia: neuropsychological outcome studies. *Cancer Treat Rev* 1986; 13: 113-127.
- Mulhern R, Fairclough D, Ochs J. A prospective comparison of neuropsychologic performance of children surviving leukemia who received 18-Gy, 24-Gy, or no cranial irradiation. *J Clin Oncol* 1991; 9: 1348-1356.
- Ochs J, Mulhern R, 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.
- Ochs J, Mulhern R. Prospective evaluation of neuropsychological function following cranial irradiation or intermediate dose methotrexate. En: Green D, D'Angio G, eds. *Late effects of treatment for childhood cancer*. New York: Wiley-Liss, 1992; 23-30.
- Dowell Jr R, Copeland D, Francis D, Fletcher J, Stovall M. Absence of synergistic effects of CNS treatments on neuropsychologic test performance among children. *J Clin Oncol* 1991; 9: 1029-1036.
- Meadows A, Massari D, Fergusson J, Gordon J, Littman P, Moss K. Declines in IQ scores and cognitive dysfunctions in children with acute lymphocytic leukaemia treated with cranial irradiation. *Lancet* 1981; 2: 1015-1018.
- Moss H, Nannis E, Poplack D. The effects of prophylactic treatment of the central nervous system on the intellectual functioning of children with acute lymphocytic leukemia. *Am J Med* 1981; 71: 47-52.

14. Schlieper A, Esseltine D, Tarshis A. Cognitive function in long survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Hematol Oncol* 1989; 6: 1-9.
15. Waber D, Urion D, Tarbell N, Niemeyer C, Gelber R, Sallan S. Late effects of central nervous system treatment of acute lymphoblastic leukemia in childhood are sex-dependent. *Dev Med Child Neurol* 1990; 32: 238-248.
16. Giralt J, Ortega J, Olivé T, Verges R, Forio I, Salvador L. Long-term neuropsychologic sequelae of childhood leukemia: comparison of two CNS prophylactic regimens. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 24: 49-53.
17. Anderson V, Smibert E, Ekert H, Godber T. Intellectual, educational, and behavioural sequelae after cranial irradiation and chemotherapy. *Arch Dis Child* 1994; 70: 476-483.
18. Mulhern R, Kovnar E, Langston J, Carter M, Fairclough D, Leigh L et al. Long-term survivors of leukemia treated in infancy: factors associated with neuropsychological status. *J Clin Oncol* 1992; 10: 1095-1102.
19. Bleyer W, 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 Children's Cancer Study Group. *Pediatr Hematol Oncol* 1990; 7: 329-338.
20. Jannoun L. Are cognitive and educational development affected by age at which prophylactic therapy is given in acute lymphoblastic leukaemia? *Arch Dis Child* 1983; 58: 953-958.
21. Lansky S, Cairns N, Lansky L, Cairns G, Stephenson L, Garin G. Central nervous system prophylaxis. Studies showing impairment in verbal skills and academic achievement. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1984; 6: 183-190.
22. Jankovic M, Browers P, Valsecchi M, Veldhuizen AV, Kamphuis R, Kingma A et al. Association of 1800 cGy cranial irradiation with intellectual function in children with acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet* 1994; 344: 224-227.
23. Christie D, Leiper A, Chessells J, Vargha-Khadem F. Intellectual performance after presymptomatic cranial radiotherapy for leukaemia: effects of age and sex. *Arch Dis Child* 1995; 73: 136-140.
24. Mulhern R, Friedman A, Stone P. Neuropsychological status of children with acute lymphoblastic leukemia treated for central nervous system relapse. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1989; 11: 106-113.
25. Christie D, Battin M, Leiper A, Chessells J, Vargha-Khadem F, Neville B. Neuropsychological and neurological outcome after relapse of lymphoblastic leukaemia. *Arch Dis Child* 1994; 70: 275-280.
26. Longeway K, Mulhern R, Crisco J. Treatment of meningeal relapse in childhood acute lymphoblastic leukemia. II. A prospective study of intellectual loss specific to CNS relapse therapy. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1990; 12: 45-50.
27. Copeland D, Fletcher J, Pfefferbaum-Levine B, Jaffe N, Ried H, Maor M. Neuropsychological sequelae of childhood cancer in long-term survivors. *Pediatrics* 1985; 75: 745-753.
28. García-Pérez A, Narbona-García J, Sierrasesúmagá L, Aguirre-Ventalló M, Calvo-Manuel F. Neuropsychological outcome of children after radiotherapy for intracranial tumours. *Develop Med Child Neurol* 1993; 35: 139-148.
29. Mulhern RK, Hancock J, Fairclough D, Kun L. Neuropsychological status of children treated for brain tumors: a critical review and integrative analysis. *Med Pediatr Oncol* 1992; 20: 181-191.
30. Kokkonen J, Vainionpää L, Winqvist S, Lanning M. Physical and psychosocial outcome for young adults with treated malignancy. *Pediatr Hematol Oncol* 1997; 14: 223-232.
31. Holland J, Rowland J. *Handbook of Psychooncology*. Oxford: Oxford University Press, 1989.
32. Sawyer M, Antoniou G, Nguyen AMT, Toogood I, Rice M, Baghurst P. A prospective study of the psychological adjustment of children with cancer. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1995; 17: 39-45.
33. Fritz G, Williams J. Issues of adolescent development for survivors of childhood cancer. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1988; 27: 712-715.
34. Smith K, Ostroff J, Tan C, Lesko L. Alterations in self-perceptions among adolescent cancer survivors. *Cancer Investig* 1991; 9: 581-588.
35. Greenberg H, Kazak A, Meadows A. Psychologic functioning in 8- to 16-year-old cancer survivors and their parents. *J Pediatr* 1989; 114: 488-493.
36. Gray R, Doan B, Shermer P, Vatter Fitzgerald A, Berry M, Jenkin D et al. Psychologic adaptation of survivors of childhood cancer. *Cancer* 1992; 70: 2713-2721.
37. Lansky S, Gendel M. Symbiotic regressive behavior patterns in childhood malignancy. *Clin Pediatr* 1978; 17: 133-138.
38. Mulhern R, Wasserman A, Friedman A, Fairclough D. Social competence and behavioral adjustment of children who are long-term survivors of cancer. *Pediatrics* 1989; 83: 18-25.
39. Cella D, Tross S. Psychological adjustment to survival from Hodgkin's disease. *J Consult Clin Psychol* 1986; 54: 616-622.
40. Ropponen P, Aalberg V, Rautonen J, Kalmari H, Siimes M. Psychosexual development of adolescent males after malignancies in childhood. *Acta Psychiatr Scand* 1990; 82: 213-218.
41. López Andreu JA. Evaluación bio-psico-social de los supervivientes a largo plazo de cáncer pediátrico (tesis doctoral). Valencia: Universidad de Valencia, 1998.
42. Wechsler D. WAIS. Escala de inteligencia para adultos de Wechsler (adaptación española). Madrid: T.E.A., 1970.
43. Wechsler D. WISC. Escala de inteligencia para niños de Wechsler (adaptación española). Madrid: T.E.A., 1974.
44. Spielberger CD. STAI. Madrid: T.E.A., 1982.
45. Spielberger CD. STAIC. Madrid: Ediciones T.E.A., 1989.
46. Cuestionario de personalidad MMPI. Madrid: T.E.A., 1976.
47. Çetingül N, Aydinok Y, Kantar M, Öñiz H, Kavakli K, Yalman O et al. Neuropsychologic sequelae in the long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Hematol Oncol* 1999; 16: 213-220.
48. Appleton R, Farrell K, Zaide J, Rogers P. Decline in head growth and cognitive impairment in survivors of acute lymphoblastic leukaemia. *Arch Dis Child* 1990; 65: 530-534.
49. Mertens A, Potter J, Neglia J, Robison L. Methods for tracing, contacting and recruiting a cohort of survivors of childhood cancer. *J Pediatr Hematol Oncol* 1997; 19: 212-219.
50. Kokkonen J, Vainionpää L, Winqvist S, Lanning M. Physical and psychosocial outcome for young adults with treated malignancy. *Pediatr Hematol Oncol* 1997; 14: 223-232.
51. Redd W. Advances in psychosocial oncology in pediatrics. *Cancer* 1994; 74: 1496-1502.
52. Teta J, del Po M, Kasl S, Meigs J, Myers M, Mulvihill J. Psychosocial consequences of childhood and adolescent cancer survival. *J Chron Dis* 1986; 39: 751-759.
53. Bernardo M. Epidemiología de la depresión. En: Vallejo J, Gastó C, eds. *Trastornos afectivos: ansiedad y depresión*. Barcelona: Salvat, 1990; 181-191.
54. Doménech E, Subirá S, Cusart F. Trastornos del estado de ánimo en la adolescencia temprana. La labilidad afectiva. En: Buendía J, ed. *Psicopatología en niños y adolescentes. Desarrollos actuales*. Madrid: Pirámide, 1996; 264-277.