

Secuelas neuropsicológicas a medio y largo plazo del trasplante de medula ósea en pacientes con enfermedades hematológicas

M. Daniel Llach, M. Pérez Campdepadrós, N. Baza Ceballos, L. Igual Brull, I. Badell Serra, T. Puig Reichach y J. Cubells Rieró

Servicio de Pediatría. Servicio de Epidemiología Clínica y Salud Pública. Hospital de Sant Pau. Barcelona.

(*An Esp Pediatr* 2001; 54: 463-467)

Antecedentes

Existen pocos estudios sobre las secuelas neurocognitivas del trasplante de medula ósea (TMO) en pacientes pediátricos, y sus resultados a menudo son divergentes, aunque los estudios con niños enfermos de leucemia sometidos a altas dosis de radioterapia craneal muestran pérdida de capacidad cognitiva a medio y largo plazo.

Objetivos

Conocer los efectos del TMO en un grupo de niños con graves enfermedades hematológicas tratados en nuestro centro, y el impacto de la ansiedad en la evaluación previa al TMO.

Métodos

Se realizó un estudio descriptivo prospectivo y longitudinal, desde 1987 hasta 1995 con un grupo 54 niños, de entre 4 y 15 años. De este grupo 22 niños se evaluaron antes y después del TMO mediante la Escala de Inteligencia de Wechsler para niños (Wechsler Intelligence Scale, WIS). Con el fin de controlar el impacto de la ansiedad sobre el rendimiento de la evaluación previa al TMO se dividieron los pacientes en 2 grupos según la puntuación obtenida en dicha evaluación: grupo 1, cociente de inteligencia total (CIT) menor o igual a 100; grupo 2, CIT mayor de 100.

Resultados

En la comparación entre los resultados de los 2 grupos pretrasplante y postrasplante del grupo inicial no se observaron diferencias significativas, pero al comparar los resultados por grupos, se observó un descenso significativo en el grupo 2, el que había puntuado más alto en la evaluación previa al TMO, mientras que el grupo 1 aumentaba su rendimiento.

Conclusiones

Si bien en una primera comparación entre los resultados pretrasplante y postrasplante de la muestra no parece existir diferencias que muestren secuelas postratamiento, la ansiedad producida por el mismo pudo haber influido en la evaluación pretrasplante, de tal forma que enmascara los efectos de éste.

Palabras clave:

Niños. Efectos cognitivos. Ansiedad. Trasplante de medula ósea. Enfermedad hematológica.

LONG AND MEDIUM-TERM NEUROPSYCHOLOGICAL SEQUELAE OF BONE MARROW TRANSPLANTATION IN PEDIATRIC PATIENTS WITH HEMATOLOGICAL DISEASE

Background

Few studies exist on the neuropsychological sequelae of bone marrow transplantation (BMT) in pediatric patients. Published results show considerable discrepancies although studies of children with acute lymphoblastic leukemia undergoing high doses of cranial radiotherapy report short- and long-term loss of cognitive ability.

Objectives

To determine the effects of BMT and the effect of anxiety on the pre-BMT assessment in a group of children with severe hematological disease treated in our center.

Methods

We performed a descriptive, prospective, longitudinal study of 54 children, aged 4-15 years, who were treated

Trabajo realizado con la ayuda de una beca de la Asociación Española Contra el Cáncer.

Correspondencia: Dra. M. Daniel Llach.
Loreto, 13-15 C. 08029 Barcelona.
Correo electrónico: mdaniel@hsp.santpau.es

Recibido en marzo de 2000.
Aceptado para su publicación en enero de 2001.

between 1987 and 1995. Twenty-two children were evaluated before and after BMT by means of the Weschler Intelligence Scale. To control for the effect of anxiety on the pre-BMT scores, the patients were divided into two groups according to the scores obtained in this test (group 1: IQ score \leq 100; group 2: IQ $>$ 100).

Results

Comparison of pre- and post-BMT scores for both groups revealed no significant differences. However, comparison of the results between groups revealed that group 1 scored lower in the post-BMT test than in the pre-BMT test while group 2 scored higher in the post-BMT test than in the pre-BMT test.

Conclusions

Although comparison between the pre- and post-BMT results obtained from the whole sample showed no differences that indicated post-treatment sequelae, treatment-induced anxiety may have influenced the pre-BMT score.

Key words:

Children. Cognitive effects. Anxiety. Bone marrow transplantation. Hematological disease.

INTRODUCCIÓN

Aunque se han documentado ampliamente los efectos en la capacidad cognitiva de niños enfermos de leucemia linfoblástica aguda, tratados con altas dosis de quimioterapia y radioterapia, existen pocos trabajos sobre las del trasplante de medula ósea (TMO) y aún menos en pacientes pediátricos. Orchs y Mulhern, en una revisión realizada en 1988¹ concluyeron diciendo que en niños afectados de leucemia los dos factores de riesgo implicados con mayor frecuencia en el desarrollo de las deficiencias neuropsicológicas eran el tratamiento con radioterapia y la edad del niño (sobre todo por debajo de los 5 años en el momento del tratamiento).

En una investigación realizada con adultos sometidos a TMO por Andrykowski et al, en 1992², los autores hallaron un empeoramiento que afectaba principalmente la memoria y el procesamiento cognitivo superior.

Por el momento, hay escasas investigaciones sobre los efectos cognitivos del TMO en niños, lo cual puede obedecer a la alta mortalidad y a la dificultad que entraña el control de las variables: distintos protocolos médicos y enfermedades previas al TMO, presencia y tipo de recaídas y capacidad de éstas para reproducir secuelas. También la evaluación longitudinal del cociente de inteligencia total (CIT) ofrece aspectos conflictivos, ya que no existe un test único capaz de medir el rendimiento intelectual en los pacientes comprendidos entre los 4 y los 16 años.

Posiblemente, como causa de estas limitaciones, las investigaciones publicadas no ofrecen resultados homogéneos en cuanto a la influencia del TMO en la capacidad cognitiva del niño, ya que mientras unas encuentran un empeoramiento significativo al comparar la evaluación de CIT antes y después del TMO, otras no observan diferen-

cias. Así, Kaleitia, en una investigación publicada en 1989³ con un grupo de 4 niños menores de 10 años en el momento del trasplante, enfermos de leucemia linfoblástica aguda o aplasia medular, no encontró alteraciones en el desarrollo, mientras que Smedler y Bolme, en 1995⁴ en una muestra de 10 pacientes de hasta 3 años de edad afectados de leucemias, tumores sólidos y enfermedades hematológicas no neoplásicas, encontraron un descenso general del desarrollo a los 2-4 años postrasplante en todos los pacientes oncológicos tratados con radioterapia corporal total. Kramer, en un estudio publicado en 1992⁵ con una muestra de 22 niños de edad inferior a los 45 meses en el momento del TMO no observó diferencias significativas al año del trasplante, en una más reciente investigación realizada en 1997⁶, con una amplia muestra ($n = 67$) de niños, con las mismas características del estudio anterior, encontró un descenso significativo al año del TMO. Sin embargo, en una evaluación realizada a los 3 años del trasplante de 26 niños de esta muestra, los resultados no diferían de los encontrados en la evaluación pretrasplante.

Phipps et al⁷, en un estudio realizado con una muestra de 25 niños de entre 6 y 18 años, afectados de leucemia, linfomas y enfermedades hematológicas no malignas, no sólo no encontró un empeoramiento a los 6-12 meses postrasplante, sino que los resultados mostraron incluso algunas mejoras significativas. Cool⁸, con una muestra que incluyó 45 niños mayores de 6 años en el momento del TMO, en los que evaluó la inteligencia, los logros académicos, la memoria a corto plazo y las habilidades perceptivo-motoras, observó un descenso en el rendimiento de cada una de dichas aptitudes.

En España no existen publicaciones referidas a las secuelas del TMO, posiblemente debido a las dificultades metodológicas y de orden práctico que entraña este tipo de estudio.

Por todo ello, el objetivo de este estudio es evaluar los posibles efectos del TMO en la capacidad cognitiva a medio y largo plazo de los pacientes pediátricos del Hospital de Sant Pau, afectados de enfermedades hematológicas graves, sometidos a TMO durante el período comprendido entre 1987 y 1995, así como la influencia de la ansiedad en el rendimiento en la evaluación basal realizada en el período pretrasplante.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio descriptivo, prospectivo y longitudinal.

La población del estudio la forman 53 niños procedentes de distintas localidades españolas sometidos a TMO entre 1987 y 1993 en el Servicio de Pediatría del Hospital de Sant Pau de Barcelona, para tratamiento de enfermedades hematológicas graves.

Todos ellos se evaluaron los días anteriores al trasplante, al tiempo que se realizaban las exploraciones médi-

cas e intervenciones preparatorias para el tratamiento. Tras el trasplante, se realizaron dos evaluaciones: entre los 6 meses y los 2 años postrasplante y entre los 2 y 7 años postrasplante, con un grupo de 22 niños, puesto que 20 niños murieron, 3 niños fueron desestimados por no poder utilizar las Escalas de Inteligencia de Wechsler (WIS) debido a su corta edad en la primera evaluación, cuatro se desestimaron por no tener la evaluación completa del test y cuatro no pudieron ser evaluados por vivir demasiado lejos del hospital.

Los 22 niños se distribuyeron en 2 grupos teniendo en cuenta su rendimiento en el test pretrasplante, con el objeto de verificar si la ansiedad debida a la inminencia del trasplante podía haber afectado al rendimiento cognitivo de aquellos que puntuaron más bajo. La distribución se realizó de la siguiente forma:

Grupo 1. CIT menor o igual a 100. Formado por aquellos sujetos que en la evaluación pretrasplante obtuvieron un CIT igual o menor que 100.

Grupo 2. CIT mayor de 100. Formado por aquellos sujetos que en la primera evaluación obtuvieron un CIT mayor que 1.

Los instrumentos de medida utilizados fueron las WIS en sus tres versiones según la edad del sujeto: *a)* escala WIPPSI⁹, administrada a niños de 4 a 5 años; *b)* WISC¹⁰, administrada a niños de 6 a 15 años, y *c)* WAIS¹¹ administrada a sujetos mayores de 15 años.

Estas escalas son las más frecuentemente utilizadas, puesto que evalúan la inteligencia a través de diferentes factores con un alto grado de certeza y validez. Constan de dos escalas, con las que obtenemos un cociente de inteligencia verbal (CIV) y un cociente de inteligencia manipulativa (CIM). El cociente de inteligencia total (CIT) es el resultado de valorar conjuntamente ambas escalas. La escala CIV está formada a su vez por las subescalas de información, comprensión, aritmética, semejanzas, vocabulario y dígitos. La escala de CIM está formada por figuras incompletas, historietas, cubos, rompecabezas y claves.

Los tests fueron cumplimentados por psicólogos experimentados en esta tarea.

En el análisis de los datos se utilizó el paquete estadístico SPSS-PC, para realizar los análisis de los datos obtenidos codificados previamente. Se realizó en primer lugar un análisis descriptivo de las variables. Posteriormente se realizó un análisis bivalente con comparación de porcentajes utilizando el test de la χ^2 , de la t de Student y el análisis de la variancia para la comparación de medias.

RESULTADOS

El análisis descriptivo de los participantes en el estudio por edad, sexo y diagnóstico se detalla en las tablas 1 y 2. La edad media del grupo fue de 10,5 años en el momento del TMO. Se observa que no existieron diferencias signifi-

cativas entre la distribución por sexos. En cuanto al diagnóstico de los pacientes, destaca un claro predominio de la leucemia no linfoblástica, en el 50% del total de los participantes y con un ligero predominio en niñas (54,5%).

No se encontraron diferencias significativas al analizar las diferencias entre la primera, segunda y tercera evaluación de las medias totales y por tipos de escalas. En la tabla 3 se expone la comparación de las medias obtenidas en la primera y tercera evaluación en las escalas CIV, CIM y CIT. Sin embargo, al comparar las puntuaciones medias de cada uno de los subtests antes y después del trasplante, se encontraron aumentos significativos ($p < 0,01$) en el postrasplante en las subescalas de dígitos y claves en la segunda y tercera evaluación. En el análisis de las puntuaciones obtenidas al dividir los pacientes objeto de estudio en 2 grupos según el resultado obtenido en la primera evaluación (grupo 1, CIT ≤ 100 [$n = 13$]; grupo 2, CIT > 100 [$n = 9$]) se observa que las diferencias entre dichos grupos son altamente significativas tanto en el CIT

TABLA 1. Distribución por sexo y diagnóstico en el momento del trasplante

Diagnóstico	Número de niños	Número de niñas	Total
Leucemia linfoblástica aguda	3	4	7
Leucemia no linfoblástica	5	6	11
Anemia de Fanconi	1	1	2
Síndrome mielodisplásico	1	–	1
Anemia aplásica aguda	1	–	1
Total	11	11	22

TABLA 2. Distribución por edad y sexo en el momento del trasplante

Edades (años)	Número de niños	Número de niñas	Total
De 4 a 6	1	3	4
De 7 a 15	11	6	17
16	–	1	1
Total	12	10	22

TABLA 3. Medias y desviaciones típicas de los cocientes de inteligencia verbal, manipulativa y total

CI	Evaluación TMO (n = 22)	
	Media pretrasplante (DE)	Media postrasplante (DE)
CIV	93,95 (19,98)	94,00 (17,57)
CIM	104,40 (21,06)	107,81 (18,52)
CIT	99,86 (21,27)	101,13 (18,29)

CIM: cociente de inteligencia manipulativa; CIT: cociente de inteligencia total; CIV: cociente de inteligencia verbal.

TABLA 4. Puntuaciones medias totales obtenidas en las dos evaluaciones (pretrasplante y postrasplante de medula ósea) por grupos según su cociente de inteligencia total basal (G.1 CIT ≤ 100, G.2 CIT > 100)

	Media pretrasplante (DE)	Media postrasplante (DE)
CIV*		
Grupo 1 (n = 13)	80,846 (10,64)	87,154 (15,75)
Grupo 2 (n = 9)	112,889 (14,02)	103,889 (15,90)
CIM**		
Grupo 1 (n = 13)	91,077 (14,26)	101,231 (19,34)
Grupo 2 (n = 9)	123,667 (12,39)	117,333 (12,95)
CIT***		
Grupo 1 (n = 13)	84,76 (10,93)	94 (17,64)
Grupo 2 (n = 9)	121,66 (10,19)	111,44 (14,45)

Grado de significación entre grupos y paso del tiempo: *p ≤ 0,05; **p ≤ 0,05; ***p ≤ 0,01.

CIM: cociente de inteligencia manipulativa; CIT: cociente de inteligencia total; CIV: cociente de inteligencia verbal.

como en las escalas CIV y CIM. Es decir, que los pacientes que tuvieron una puntuación en el CIT más alta, también conservaron las medias de los valores de las distintas escalas más altas que los que tuvieron un CIT más bajo (tabla 4). Sin embargo, al analizar su evolución a lo largo del tiempo, se observa que las diferencias entre medias siguen siendo significativas, aunque el grado de significación es menor. Con el paso del tiempo, las puntuaciones entre ambos grupos tienen tendencia a cruzarse.

También merece destacarse el dato de que en la tercera evaluación aumentaron de manera significativa las puntuaciones de las subescalas de aritmética y de claves en el grupo 1, de CIT más bajo, y de dígitos en el grupo 2, de CIT más alto.

DISCUSIÓN

Este trabajo, que tiene como doble objetivo investigar las secuelas neurocognitivas del TMO en pacientes pediátricos y conocer la influencia de la ansiedad en los resultados de la evaluación que se realiza en el período anterior al TMO, indica que, si bien en una primera comparación entre los resultados obtenidos antes y después del TMO no parece haber diferencias que muestren secuelas postratamiento, la ansiedad producida por éste puede haber influido en la primera evaluación (pretrasplante), de tal forma que quedan enmascarados sus efectos.

En los resultados se observa que en la comparación de medias del CIT antes y después del TMO del total de los participantes no existen diferencias significativas. Esto, que podría indicar que el TMO no incide de manera negativa en el desarrollo intelectual de los pacientes, coincide con un estudio previo de nuestro grupo¹² y con los resultados hallados por Kramer⁶ con niños de edad inferior a los 25 meses en el momento del trasplante. Sin embargo, el rendimiento manifestado en el CIT de ambos gru-

pos (el que puntuó más bajo y el que puntuó más alto en la evaluación pretrasplante) a medio y largo plazo fue distinto para cada uno de ellos, lo cual muestra una tendencia opuesta entre ambos. Así, mientras el grupo 1, el que antes del TMO obtuvo una puntuación más baja, al ser evaluado posteriormente mostró un CIT ligeramente superior al rendimiento basal obtenido antes del TMO, el grupo 2 puntuó significativamente más bajo en el rendimiento total del test. Es decir, el grupo de pacientes que puntuó más bajo antes del TMO, en la evaluación posterior no sólo no obtuvo puntuaciones más bajas, sino que las mejoró. Por el contrario, el grupo con puntuación más alta antes del tratamiento empeoró sus puntuaciones con el paso del tiempo. Esto permite pensar que la ansiedad y los condicionantes previos al TMO podrían haber afectado a los resultados del primer grupo y, por esta razón, dichos resultados habrían mejorado en la segunda exploración.

También cabe destacar que comparando las puntuaciones de las diferentes subescalas, antes y después del TMO, en la tercera evaluación se observaron aumentos significativos en las puntuaciones de las subescalas de aritmética y de claves en el grupo 1, y en la de dígitos en el grupo 2. La mejora de estas subescalas, altamente sensibles al estado afectivo del paciente, según Kaufman¹³, y Glaser y Zimmerman¹⁴ podría atribuirse a un grado de ansiedad más bajo, una vez transcurridos unos años después del tratamiento. Por todo ello puede pensarse que el TMO puede afectar a medio y largo plazo a la capacidad cognitiva de los niños y que los resultados de una investigación planteada a partir de los datos obtenidos por el pretrasplante pueden quedar enmascarados por la ansiedad y los acontecimientos previos al mismo. Ello sería congruente con los resultados hallados por otros autores: Phipps, en su estudio citado anteriormente⁷ atribuyó la mejoría de las puntuaciones postrasplante a la influencia de la ansiedad ante la inminencia del tratamiento. También Parth et al¹⁵ en un estudio en el que evaluaron el rendimiento cognitivo de los niños antes, durante y después del tratamiento, encontraron ligeros, pero significativos cambios en las puntuaciones obtenidas próximas al tratamiento, que atribuyeron a los efectos estresores de los fármacos utilizados.

Estos resultados nos sugieren que los niños que son sometidos a TMO pueden sufrir un alto grado de vulnerabilidad emocional en el período anterior al TMO, que debe controlarse en el diseño de un estudio prospectivo de este tipo. Debido a las dificultades que entraña encontrar el momento adecuado para una evaluación psicológica completa en el momento del TMO entre el tiempo libre que dejan las exploraciones y otros procedimientos médicos, puede ser más aconsejable estudiar de forma retrospectiva el efecto de éstos y establecer comparaciones con grupos control.

También es destacable que en el análisis individual de los casos se ha encontrado un alto grado de variabilidad

en los resultados, que concuerda con el hallado por Kramer en el primero de sus estudios⁵, en el que encontraron descensos en el CIT de algunos niños superiores a 10 puntos. El descenso global en algunos de los casos nos hace coincidir con Cool⁸ en que algunos pacientes podrían ser más vulnerables que otros al efecto de los tratamientos con el paso del tiempo. Otro dato destacable es el hecho de que los 5 niños que puntuaron más alto en la evaluación postrasplante eran pacientes no afectados de enfermedad neoplásica, dato que nos hace coincidir con Smedler⁴, que encontró un desarrollo normal en todos los niños tratados por enfermedad no neoplásica.

Quizá la comparación de medias obtenida con cualesquiera de las WIS constituye un inconveniente. Sin embargo, nos ha permitido proseguir con el estudio de la muestra en un período largo de tiempo, incluso cuando alguno de los pacientes contaba ya con más de 16 años. Conviene hacer mención aquí a los resultados hallados por Kramer⁶ en el análisis de la variancia al estudiar los efectos del cambio de instrumento de evaluación y no hallar diferencia significativa respecto a las evaluaciones realizadas sin cambio de forma de las escalas de Wechsler.

Finalmente, coincidiendo con lo que recomiendan otros autores, hay que resaltar la necesidad de hacer un seguimiento psicológico continuado a los niños que han sido sometidos a TMO, con el fin de detectar dificultades tanto emocionales como cognitivas y establecer programas de ayuda según cual sea el origen de los déficit de aprendizaje que presenten estos niños (neuropsicológico o emocional), y llevar a cabo los tratamientos y adaptaciones psicopedagógicas y curriculares pertinentes. También es preciso recomendar la divulgación al ámbito pedagógico de las dificultades con que tienen que enfrentarse los niños con enfermedades neoplásicas. Desde nuestra experiencia, puede afirmarse que en aquellos niños que son evaluados de manera periódica se observan oscilaciones en los resultados de algunos de ellos, que llevan a pensar en la influencia que ejerce en este grupo los trastornos emocionales circunstanciales que inciden de modo negativo en la escolaridad y ser causa de un mayor sufrimiento.

De acuerdo con Cool⁸ insistimos en que la inclusión de la instrucción normalizada en la medida de lo posible du-

rante el tratamiento y después del alta, en el propio domicilio del paciente, debidamente tutorizada, puede beneficiar al niño de forma importante.

BIBLIOGRAFÍA

1. Orchs J, Mulhern RK. Efectos tardíos del tratamiento antileucémico. *Clin Pediatr Norteam* 1988; 4: 486-492.
2. Andrykowski MA, Gregg ME, Brady MJ, Lamb DG, Hensle-Downey J. Cognitive dysfunction in adult bone marrow transplant candidates. *Cancer* 1992; 70: 2288-2297.
3. Kaleitia T, Shields W, Tesler A, Feig S. Normal eurodevelopment in four young children treated with bone marrow transplantation for acute leukemia or aplastic Anemia. *Pediatrics* 1989; 83: 753-757.
4. Smedler C, Bolme P. Neuropsychological deficits in very young bone marrow transplant recipients. *Acta Pediatr* 1995; 84: 429-433.
5. Kramer JH, Crittenden MR, Alberg W, Cowan MJ. A Prospective study of Functioning following low-dose cranial radiation of bone marrow transplantation. *Pediatrics* 1992; 90: 447-450.
6. Kramer JH, Crittenden MR, De Santes K, Cowan MJ. Cognitive and adaptative behavior 1 and 3 years following bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1997; 19: 607-613.
7. Phipps S, Brenner M, Heslop H, Krance R, Jayawardene D, Mulhern R. Psychological effects of bone marrow transplantation on children and adolescent: preliminary report of a longitudinal study. *Bone Marrow Transplant* 1995; 15: 829-835.
8. Cool VA. Long-term neuropsychological risks in pediatric bone marrow transplantation: What do we know? *Bone Marrow Transplant* 1996; 18: 545-549.
9. Wechsler D. WIPSSI. Escala de Inteligencia de Wechsler para Preescolar y Primaria, 4ª ed. Madrid: TEA, 1990.
10. Wechsler D. WISC. Escala de Inteligencia de Wechsler para niños, 1ª ed. Madrid: TEA, 1988.
11. Wechsler D. WAIS. Escala de Inteligencia para adultos de Wechsler. Madrid: TEA, 1970.
12. Daniel M, Badell I, Junqué C. Impacto neuropsicológico del trasplante de medula ósea. Presentado en la 1ª Reunión Nacional de Hematología y Oncología Pediátrica, 7-8 junio 1990, Santiago de Compostela.
13. Kaufman AS. Psicometría razonada con el WISC-R. México: El Manual Moderno, 1982.
14. Glasser AJ, Zimmerman IL. Interpretación Clínica de la Escala de Inteligencia de Wechsler para niños. Madrid: TEA, 1982.
15. Parth P, Dunlap WP, Kennedy RS, Lane NE, Ordy JM. Motor and cognitive testing of bone marrow transplant patients after chemoradiotherapy. *Percept Mot Skills* 1989; 68: 1227-1241.