

25
2ej



Universidad Nacional Autónoma de México

FACULTAD DE PSICOLOGIA

**EFFECTO DE LA 1-DESAMINO-8-D-ARGININA VASOPRESINA
SOBRE LOS PROCESOS DE MEMORIA Y ATENCION
EN PACIENTES LEUCEMICOS EN REMISION.**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
LICENCIADO EN PSICOLOGIA
P R E S E N T A I
ROSA MARIA CAMPOS MORALES

DIRECTOR DE TESIS
Dra. Matilde Valencia F.

México, D. F.

1991.

FALLA DE ORIGEN



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

TABLA DE CONTENIDO

RESUMEN	1
I. INTRODUCCION Y ANTECEDENTES	2
II. OBJETIVO	6
III. METODO	7
a) Sujetos	7
b) Aparatos y Material	8
c) Procedimiento	11
c.1) Valoración Psicométrica	12
c.2) Valoración Clínica	12
c.2.2) Valoración Neurológica	12
c.3) Análisis Estadístico	12
IV. RESULTADOS	13
a). Valoración Psicométrica	13
b). Valoración Clínica	14
c). Valoración Neurológica	14
V. CONCLUSIONES	15
VI. DISCUSION	16
VII. BIBLIOGRAFIA	20

RESUMEN

Se ha reportado que después de la administración de arginina-vasopresina (hormona hipofisiaria) o de algunos de sus análogos hay mejoría en los procesos de atención y de memoria. En niños leucémicos en remisión completa se han reportado alteraciones en la memoria, la atención y la ejecución escolar.

Por lo anterior, en este estudio se evaluó el efecto de un análogo de la arginina-vasopresina que es la desmopresina (DDAVP, desamino-arginina-vasopresina), sobre las funciones intelectuales de niños leucémicos en remisión completa.

El estudio se realizó bajo un diseño doble ciego, los pacientes fueron divididos en dos grupos de tratamiento, placebo y DDAVP.

La DDAVP fue administrada por un periodo de 4 días (60 ug/m², por vía intranasal dos veces al día).

Los resultados mostraron una disminución significativa en la habilidad para aprender palabras en ensayos repetidos. En el tiempo de reacción se observó una disminución importante después de la administración del placebo ó de la DDAVP, aunque en este último grupo la disminución fue menos marcada. Estos hallazgos sugieren un efecto negativo sobre el proceso de aprendizaje, en niños leucémicos en remisión completa.

1. INTRODUCCION y ANTECEDENTES

La leucemia aguda linfoblástica es la variedad más frecuente en la población infantil. Recientemente la aplicación de quimioterapias en este tipo de población han permitido un aumento del 50% en la tasa de supervivencia después de 5 años de remisión. Eiser y cols. 1977; Eiser, 1978; Goff y cols. 1980; Meadows y cols. 1981 y Brouwers y cols. 1984, 1990, han reportado en niños leucémicos en remisión completa, que el daño al Sistema Nervioso Central (SNC) es de diferente grado de severidad. Estas alteraciones han sido atribuidas a los tratamientos de prevención que se proporcionan para la leucemia. Dichos tratamientos están constituidos por la radiación intensiva a Sistema Nervioso Central y a la administración intratecal de drogas antimetabólicas usadas en la quimioterapia de la leucemia, tales como el metotrexato. Por otro lado, Hara y cols. en 1984, sugieren que las células leucémicas pueden directamente dañar al SNC. De este modo, la combinación de este factor con los efectos desfavorables de la quimioterapia y de la radiación, parecen ser posibles los posibles agentes del daño al SNC. Secuelas neuropatológicas, neuroradiológicas y neuropsicológicas, han sido descritas por Pizzo y cols. (1979). Algunas de las anomalías debidas a la radiación, han sido evidenciadas a través de estudios realizados con Tomografía Computarizada en niños leucémicos asintomáticos (Peylan-Ramu y cols. 1978).

Los primeros estudios psicológicos en niños leucémicos en remisión que recibieron el tratamiento de prevención ya descrito,

no revelaron algún tipo de daño conductual o intelectual (Soni y cols. 1975; Verzosa y cols. 1976). Más recientemente, se ha reportado que una de las principales consecuencias de este tratamiento es la baja ejecución escolar y la disminución en el coeficiente intelectual, posiblemente relacionado a deficiencias en la memoria y la atención. A la fecha, no se ha podido establecer aún un tratamiento que permita la recuperación adecuada de este daño residual (Meadows y cols. 1981; Robinson y cols. 1984; Pfeferbaum-Levine, y cols. 1984 y Brouwers y cols. 1984, 1990).

DESMOPRESINA O DDAVP

La desmopresina ó 1-desamino-8-D-arginina vasopresina (DDAVP), es un análogo de la hormona neurohipofisaria arginina vasopresina, que tiene un efecto predominantemente sobre la reabsorción de agua y que así mismo disminuye marcadamente la actividad presora. Este análogo tiene una vida media y una duración sobre la acción más prolongada que la hormona natural (Sanyer y cols. 1981). La desmopresina produce antidiuresis de 6 a 24 hrs. en contraste con las 2 a 6 hrs. de la arginina vasopresina o lisina vasopresina. La vía de administración de esta sustancia puede ser intranasal o parenteral.

Las dosis en que la desmopresina puede ser administrada varía desde los 2 ug/m², hasta 120 ug/m² dependiendo del tipo de enfermedad en que vaya a ser suministrada, de la vía de aplicación y sí es en una o más tomas. Dosis de 40 ug/m² administrada por vía intranasal son las que han demostrado mayor

efectividad, ya sea en una o mas dosis (Rado y cols. 1977; Vilhardt y cols. 1984; Grossman y cols. 1980; Beckwith y cols. 1982).

La desmopresina es utilizada principalmente en el tratamiento de la diabetes insípida central, en la hemofilia tipo A, en la enfermedad de Von Willebrand, en la que induce hemostasis, y en algunas otras alteraciones de la coagulación de la sangre (Robinson y cols. 1981; Ingram y cols. 1977; Birkasova y cols. 1978).

Por otro lado, se ha demostrado tanto experimental como clinicamente que la desmopresina ó DDAVP actua significativamente sobre los procesos de memoria y atención. De *Behav Mon* (1965) reporto la facilitación de la extinción de una respuesta de evitación condicionada en ratas a las que se les había removido la hipófisis anterior y que la pitresina (extracto crudo de la pituitaria posterior) restauraba la conducta alterada. Este mismo autor propuso que la arginina vasopresina posee un efecto a largo plazo en el mantenimiento de respuestas aprendidas, facilitando el proceso de consolidación. De la misma manera, se han reportado efectos similares, para análogos de la vasopresina, tanto de origen natural (vasotocina, lisina vasopresina) como de origen sintético (1-desamino-8-D-arginina vasopresina ó DDAVP y desamino-6-carba-8-ornitina-vasopresina ó DC-OVP). Dosis altas de DDAVP y de otros analogos inducen en ratas una mejoría prolongada en la retencion de una respuesta de evitación pasiva (Valtin y cols. 1964; Celestian y cols. 1975; Miller y cols. 1976).

La vasopresina ha sido tambien estudiada en sujetos humanos. Uno de sus analogos, la desmopresina (DDAVP) ha sido utilizada en

el tratamiento de la amnesia en la enfermedad de Korsakoff, así como en el tratamiento de la amnesia causada por terapia electroconvulsiva (LeBoeuf y cols. 1976; Oliveros y cols. 1978); Lerer y cols. 1983). También se ha reportado mejora en la memorización de palabras en algunos pacientes con historias de desarreglos endógenos que originan alteraciones en el área afectiva, i.e. depresión (Gold y cols. 1979; Weingartner y cols. 1981). En niños y adultos normales, se ha observado mejora en la memorización de palabras, (Beckwith y cols. 1982, 1984, 1985; Eisenberg y cols. 1984; Nebes y cols. 1984). Sobre los procesos de atención que incluyen tiempo de reacción visual y auditivo, también se han observado cambios significativos, como lo han demostrado los estudios reportados por Legros y cols. 1978; Beckwith y cols. 1982, 1983, 1984.

En pacientes esquizofrénicos se ha observado disminución en los síntomas negativos de la enfermedad cuando se administra DDAVP (Iager y cols. 1986).

Los determinantes de la mejora observada después de la administración de la desmopresina incluyen efectos sobre los procesos de consolidación de la memoria, organización de la misma y fortalecimiento del trazo. Estos cambios cognitivos parecen estar determinados por un aumento en la accesibilidad del conocimiento a las estructuras necesarias para la codificación efectiva y completa del recuerdo de la información. Aun cuando los mecanismos psicofisiológicos que determinan el efecto de la vasopresina sobre los procesos de memoria y aprendizaje no se han identificado hasta la fecha, se postula que es a través del

liquido cefalo-raquideo que la DDAVP puede llegar a las estructuras involucradas en el proceso de la memoria. Es posible que la vasopresina actue como un modulador, el cual pudiera influir no únicamente en la actividad de las aminas biogenicas sino que ademas pudiera estar directamente involucrado en el proceso de la memoria a través de liberar peptidos moduladores, entre los que se incluyen las endorfinas. Diferentes autores han propuesto que el efecto de mejoría de la desmopresina sobre la memoria es debido a un aumento en general sobre el estado de alerta mejorando la atención(Buresova y cols. 1980, 1982; Beckwith y cols. 1982, 1983; Till y cols. 1985;

II. OBJETIVO

Debido a estas alteraciones manifestadas en esta poblacion es que se decidió probar un farmaco que mejora significativamente los procesos cognitivos, por lo tanto el objetivo de este trabajo fué caracterizar el efecto de la administración intranasal de DDAVP en la ejecución de pruebas de memoria y atención en niños leucémicos en remisión completa.

III. M E T O D O

SUJETOS

Se estudiaron 13 niños con un rango de edad de 8 a 17 años ($x = 12.3$ años) y 20 niñas de 7 a 22 años ($x = 13.1$ años), con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda en remisión continua completa y suspendidos de tratamiento por lo menos dos años. Los pacientes de estudio fueron tratados durante la enfermedad con los esquemas terapéuticos de tres protocolos diferentes: 73-01, 78-02 y 81-03, que corresponden al año en el que los pacientes iniciaron la enfermedad. Los tres protocolos tenían en común el tratamiento profiláctico y de mantenimiento para sistema nervioso central, que incluye radiación craneal (2400 rads) y metotrexate intratecal. En los tres protocolos el tratamiento se indicó hasta completar 36 meses, después se procedió a la suspensión una vez confirmada la remisión completa mediante estudios de médula ósea, líquido cefalo-raquídeo y biopsia testicular bilateral en varones.

Los sujetos que participaron en el estudio fueron seleccionados en base a los siguientes criterios:

- 1) Que se hubiera establecido el diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda en remisión continua completa por un periodo no menor de 5 años y que tengan 2 o más años suspendidos de tratamiento.

- 2) Que no estuvieran bajo tratamiento medicamentoso que interfiriera con el estudio y que no cursaran patologia agregada.
- 3) autorización de los padres para participar en el estudio dependiendo de la edad del paciente.

APARATOS Y MATERIAL.

Para medir el nivel de inteligencia de los pacientes se aplicó la Escala de Inteligencia de Wechsler tanto para niños menores de 16 años (WISC-RM) como para adultos (WAIS). La evaluación incluyó todas las subpruebas de la escala.

La atención fue evaluada mediante un paquete computarizado de pruebas de tiempo de reacción, dichas pruebas fueron aplicadas en una computadora Apple Iie PC.

El paquete incluyó las siguientes pruebas:

1. Tiempo de reacción auditivo. Se componía de 5 bloques de 10 ensayos cada uno y consistía en la presentación de tonos a intervalos diferentes. al sujeto se le indicaba presionar una tecla inmediatamente después de que escuchara el tono.
2. Tiempo de reacción visual. Al igual que la prueba anterior, también se componía de 5 bloques de 10 ensayos cada uno. el estímulo que se presentaba era una cruz en el centro de la pantalla del monitor. La tarea a realizar también consistía en presionar una tecla inmediatamente después de la presentación del estímulo.
3. Detección de Señales. Esta prueba se componía de 30 ensayos.

En cada uno de ellos se presentaba en la pantalla la señal (letra E) entremezclada con otros símbolos referidos como distractores (letra F). En algunos ensayos la letra E podía o no estar presente, esto se le explicaba al sujeto y se le indicaba presionar una tecla si la señal estaba presente y otra si no lo estaba. En esta prueba se podían presentar cuatro posibilidades:

- a) afirmativo si el estímulo estaba presente.
- b) afirmativo en estaba el estímulo.
- c) negativo en presencia del estímulo.
- d) negativo en ausencia del estímulo.

4. Estímulos Constantes. Esta prueba consistía en la discriminación de tamaño de dos líneas horizontales, una debajo de la otra, que se presentaba en el monitor. En cada ensayo el paciente tenía que indicar si la línea situada arriba era mas grande, mas pequeña o igual a la línea de abajo (esta se mantenía constante en su tamaño) dentro de un lapso de 1.5 seg. presionando la tecla q para la primera condición, la p para la segunda y el espaciador para indicar que las líneas eran iguales.

Previamente a la evaluación de la respuesta de atención, se permitió a los sujetos en cada una de las pruebas ya descritas 5 ensayos de entrenamiento para asegurar que estos habían entendido la tarea a realizar.

La evaluación de la memoria (ver apéndice) se realizó mediante las siguientes pruebas:

- a) información personal.
- b) orientación.
- c) aprendizaje de palabras.

- d) memoria auditiva.
- e) recuerdo de fragmentos semánticos.
- f) conteo de números.

1. Información Personal. Estuvo formada por 6 reactivos relacionados con aspectos básicos del individuo, tales como edad y hechos muy conocidos como el nombre del presidente.
2. Orientación inmediata. Esta prueba consistió en 5 preguntas para explorar tanto orientación espacial como temporal.
3. Aprendizaje de palabras. Consistió en la presentación de 20 palabras no relacionadas en siete ensayos, después de que se leían las palabras, se le pedía al sujeto que repitiera todas las palabras que pudiera recordar.
4. Memoria Auditiva. En esta prueba se le leían al sujeto dos frases simples de contenido diferente, después se le involucraba en otra actividad de diferente modalidad, e inmediatamente se le pedía el recuerdo de las frases que se le habían leído.
5. Retención de Fragmentos Semánticos. Esta consistió en la lectura de dos pequeños fragmentos por parte del examinador y terminada ésta se le pedía al sujeto que dijera todas las palabras que pudiera recordar.
6. Conteo de Números. En esta prueba se le pedía al sujeto repetir una serie de números en orden inverso.

SUSTANCIAS UTILIZADAS

La desmopresina o DDAVP es un análogo de la hormona natural arginina-vasopresina, que tiene una vida media de 12 hrs. Se absorbe aproximadamente en una hora. Tiene como efectos colaterales: la retención de agua y la elevación de la presión arterial.

El placebo que se utilizó fué solución salina.

PROCEDIMIENTO.

El estudio fué realizado de acuerdo a un diseño doble ciego, con pacientes externos. Se formaron dos grupos, uno que recibió placebo y otro que recibió desmopresina. La asignación de los pacientes a cada uno de los grupos y el seguimiento clínico del estudio fué hecho por personal no relacionado. Los pacientes para recibir placebo o DDAVP fueron seleccionados al azar.

El grupo placebo estuvo constituido por 16 pacientes de ambos sexos, con un promedio de edad de 12.1 años. El grupo que recibió DDAVP estuvo formado por 16 pacientes de ambos sexos con una edad promedio de 13.4 años.

El placebo y la desmopresina fueron administradas por vía intranasal, dos veces al día en una dosis de 60 ug/m², durante cuatro días, hasta completar un total de siete dosis, el placebo aplicado fué solución salina. Estas dosis fueron calculadas de acuerdo a lo reportado sobre la vida media de la desmopresina.

que es de 12hrs. La última dosis fue administrada una hora antes de la aplicación del segundo bloque de pruebas.

La aplicación de la batería se realizó en un cuarto sonoamortiguado, de la siguiente manera:

C.1) La batería psicométrica completa se aplicó antes de iniciar el tratamiento con placebo o DDAVP y al final de los 4 días.

C.2) Antes y durante el tratamiento de placebo o desmopresina, los pacientes fueron sometidos a un examen clínico y de laboratorio para registrar la presencia de efectos colaterales inducidos por la DDAVP.

C.2.2) Todos los pacientes fueron explorados neurológicamente, con el fin de determinar la presencia de alguna alteración de este tipo en el momento del estudio, provocada por el tratamiento de prevención a sistema nervioso central (radiación y quimioterapia).

C.3) El análisis estadístico utilizado para comparar el IQ entre los grupos fue la prueba de "t" de Student y la prueba de U-Mann Whitney. Para el análisis de los datos de los procesos de memoria y atención pre y postest se aplicó la prueba no paramétrica de Friedman.

IV. RESULTADOS

a). Valoración Psicométrica.

En cuanto al coeficiente intelectual (CI), para toda la población estudiada se encontró un puntaje total de 89, esto es, por debajo de la normalidad. En los dos grupos estudiados en este mismo puntaje no se encontraron diferencias significativas. También se compararon tanto la escala verbal (puntaje de 81) como la de ejecución (puntaje=90) entre el grupo placebo y el grupo de DDAVP (escala verbal=83; escala de ejecución=94) y tampoco se observaron diferencias significativas (Tabla 1).

Un aspecto que es importante señalar, es que los varones mostraron un CI total más alto que las niñas (ver tabla 2).

En la evaluación de la memoria, el principal hallazgo fue la disminución significativa en la habilidad para aprender una serie de palabras en el grupo tratado con DDAVP, mostrando este resultado un claro efecto de deterioro. Por el contrario, el grupo placebo como, era de esperarse siguió la curva normal de aprendizaje, presentando un aumento progresivo en la habilidad para recordar esta misma lista de palabras. En la figura 1 se observa la diferencia promedio pre y post-tratamiento para los dos grupos.

La evaluación de la atención mostro cambios significativos solo en la prueba de tiempo de reacción auditivo ($p < 0.05$) en el grupo que recibió DDAVP. En el grupo tratado con placebo se observó una tendencia a disminuir. En la figura 2 se muestra el

comportamiento de los grupos en las condiciones de pre y post-tratamiento. En las pruebas de tiempo de reacción visual, detección de señales y estímulos constantes no se observaron cambios estadísticamente significativos, aunque en la prueba de Estímulos Constantes, se observó una tendencia a disminuir el tiempo de la respuesta en el grupo placebo, mientras que en el grupo de DDAVP la tendencia es de aumentar este tiempo (tabla 3).

b). Valoración Clínica.

En los grupos estudiados no se observaron cambios importantes en ninguno de los parámetros clínicos valorados. Efectos colaterales sobre la presión arterial y el peso corporal tampoco se vieron afectados significativamente (tablas 4a y 4b).

c). Valoración Neurológica.

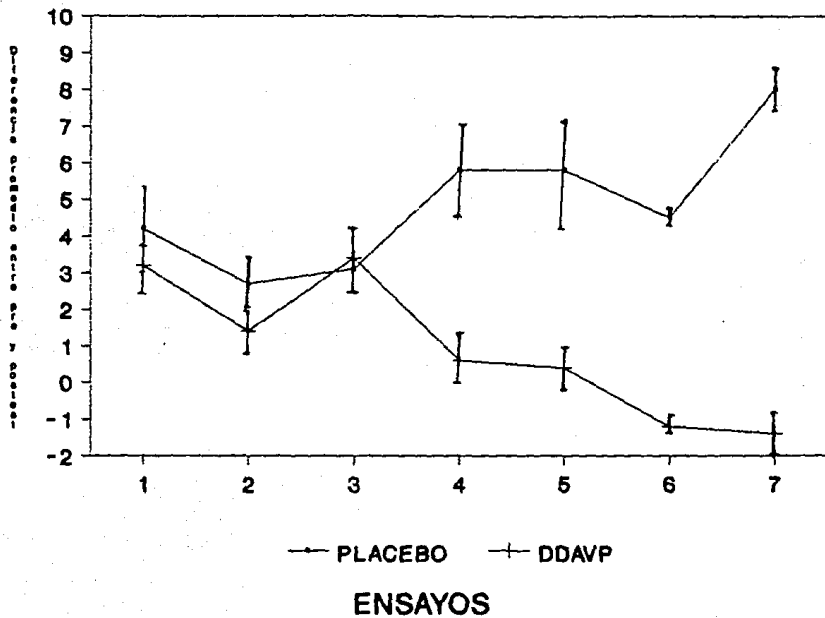
En esta condición los sujetos fueron clasificados por el neurólogo en tres categorías:

a) normal

b) anormal con daño orgánico (vrg epilepsia, signos piramidales)

c) anormal con daño funcional (vrg dislexia). En la tabla 5 se muestra la distribución de la población estudiada.

FIG.1 APRENDIZAJE DE PALABRAS



**FIG.2 PROMEDIO TIEMPO DE REACCION
AUDITIVO PRE Y POST-TRATAMIENTO**

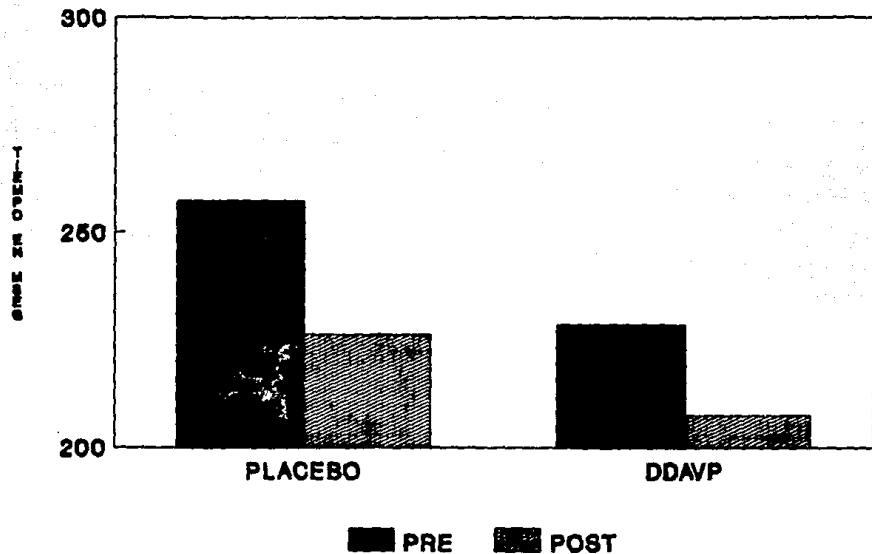


Tabla 1. Coeficiente Intelectual en pacientes leucémicos en remisión

Tratamiento	IQ VERBAL	IQ EJECUCION	IQ TOTAL
Placebo	81.6 7.0	90.2 5.3	89.2 5.4
DDAVP	83.6 4.1	94.1 3.6	89.0 3.7

Tabla 2. Puntaje Total por sexo de pacientes leucémicos en remisión.

Sexo	Placebo	DDAVP
Hombres	101.7 4.8	94.0 7.9
Mujeres	76.6 7.4	86.9 4.2

Tabla 3. Patrones de respuesta sensorio-motriz y discriminación bajo la admon. de placebo y DDAVP.

Parámetros Conductuales	PLACEBO		DDAVP	
	Pre	Post	Pre	Post
Tiempo de Reacción Visual	226.0	204.0	208.3	172.0
Detección de Señal Fuerte	47.5	58.6	58.4	64.0
Detección de Señal Débil	39.0	35.5	36.5	39.2
Estímulos Constantes	1633.8	1422.5	1561.1	1609.9
•Tiempo en mseg				

Tabla 4a. Valoración Clínica de pacientes leucémicos en remisión.

Tratamiento		Presión Arterial (mm Hg)	
		Sistólica	Diastólica
Placebo	Pre	94	60
	Post	97	64
DDAVP	Pre	94	60
	Post	96	65

Tabla 4b. Valoración Clínica de pacientes leucémicos en remisión.

Tratamiento		Tasa Cardíaca (beats/min)	Peso (Kg)
Placebo	Pre	83	37.8
	Post	81	37.9
DDAVP	Pre	83	39.8
	Post	85	40.0

Tabla 5. Evaluación Neurológica en pacientes leucémicos en remisión.

Condición Neurológica	Placebo	DDAVP
Sanos	8	11
Daño Funcional	2	2
Daño Orgánico	6	4
Total	16	17

V. CONCLUSIONES

- En este estudio no se confirma el efecto de mejoría propuesto para la desmopresina sobre los procesos de memoria y atención.
- Se observó en promedio un CI total bajo para toda la población estudiada.
- Se observó una disminución significativa en la atención para el grupo placebo pero solo en la prueba de tiempo de reacción auditivo.
- En la prueba de Estimulos Constantes en el grupo placebo se observó una tendencia a disminuir el tiempo de reacción.
- La disminución en el tiempo de reacción nos está indicando un aumento del estado de alerta, pero que no es suficiente para que se consolide el aprendizaje.
- Aunque nosotros no pudimos corroborar el daño y el grado de severidad que produce el tratamiento preventivo para la enfermedad, mediante técnicas sofisticadas, creemos que este está presente y que su magnitud no permitió observar una acción positiva sobre los procesos estudiados.

VI . DISCUSION

El principal hallazgo de este estudio fue, que la administración de DDAVP en niños leucémicos en remisión, provoca una disminución importante en la habilidad para aprender una lista de palabras, mientras que el grupo tratado con placebo, sigue un aumento progresivo normal en el número de palabras recordadas, como era de esperarse que sucediera después de varios ensayos. Este resultado contrasta con el efecto reportado por Beckwith y cols. (1982), Till y cols. (1985) y Weingartner y cols. (1981) para la arginina vasopresina y la DDAVP en sujetos voluntarios sanos, en los cuales se observó un aumento en la memoria, el aprendizaje y la atención.

La desmopresina es un agonista de la vasopresina, y su administración probablemente mimetiza los efectos de la vasopresina endógena. Eisenberg y cols. (1984), reportaron mejoría en los desórdenes de aprendizaje en niños tratados durante 10 días con 20 ug de DDAVP por vía intranasal. En desacuerdo con estos hallazgos, Jenkins y cols. (1979) observaron que el recuerdo de dígitos empeoraba después de la administración de DDAVP, en pacientes que sufrían de amnesia post-traumática. Sahgal y cols. (1983), usando una tarea que era recompensada con comida, demostraron que la administración de arginina vasopresina, no mejoraba la adquisición del nivel de presión de una palanca en ratas Brattleboro (cepa con deficiencia congénita de esta hormona), observándose en cambio, una disminución significativa cuando los puntajes fueron comparados con controles

pretratados con solución salina. Por lo tanto, al menos estos dos reportes mostraron que algunas funciones no solo se mejoraban, sino por el contrario se empeoraban después de la administración de vasopresina o DDAVP: resultados que concuerdan con los hallazgos de nuestro estudio.

Por otro lado, no han sido reportados trabajos en niños leucémicos con DDAVP previos a la presente investigación. Los pacientes incluidos en este estudio fueron tratados con radiación craneal y metotrexate como tratamiento profiláctico a SNC. En este sentido ha sido puntualizado que en niños leucémicos en remisión, que han recibido este tratamiento, puede haber daño residual después de la suspensión de la terapia o de la remisión completa (Witt 1985; Brouwers y cols. 1984, 1990). Robinson y su grupo (1984) sugirieron que la severidad del daño parece estar relacionado a la edad en la cual el paciente es radiado, siendo más severo a medida que los niños son más pequeños. En este estudio la edad en que fueron radiados los pacientes fue similar en los dos grupos, y de la misma manera, el IQ en todos los pacientes también fue semejante, por lo que podemos descartar que las diferencias observadas en la respuesta a la desmopresina son debido a problemas neurológicos. Sin embargo, si encontramos que el coeficiente intelectual total se encuentra bajo en comparación con la normalidad y esto concuerda con los datos reportados por Meadows y cols., 1981; Robinson y cols., 1984; Pfeffarbaum y cols., 1984.

Algunas dudas han surgido acerca del posible paso de la vasopresina o sus análogos al sistema nervioso central, cuando es

administrada periféricamente. Se ha sugerido que este tipo de compuestos, pueden inducir cambios conductuales a través de unir receptores periféricos y subsecuentemente disparar una respuesta celular secundaria, la cual probablemente libera algunos componentes con la capacidad para cruzar la barrera hematoencefálica (Sahgal, 1984). Una posible explicación del efecto contrario de la DDAVP en el aprendizaje de palabras puede ser la reducción de los receptores funcionales de la vasopresina (baja regulación) como una consecuencia del exceso en la cantidad total de los péptidos activos durante la administración de la DDAVP. Cambios en los receptores de la vasopresina inducidos por un antagonista de esta hormona, actuaron solo después de 6 días de tratamiento en ratas.

Los pacientes de nuestro trabajo, recibieron DDAVP durante 4 días y algunas dudas pueden suscitarse, considerando la conveniencia de un tratamiento largo. Sin embargo, Beckwith y cols. observaron mejoría en el recuerdo de palabras en hombres sanos, pero no en mujeres, después de una sola dosis de 60 μ g de DDAVP. En este estudio nosotros no pudimos observar diferencias significativas en la respuesta entre hombres y mujeres, debido probablemente a que la mayoría de los pacientes eran niños que no habían alcanzado la adolescencia.

En las tareas de atención a que fueron sometidos los pacientes, podemos observar que la tendencia general en el caso del grupo que recibió DDAVP fue debilitar la respuesta, resultados que no concuerdan con lo descrito en la literatura. No obstante, que se propone que el efecto de la vasopresina es el de mejorar la memoria debido a un aumento general en el estado

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

de alerta y consecuentemente mejorar la atención. nosotros no pudimos confirmar dicha propuesta.

De tal manera que para la realización de trabajos posteriores en este campo de la investigación se recomienda el uso de técnicas complementarias, como: el electroencefalograma, Tomografía Computarizada y Psicométricas más amplias que permitan corroborar algunos de los hallazgos reportados por otros autores y que de algún modo intervinieron en los resultados de nuestro estudio y que no pudimos confirmar debido a la carencia de dichas técnicas.

VII. BIBLIOGRAFIA

- 1.- Beckwith, B., Petros, T., Kanaan, S., Cook, D., Haugh, R., Ryan, C. " Vasopressin analog (DDAVP) facilitates concept learning in human males". *Peptides* 1982; 3: 627-630.
- 2.- Beckwith, B., Till, R., Schneider, V. " Vasopressin analog (DDAVP) improves memory in human males". *Peptides* 1984; 5: 819-822.
- 3.- Birkasova, M., Birkas, O., Flynn, M., Cort, J. "Desmopressin in the management of nocturnal enuresis in children: A double-blind study". *Pediatrics* 1978; 62: 970-974.
- 4.- Brouwers, P., Fedio, P. "Attentional Deficits in Long-term Survivors of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL)". *Journal of Clinical Neuropsychology* 1984. 6: 325-336.
- 5.- Brouwers, P., Poplack, D. " Memory and Learning Sequelae in Long-term Survivors of Acute Lymphoblastic Leukemia: Association with Attention Deficits". *The American Journal of Pediatric Hematology/Oncology* 1990. 12: 174-181.
- 6.- Buresova, O., Skoprovkova, J. "Vasopressin analogues and spatial shortterm memory in rats". *Peptides* 1980; 1: 261-263.
- 7.- Celestian, J., Carey, R., Miller, M. " Unimpaired maintenance of conditioned avoidance response in the rat with diabetes insipidus". *Physiology Behav* 1975; 15: 707-711.
- 8.- De Wied, D. " The influence of the posterior and intermediate lobe of the pituitary peptides on the maintenance of a conditioned avoidance response in rats". *European Journal Neuropharmacology* 1965; 4: 157-167.
- 9.- Eisenberg, J., Chazan-Glogorsky, S., Hattab, J., Belmaker, R. " A controlled trial of vasopressin treatment of childhood learning disorder". *Biol. Psychiatry* 1984; 19: 1137-1141.
- 10.- Eiser, C., Lansdown, R. "Retrospective study of intellectual development in children treated for acute lymphoblastic

leukemia". Arch Dis Child 1977; 52: 525-529.

11.- Eiser, C. "Intellectual abilities among survivors of childhood leukemia as a function of CNS irradiation". Arch Dis Child 1978; 53: 391-395.

12.- Goff, J., Anderson, H. "Distractability and memory deficits in long-term survivors of acute lymphoblastic leukemia". Dev Behav Pediatr 1980; 1: 158-163.

13.- Gold, P., Ballenger, J., Weingartner, H., Goodwin, F., Post, R. " Effects of 1-desamino-8D-arginine vasopressin on behaviour and cognition in primary affective disorder". Lancet 1979; II: 992-994.

14.- Grossman, A., Fabbri, A., Goldberg, P., Besser, G. " Two new modes of a desmopressin (DDAVP) administration". Br Med J. 1980; 280: 1215.

15.- Hara, T., Kishikawa, T., Miyazaki, S., Ishii, E., Goya, N. " Central nervous system complications in childhood leukemia. Correlation between clinical and computed tomographic findings". Am. J. Pediatr. Hematol/oncol 1984; 6: 129-136.

16.- Iager, A., Kirch, D., Bigelow, L., Karson, C. " Treatment of Schizophrenia With a Vasopressin Analogue". American J. Psychiatry 1966; 143:3 375-377.

17.- Ingram, G., Vaughn, J., Hershoid, E. " factor VIII activity and antigen platelet count and biochemical changes after adrenoreceptor stimulation". B. J. Haematol. 1977; 35: 81-100.

18.- Jenkins, J., Mather, H., Coughlan, A., Jenkins, D. " Desmopressin in post-traumatic amnesia". Lancet 1979; 8: 1245-1246.

19.- Laczi, F., Valkuz, Z., Lazlo, F. " Effects of lysine-vasopressin and 1-desamino-8-arginine vasopressin on memory and diabetes insipidus patients". Psychoneuroendocrinology 1982; 7: 185-193.

20.- LeBoeuf, A., Lodge, J., Eames, P. " Vasopressin and memory in Korsakoff syndrome". Lancet 1978; 11: 11-12.

21.- Legros, J., Gilot, P., Seron, X., Claessens, J., Adam, A., Moeglen, J., Audibert, A., Berchier, B. "Influence of Vasopressin on learning and memory". Lancet 1978; 1: 41-42.

22.- Lerer, B., Zabow, T., Belmaker, R. "The effect of vasopressin on memory following electroconvulsive therapy" Biol Psychiatry 1983; 18: 821-824.

23.- Meadows, A., Massari, D., Fergusson, J., Gordon, J., Littman, P., Moss, K. "Declines in IQ scores and cognitive dysfunctions in children with acute lymphoblastic leukaemia treated with cranial irradiation". Lancet 1981; 7: 1015-1018.

24.- Nebes, R., Reynolds, C., Horn, L. "The effect of vasopressin on memory in the healthy elderly". Psychiatry Res. 1984; 11: 49-59.

25.- Oliveros, J., Jandall, M., Timsit, M., Remy, R., Benghezal, A., Audibert, A., Morglen, J. "Vasopressin in amnesia". Lancet 1978; 1: 42.

26.- Peylan-Ramu, N., Poplack, P., Pizzo, P., Adornato, B., Di Chiro, G. "Abnormal CT scans of the brain in asymptomatic children with acute lymphocytic leukemia after prophylactic treatment of the central nervous system with radiation and intrathecal chemotherapy". New England Journal of Medicine 1978; 298: 815-818.

27.- Pfefferbaum-Levine, B., Copeland, D., Fletcher, J., Ried, H., Jaffe, M., Mckinnon, W. "Neuropsychologic assesment of long-term survivors of childhood leukemia". Am J. Hematology/Oncology 1984; 6: 123-128.

28.- Pizzo, P., Poplack, D., Bleyer, W. "Neurotoxicities of current leukemia therapy". Am J of Pediatric Hematology/Oncology 1979; 1: 127-140.

29.- Rado, J., Marosi, J., Fischer, J. "Comparison of the antidiuretic effects of single intravenous and intranasal doses of DDAVP in diabetes insipidus". Pharmacology 1977; 15: 40-45.

30.- Robinson, L., Meadows, A., Nesbit, M., Ortega, J., Sather, H., Hammond, G. "Factors associated with IQ scores in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia". Am. J.

Pediatr. Hematol/Oncol. 1984; 6: 115-121.

31.- Sahgal, A. " Vasopressin retards the acquisition of positively reinforced lever pressing in homozygous Brattleboro rats ". Peptides 1983; 5: 317-326.

32.- Sawyer, W., Grzonka, Z., Manning, M. Neurohypophyseal peptides: desing of tissue specific agonists and antagonists". Mol Cell Endocrinol 1981; 22: 117-134.

33.- Soni, S., Marten, G., Pitner, S. "Effects of central nervous system irradiation on neuropsychological functioning of children with acute lymphocytic leukemia". N Engl J Med 1975; 293: 113-118.

34.- Till, R., Beckwith, B. " Sentence Memory Affected by Vasopressin Analog (DDAVP) in Cross-Over Experiment". Peptides 1985; 6: 397-402.

35.- Valtin, H., Schroeder, H. "Familial hypothalamic diabetes insipidus in rats (Brattleboro strain)". American Journal Physiology 1964; 206: 425-430.

36.- Verzosa, M., Aur, R., Simone, J., Hustu, H., Pinkel, D. five years after central nervous system irradiation of children with leukemia". International Journal of Radiation Oncology. Biology. Physics. 1976; 1: 209-215.

37.- Vilhardt, H., Bie, P. "Antidiuretic effect of perorally administered DDAVP on hydrated humans". Acta Endocrinol. 1984; 105: 474-476.

38.- Weingartner, H., Gold, P., Ballenger, J., Smalberg, S., Summers, K., Rubinow, D., Post, R., Goodwin, F. "Effect of vasopressin on human memory functions". Science 1981; 211: 601-603.

39.- Whitt, J., Wells, K., Lauria, M., Wilhelm, C., McMillan, C. " Cranial radiation in childhood acute lymphocytic leukemia. Neuropsychologic sequelae". Am. J. Dis. Child 1985; 138: 730-736.

A P P E N D I C E

Los perros pastor europeos son los mejores perros noticia.

Total de ideas "A" _____

MEMORIA LOGICA. TEXTO "8"

Muchos niños de escuela en el Norte de Francia, fueron asesinados, unos y otros seriamente dañados cuando una bomba destruyó la casa escuela de su pueblo. Los niños fueron lanzados sobre el lado de los cerros a través de un barranco a larga distancia de la casa escuela. Sólomente dos niños escaparon del daño.

Total de ideas "B" _____

Calificación Total.- "A" _____ "B" _____

V.- MEMORIA PRIMARIA Y APRENDIZAJE.

A) Presentar la lista de 20 palabras aleatorias en 7 ensayos secuenciales:

- 1.- Esmeralda _____
- 2.- Kilómetro _____
- 3.- Semana _____
- 4.- Abuelo _____
- 5.- Liga _____
- 6.- Carta _____
- 7.- Poesía _____
- 8.- Jirafa _____
- 9.- Capitán _____
- 10.- Algodón _____
- 11.- Gabardina _____
- 12.- Cuchillo _____
- 13.- Monasterio _____
- 14.- Adverbio _____
- 15.- Tabla _____
- 16.- Pierna _____
- 17.- Radio _____
- 18.- Vino _____
- 19.- Mango _____
- 20.- Francia _____