



**Universidad Nacional Autónoma de México**

**Facultad de Psicología**

---

---

**Hallazgos neuropsicológicos del test del  
reloj en pacientes con tumor cerebral**

**T E S I S**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:**

**LICENCIADA EN PSICOLOGÍA**

**P R E S E N T A :**

**MARÍA FERNANDA ROMERO NOVA**

**DIRECTOR DE TESIS:**

**MTRO. DAVID TREJO MARTÍNEZ**

**REVISORA DE TESIS:**

**MTRA. ISABEL TORRES KNOOP**

**COMITÉ SINODAL:**

**DRA. IRMA YOLANDA DEL RÍO PORTILLA**

**DRA. ALICIA ELVIRA VÉLEZ GARCÍA**

**LIC. ASUCENA LOZANO GUTIÉRREZ**



Ciudad Universitaria, CD. MX. 2023



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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 esta 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.

*A los pilares de mi vida: mi familia*

## *Agradecimientos*

*A mis padres, Yolanda y Manuel: por ser mi guía, refugio y apoyo inquebrantable. Por todo su amor, comprensión y sacrificio inmensurable para llegar hasta aquí. Por las infinitas veces que me han escuchado, apoyado y alentado. Por la paciencia que me tienen día a día a pesar de las diferencias. Por enseñarme lo más valioso de esta vida. Este logro es tanto de ustedes como mío. Todo lo que soy se los debo.*

*A mi hermano, Emmanuel: por alentarme a continuar, por escucharme, debatirme y confrontarme. Porque a pesar de las diferencias siempre me ofreces tu escucha, tu punto de vista y apoyo. Por permanecer conmigo y permitirme ser parte de la vida de André.*

*A mi hermana, Shalom: por todas las noches que has estado. Por la disposición de escucharme y darme tu opinión y ayuda sobre fragmentos de este escrito. Por tolerarme todas las noches que trabajaba hasta tarde o estaba frustrada, por darme el espacio de ser vulnerable y continuar. Gracias por estar.*

*A Valeria: por llegar para ser parte de la familia, por tu apoyo y cariño entrañable. Por las risas, consejos y siempre escucharme. Por permitirme ser parte de la crianza de André.*

*A mí sobrino, André: por llenarme de alegría, esperanza y paz en los días más oscuros. Por permitirme redescubrir el mundo contigo y regresarme la capacidad de volver a sorprenderme con la cotidianidad de la vida y el mundo a través de tus ojos. Por hacerme ver lo increíble y maravillo que es el neurodesarrollo.*

*A mi tía, Laura: Por todo el apoyo, cuidado, comprensión y cariño que me has brindado siempre. Por ser ejemplo de superación y liderazgo. Por siempre creer en mí.*

*A Carolina Barrientos, Maira Morales y Hugo Sánchez: por seguir conmigo a través de los años, por siempre ser un lugar cálido y seguro para mí. Por estar siempre que los necesito y sentirse como hogar cada vez que nos volvemos a encontrar.*

*A Michelle Cerón: por tu amistad y amor incondicional. Por siempre estar dispuesta a escucharme, apoyarme y cuidarme. Por llenarme de risas y apapachos en los días difíciles.*

*A Deni Rojas: por seguir en mi camino. Por continuar tropezando, creciendo y aprendiendo juntas a pesar de las adversidades. Por siempre estar para mí a pesar del tiempo.*

*A Sharon Padilla: por acompañarnos a través del tiempo y a pesar de la distancia en cada una de las transiciones de la vida y enfermedad. Por seguir para mí, escucharme y alentarme.*

*A Jazmín Marín: por no soltarme durante todo este proceso, por agarrarme firme siempre respetando mi espacio. Por ser como luciérnaga, pero sin intermitencia.*

*A Mariana Robles: por su amistad y calidez humana. Por cuidar de mí y mi salud. Por sostener mi mano en este proceso de salud enfermedad. Sin ti no hubiera podido llegar hasta aquí. Por inspirarme día con día, aprender de ti y siempre hacerme ver nuevas realidades, posibilidades y convergencias para las mujeres. Para ti toda mi admiración y cariño.*

*A Brenda Robles: por ser mi fiel compañera, cómplice y apoyo en todo este camino. Por cada una de las veces que has sido mi soporte e impulso. Por todas las risas, lagrimas, desvelos y sueños compartidos. Por siempre tener las palabras para mí. Por aligerar el camino. Por permitirme seguir compartiendo el camino y verte lograr tus metas día a día.*

*A Bedit Cruz: Por la calidez, cariño, amistad y apoyo incondicional que me has brindado. Por escucharme, aconsejarme, alentarme y compartir conmigo.*

*A Mariana Torres: Por acompañar mi camino desde el primer día, por los sueños compartidos que ahora se están cumpliendo, por siempre estar dispuesta a escucharme, quererme y apoyarme.*

*A las mujeres que sin esperarlas encontré en el camino: Pilar Priego, Majo Santín y Katia Zamora, por llegar a mi vida de manera inesperada y convertirse en un oasis en medio de la adversidad, por impulsarme y creerme en mí. Por su cariño, complicidad, apoyo, y risas.*

*Al Dr. Javier Vargas: Por darme la primera oportunidad de entrar al mundo de la investigación.*

*Al Psiq. Oscar Meneses: Por su conocimiento compartido, apoyo y amistad.*

*A la Dra. Olga Rojas: Por ser parte primordial en mi formación en el área, por ser inspiración y motivación desde el primer día. Por todo su apoyo y conocimiento compartido.*

*A Miguel Nava y todo el equipo de la clínica Autentic: por creer en mí y mi trabajo. Por brindarme su confianza, calidez y considerarme parte de su equipo.*

*A la Mtra. Isabel Torres: Por ser parte fundamental en este trabajo. Por su disposición, compromiso y tiempo dedicado a este proyecto. Por ser guía, por compartir sus conocimientos, observaciones y retroalimentación. Este trabajo no sería posible sin su valioso apoyo.*

*A mis sinodales: Dra. Alicia Vélez, Dra. Irma Yolanda Del Río, Lic. Asucena Lozano, por su tiempo en leer este escrito, por sus valiosos comentarios y retroalimentación sobre este trabajo.*

*Al Mtro. David Trejo: Por la oportunidad de formar parte del equipo de la clínica de neuropsicología del Hospital General de México. Por los aprendizajes, apoyo y observaciones. Por creer en este proyecto aun cuando solo eran ideas.*

*A mis maestros y amigos de la clínica de neuropsicología:*

*Moisés Nolasco: Por siempre estar dispuesto a compartir conmigo tus conocimientos sobre el área, por haber sido mi guía durante los primeros meses. Pero sobre todo gracias por tu amistad, amor y apoyo incondicional, por siempre estar y creer en mí. Por ser luz y calidez.*

*Roxane Ochoa: Por siempre retroalimentarme, por escucharme y por tu amistad incondicional. Por siempre motivarme a continuar.*

*Lizzete Lovera: Por estar dispuesta a escucharme. Por aprender y enseñarme. Por siempre creer en mí y recordarme lo que soy aun cuando se me olvida.*

*Ingrid Carranza: Por el tiempo compartido, por el apoyo y comprensión.*

*Alfonso Bustamante: Por tu disposición y tiempo para enseñarme, por tu retroalimentación y apoyo.*

*A cada una de las personas que formaron parte de este largo proceso y el día de hoy ya no están en mi camino.*

*A la Universidad Nacional Autónoma de México: por la oportunidad de permitir continuar mis estudios universitarios, por todos los recursos y oportunidades brindadas.*

*Al Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”: por permitirme continuar con mi formación profesional, por ser centro de conocimiento y aprendizaje.*

*A cada uno de los pacientes y familiares por quienes fue posible este trabajo, gracias por permitirme aprender a través de ustedes, por toda su disposición y valioso tiempo.*

# Índice

Capítulo I.....	1
Tumores cerebrales .....	1
1.1 Tumores cerebrales primarios.....	1
1.2 Clasificación .....	5
1.3 Sintomatología.....	10
1.4 Epidemiología Global .....	11
1.5 Epidemiología Nacional.....	13
1.6 Epidemiología del Hospital General de México .....	13
1.7 Factores de riesgo.....	14
1.8 Factores de protección.....	20
1.9 Tratamiento.....	22
1.10 Pronóstico .....	27
Capítulo II.....	29
Evaluación Neuropsicológica en tumores cerebrales .....	29
2.1 Definición de neuropsicología .....	29
2.2 Evaluación neuropsicológica en pacientes con tumor cerebral .....	32
2.3 Lóbulo frontal .....	33
2.3.1 Corteza motora.....	36
2.3.2 Corteza premotora .....	37
2.3.3 Opérculo.....	38
2.3.4 Corteza prefrontal.....	39
2.4 Lóbulo temporal.....	43
2.4.1 Neocorteza	43
2.4.2 Paleocorteza	45
2.5 Alteraciones cognitivas en pacientes con tumores frontales y temporales .....	48
2.5.1 Alteraciones cognitivas en pacientes con daño lateralizado en hemisferio derecho o izquierdo .....	59
Capítulo III.....	63
Test del Reloj.....	63
3.1 Introducción del Test del Reloj.....	63
3.2 Test del reloj y su relación anatomofuncional.....	69
3.3 Validación del Test del reloj en población mexicana.....	80

Capítulo IV .....	82
Metodología .....	82
4.1 Planteamiento del problema .....	82
4.2 Justificación .....	84
4.3 Preguntas de investigación .....	85
4.4 Objetivos .....	85
4.5 Hipótesis.....	86
4.6 Variables .....	87
4.7 Diseño del estudio.....	88
4.8 Muestra .....	88
4.9 Instrumentos.....	90
4.10 Materiales .....	92
4.11 Procedimiento.....	93
Capítulo V .....	99
Resultados.....	99
5.1 Descripción de variables sociodemográficas .....	99
5.2 Comparación de errores en la ejecución del Test del Reloj a la orden en TCPF vs TCPT.....	103
5.2 Comparación de errores en la ejecución del Test del Reloj a la Copia en TCPF vs TCPT.....	108
5.3 Comparación de errores en la ejecución del Test del Reloj a la orden vs copia en TCPF .....	112
5.4 Comparación de errores en la ejecución del Test del Reloj a la orden vs copia en TCPT.....	117
Capítulo VI.....	121
Discusión .....	121
6.1 Ejecución del Test del Reloj en Tumores Cerebrales Primarios Frontales.....	121
6.2 Ejecución del Test del Reloj en Tumores Primarios Temporales .....	125
6.3 Test del reloj y tumores cerebrales .....	128
6.4 Errores asociados a la ejecución de reloj.....	129
6.5 Importancia de la vía del qué y cómo en la ejecución del Test del Reloj.....	133
Capítulo VII .....	135
Conclusiones.....	135
Alcances y limitaciones.....	139

<b>Bibliografía.....</b>	<b>141</b>
<b>Anexos.....</b>	<b>155</b>
<b>Anexo I.....</b>	<b>156</b>
<b>Anexo II.....</b>	<b>158</b>
<b>Anexo III.....</b>	<b>172</b>

## Resumen

**Introducción:** Alrededor del 90% de las neoplasias primarias cerebrales son originadas principalmente en células de soporte. Actualmente los síntomas cognitivos que se presentan se clasifican en síntomas focales y generalizados. Los primeros hacen referencia a alteraciones cognitivas relacionadas con el área de crecimiento tumoral, mientras que los segundos se relacionan con desplazamiento de tejido cerebral y presión intracraneal. En la actualidad la evaluación cognitiva en pacientes con tumor cerebral primario presenta dificultades para realizar evaluaciones cognitivas que permitan caracterizar las alteraciones propias del tumor cerebral previas a un tratamiento invasivo. **Objetivo:** Analizar el desempeño cognitivo en la ejecución del Test del Reloj (TDR) en pacientes con Tumor cerebral primario (TCP) en región frontal (TCPF) y región temporal (TCPT), mediante un sistema de calificación mixto. **Método:** Se realizó un diseño transversal, no experimental de grupos independientes, descriptivo-comparativo. Con una muestra total de 18 pacientes con sede en la clínica de neuropsicología del servicio de Neurocirugía funcional del Hospital General de México **Resultados:** Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en errores de ejecución en dificultades gráficas ( $p=0.050$ ) y de planeación ( $p=0.023$ ), en pacientes con TCPF vs TCPT, en un análisis complementario se encontró que las diferencias de planificación presentadas en TCPT eran estadísticamente significativas en TCPTD ( $p=0.016$ ). En la comparación del TDR a la orden y copia de TCPF se encontró una diferencia estadísticamente significativa en la micrografía del reloj ( $p=0.046$ ). **Conclusiones:** Este estudio permitió caracterizar y describir la ejecución del TDR en pacientes con tumor cerebral primario frontal e izquierdo, previo a cualquier tratamiento quirúrgico y/o oncológico, encontrado que las afectaciones cognitivas son generalizadas, lo cual afecta directamente a la ejecución del TDR.

**Palabras clave:** neurooncología, tumores cerebrales, neuropsicología, evaluación cognitiva, test del reloj

# Introducción

Se denomina tumores cerebrales primarios, a la proliferación de células localizadas en el área del encéfalo. Los tumores cerebrales suelen dividirse en dos amplias categorías: tumores cerebrales primarios y tumores cerebrales secundarios.

La sintomatología en tumores cerebrales suele ser diversa y en ocasiones confusa para su atención temprana. De acuerdo con Bray & Piñeros (2016) se ha reportado que en América Latina el 89% de los casos documentados de tumores del sistema nervioso central corresponden a tumores cerebrales primarios. Desafortunadamente no hay datos epidemiológicos específicos sobre tumores cerebrales primarios en nuestro país.

En la actualidad, los tumores cerebrales representan un gran desafío para la evaluación neuropsicológica, debido a los tiempos de evolución, propios de la patología relacionados principalmente con el crecimiento tumoral y la presión intracraneal generalizada, así como el retraso en el diagnóstico.

Desafortunadamente, la mayoría de las ocasiones no existen las condiciones para poder evaluar a un paciente diagnosticado con un tumor cerebral de manera previa a tratamientos invasivos como resecciones quirúrgicas o tratamientos oncológicos, por lo que no se cuenta con estudios previos que permitan evaluar el estado cognitivo del paciente previo a tratamientos oncológicos, y lograr caracterizar el daño cognitivo propio de la neoplasia. El presente estudio pretende brindar una evaluación a pacientes con tumor cerebral primario que permita identificar las alteraciones cognitivas previas a tratamientos oncológicos.

# Capítulo I

## Tumores cerebrales

Este primer capítulo tiene como objetivo brindar a modo de introducción un panorama general respecto a qué son los tumores cerebrales, la clasificación de estos, su incidencia epidemiológica, sintomatología, así como los tratamientos de intervención. Esto con el fin de poder iniciar un primer acercamiento en el panorama de las posibles alteraciones y evaluaciones en los procesos cognitivos en pacientes con tumores cerebrales.

### 1.1 Tumores cerebrales primarios

Se denomina tumor cerebral (TC) al crecimiento anormal de células cerebrales dentro de la cavidad del cráneo. El 90% de los tumores cerebrales primarios (TCP) se origina a partir de las células gliales (astrocitos, oligodendrocitos, microglía y células endoteliales), mientras que, sólo el 1% se desarrolla de las células denominadas neuronas (Kaye & Laws, 2011; Parsons et al., 2021; Schoenberg & Scott, 2011).

De acuerdo con la literatura se ha descrito que la desregulación y modificaciones del ARN pueden promover una gran cantidad de patologías en el Sistema Nervioso Central (SNC), incluyendo a los TCP (Huang et al., 2020).

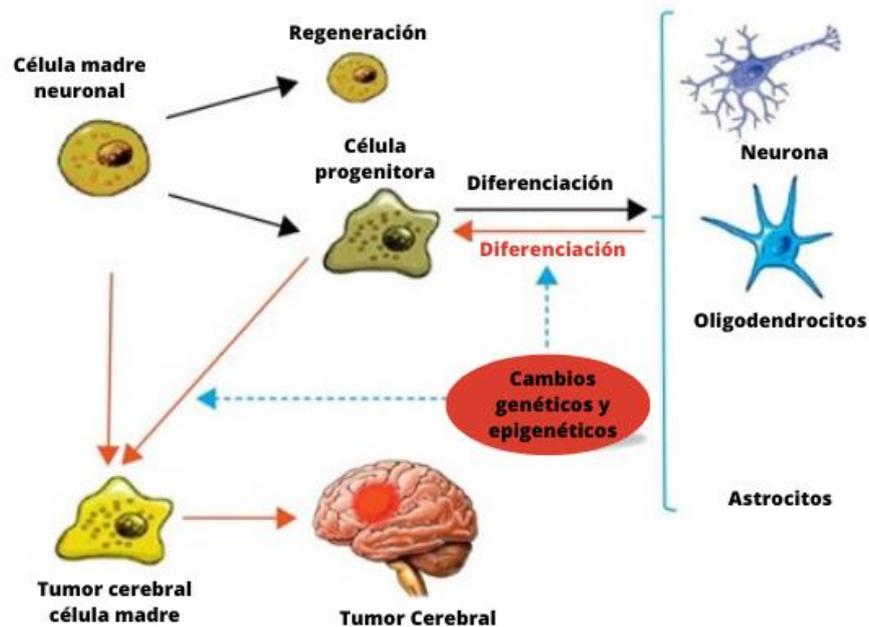
En las últimas décadas las investigaciones respecto a las modificaciones del Ácido Ribonucleico (ARN) están emergiendo como reguladores críticos en la biología del cáncer, debido a su alta capacidad de influir en la expresión de un gen e isoformas

proteicas, las cuales son predominantemente expresadas durante la proliferación celular, migración, y otras características prooncogénicas (Rojas et al., 2012; Huang et al., 2020).

Las modificaciones del ARN modulan gran parte de la expresión genética, que va desde el control indirecto de la transcripción del ADN, regulación de la expresión del ARN mensajero, el cual codifica la transcripción de factores que tiene un impacto directo en la traducción de este, por lo que puede provocar la desregulación celular, llegando a la evasión de apoptosis y proliferación celular incontrolada (Huang et al., 2020).

He aquí una de las principales diferencias entre las células madre no tumoral y tumorales, ya que éstas últimas carecen o tienen alterados los mecanismos normales que regulan la proliferación y diferenciación celular, dando como resultado una producción celular incontrolada y una diferenciación incompleta en las células tumorales. Es de suma importancia destacar que, los cambios epigenéticos y genéticos influyen directamente en estos procesos de diferenciación celular, llegando a conducir mutaciones y dar lugar a fenotipos diferentes (*ver figura 1*) (Rojas et al., 2012; Masui et al., 2012). Estos conceptos y mecanismos son de suma importancia para la implementación de métodos diagnósticos y estrategias terapéuticas innovadoras.

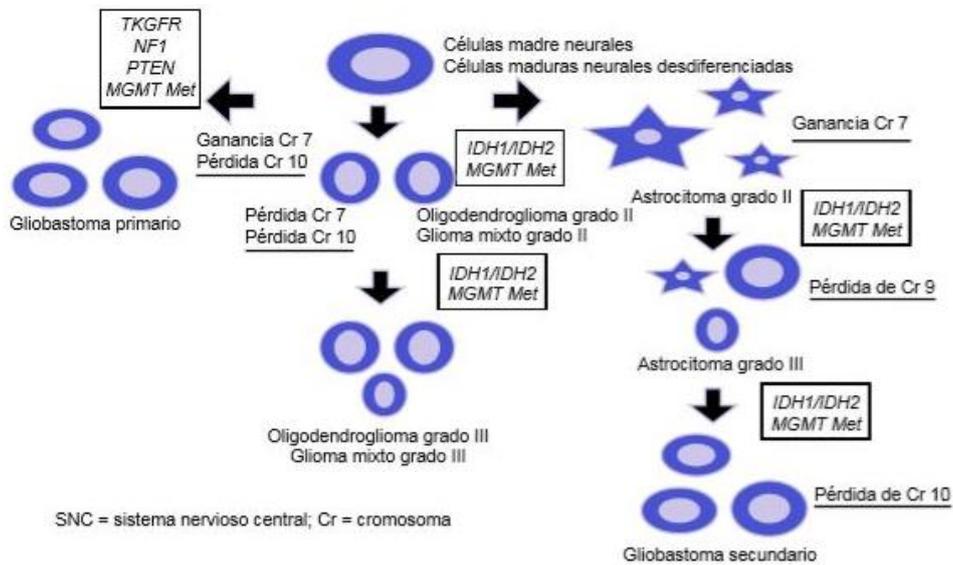
**Figura 1.** *Tumorigénesis*



**Nota:** Las células madre neuronales a través de la división celular dan lugar a una célula progenitora neural (autorrenovación). A su vez, una célula progenitora diferenciada (neurona, oligodendrocitos y astrocitos). Los cambios genéticos y epigenéticos pueden conducir a la transformación de células madre tumorales, así como a la dediferenciación de células diferenciadas del cerebro. *Figura tomada y modificada de "Stem cells: Implications in the development of brain tumors" (Rojas et al., 2012).*

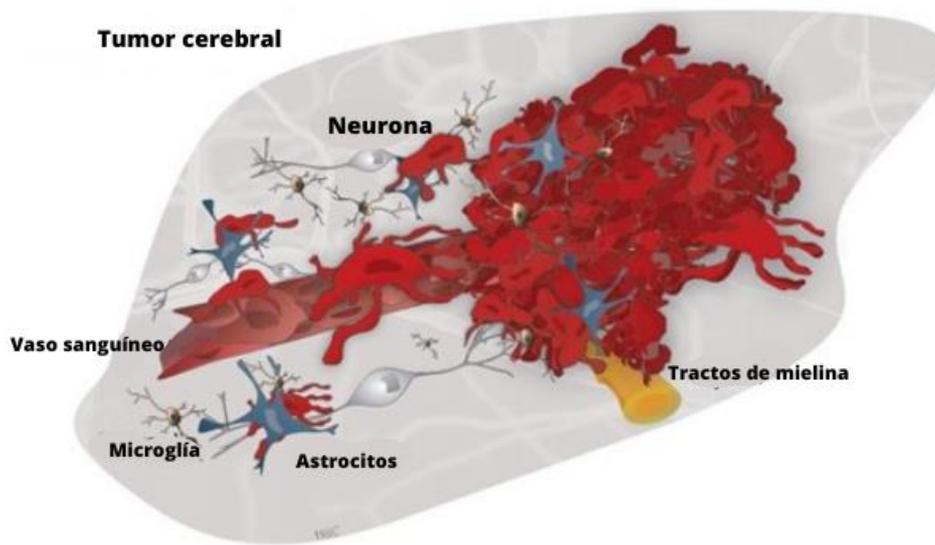
Por consiguiente, los TCP ocurren cuando dichas células se dividen de manera incontrolable, principalmente en el parénquima cerebral, llegando a localizarse en otras áreas cerebrales debido a factores de migración celular (Zarco et al., 2019). Se han reportado diferentes mutaciones que llevan a la no diferenciación histológica, derivando en el establecimiento de la reproducción de células neuronales cancerosas (*ver figura 2*) (Masui et al., 2012).

**Figura 2.** *Diferenciación histológica de células madre celulares y diferenciadas en tumores del SNC*



**Nota:** Diferenciación histológica por pérdida o ganancia cromosómica o alteraciones genéticas. Figura tomada de “Tumors of the central nervous system” (Alegría-Loyola et al., 2017).

Las células madre del tumor cerebral (CMTC) tienen una organización compleja y forman su propio nicho, el cual está conformado por vasos sanguíneos, células parenquimatosas, microglía, células proliferativas y células tumorales (*ver figura 3*). La interacción de las CMTC no sólo se limita a las células tumorales puesto que interactúan con el resto de las células neuronales diferenciadas de manera continua creando así una homeostasis tumoral (Zarco et al., 2019).

**Figura 3.** *Nicho de las células madre del tumor cerebral*

**Nota:** Tomada de “*Overlapping migratory mechanisms between neural progenitor cells and brain tumor stem cells*” (Zarco et al., 2019).

Recientes investigaciones han demostrado que las CMTC, tienen la capacidad de migrar a regiones distales del sitio original del tumor y, por lo tanto, son responsables de la invasión a otras áreas y de la recurrencia de los TC, implicados en la resistencia a los tratamientos, lo cual se abordará más adelante (Zarco et al., 2019).

## 1.2 Clasificación

De manera general la división de TC se hace en dos amplias ramas:

- 1 TC benignos (no cancerígenos): este tipo de tumores no invaden las células venéreas, su crecimiento es lento, principalmente a través de la expansión (por lo general esto da como resultado la compresión de otras áreas). Se caracterizan por estar bien diferenciados y circunscritos (Schoenberg & Scott, 2011; Parsons et al., 2014).
- 2 TC malignos (cancerígenos): se caracterizan por un crecimiento rápido, la tasa de proliferación se relaciona con la “agresividad del tumor”, invaden y destruyen a las células sanas vecinas, no están bien diferenciados por lo que no se pueden separar

claramente del tejido normal, varían en forma y tamaño (Schoenberg & Scott, 2011; Parsons et al., 2014).

A su vez estos últimos se clasifican por su origen

- I. Primarios
- II. Secundarios (metastásicos).

También se clasifican de acuerdo con sus características histológicas (*ver tabla 1*). Siendo las dos primeras clasificaciones consideradas como de bajo grado, por lo que intervenciones quirúrgicas suelen ser un tratamiento curativo, mientras que la tercera y cuarta clasificación se consideran de alto grado, lo que conlleva a un distinto manejo terapéutico, aparte de la resección del tumor, tales como radioterapia y quimioterapia, conformando un tratamiento paliativo (Kaye & Laws, 2011; Schoenberg & Scott, 2011; Parsons et al., 2014).

**Tabla 1.** *Clasificación de Tumores por la OMS en el año 2016.*

Grado	Características
<b>Grado I</b>	Tumores circunscritos, bien delimitados. De crecimiento lento y baja probabilidad a progresar a tumor maligno.
<b>Grado II</b>	Tumores difusos, de lento crecimiento. Algunos tienden a progresar a tumores malignos.
<b>Grado III</b>	Tumores caracterizados por ser infiltrantes, con desarrollo de células atípicas y/o anaplásicas, dado que tienden a un mayor número de mitosis su crecimiento es rápido.
<b>Grado IV</b>	Tumores con un crecimiento acelerado, debido a la alta tasa mitótica. Este grado de tumor puede presentar vasos sanguíneos de neoformación y necrosis de tejido sano.

**Nota:** Se describen las características principales de acuerdo con el grado de clasificación I al IV, siendo este último el de mayor agresividad y mal pronóstico. Tomado de “*Clasificación de tumores cerebrales*” (Sinning, 2017).

Cabe mencionar que anterior al año 2014, las técnicas histopatológicas e inmunohistoquímica, eran las herramientas por excelencia para clasificar el grado y tipo de tumor posterior a la resección, sin embargo, este método cualitativo de categorización para diagnóstico tenía una fuerte crítica respecto a la subjetividad del observador (Perkins & Liu, 2016). Por lo que, en las últimas décadas, a través de diversas investigaciones sobre la tumorigénesis y el desarrollo tumoral en el SNC, se han incorporado al diagnóstico y clasificación estudios genéticos, con el fin de que permitan determinar alteraciones genéticas y epigenéticas, dando como resultados subgrupos de clasificación de tumores con diversa evolución, con el fin de contar con marcadores moleculares que sumen información para el manejo y pronóstico de cada paciente con diversa respuesta a tratamiento (Sinning, 2017; Jiang et al., 2021).

Aunado a lo anterior, en el año 2016 la Organización Mundial de la Salud (OMS) publicó una nueva clasificación de TC del SNC, en donde se incorporan estudios de biología molecular para el diagnóstico anatómo-patológico de TCP del SNC, con lo que se pretende tener marcadores moleculares potencialmente predictivos que permitan guiar los tratamientos y pronósticos de pacientes con TC (Las Heras & Diocares, 2017).

En suma, la OMS, propone un sistema de clasificación de tumores del SNC, dicho sistema divide los tumores del SNC de acuerdo con el tipo histopatológico, así como los marcadores moleculares de citodiferenciación (*ver tabla 2*), agregando como criterio para el grado de malignidad no sólo las características morfológicas, sino también los patrones de crecimiento y el perfil molecular (Louis et al., 2016; Perkins & Liu, 2016; Zarco et al., 2019).

**Tabla 2.** Extracto de clasificación de tumores por la OMS 2016.

Gliomas de bajo grado	Diagnóstico OMS	Grado OMS
<b>Astrocitoma difuso</b>	Astrocitoma difuso IDH mutado	Grado II
	Astrocitoma difuso IDH nativo	Grado II
	Astrocitoma difuso NOS*	Grado II
<b>Oligodendroglioma</b>	Oligodendroglioma IDH mutado y 1p19q codeletado	Grado II
	Oligodendroglioma NOS*	Grado II
<b>Oligoastrocitoma</b>	Oligoastrocitoma NOS*	Grado II
Gliomas alto grado	Diagnóstico	Grado OMS
<b>Astrocitoma anaplásico</b>	Astrocitoma anaplásico IDH mutado	Grado III
	Astrocitoma anaplásico IDH nativo	Grado III
	Astrocitoma anaplásico NOS*	Grado III
<b>Oligodendroglioma anaplásico</b>	Oligodendroglioma anaplásico IDH mutado y 1p/19q codeletado	Grado III
	Oligodendroglioma anaplásico NOS*	Grado III
<b>Oligoastrocitoma anaplásico</b>	Oligoastrocitoma NOS*	Grado III
<b>Glioblastoma</b>	Glioblastoma IDH mutado	Grado IV
	Glioblastoma IDH nativo	Grado IV
	Glioblastoma NOS*	Grado IV

**Nota:** \*NOS: no especificado, caso en los que se ha realizado el estudio molecular. Extraído y modificado de *Clasificación de tumores cerebrales* (Sinning, 2017).

De acuerdo con la clasificación de tumores del SNC de la OMS (2016), surge la necesidad de hacer estudios moleculares en tumores primarios (TP) del SNC tales como la mutación IDH, IDH<sup>w</sup> y co-delección 1p19q, esto para la correcta clasificación de tumores oligodendrogliales (Sinning, 2017).

Como se puede apreciar en la tabla anterior, esta clasificación se basa en los aspectos genómicos y de citodiferenciación, lo cual pretende agrupar a los pacientes con base a los distintos subtipos de TC. Siendo esto un parteaguas en el inicio de tratamientos personalizados, y específicos que tienen como blanco las alteraciones particulares de cada tumor (Louis et al., 2016; Perkins & Liu, 2016; Sinning, 2017).

### 1.3 Sintomatología

De acuerdo con Sinning (2017) y Alegría-Loyola (2017) los síntomas presentados por TC del SNC se dividen en dos grupos:

- a) Síntomas focales, los cuales se relacionan con la localización del tumor y su extensión.
- b) Síntomas generalizados, principalmente relacionados con el crecimiento tumoral y la presión intracraneal generalizada

Los síntomas y signos varían desde asintomáticos, hasta trastornos cognitivos y del comportamiento, crisis epilépticas, mareos, náuseas, cefalea intensa y persistente, pérdida del apetito, cambios en personalidad y fluctuaciones en el estado de ánimo (Taphoorn & Klein, 2004; Kaye & Laws, 2011; Schoenberg & Scott, 2011; Morgan & Ricker, 2017; Perkins & Liu, 2016; Parsons & Dietrich, 2021).

A continuación, se mencionan algunos de los factores que influyen en la sintomatología de los TC (Portellano 2007; Schoenberg & Scott, 2011; Perkins & Liu, 2016; Hendrix et al., 2017; Morgan & Ricker, 2017; Parsons & Dietrich, 2021).

- a) Localización específica del tumor
- b) Tamaño del tumor (correlaciona con la cantidad de tejido afectado, desplazamiento general de las estructuras cerebrales y presencia de hipertensión endocraneal)
- c) Invasión de tejido cerebral (puede hallarse en el parénquima cerebral o ejercer efecto de presión sobre la masa encefálica)
- d) Velocidad de crecimiento (a mayor crecimiento mayor sintomatología; menor crecimiento mayor readaptación y reaprendizaje)

Los TC representan un reto para la evaluación neuropsicológica, debido a que el daño cerebral por lo general es de manera progresiva -pero lenta- lo que permite una readaptación en el tejido cerebral, derivando en síntomas directos e indirectos en función de los procesos cognitivos y la conducta. Por lo que no hay que perder de vista que los trastornos neuropsicológicos no siempre corresponden a la localización exacta del tumor, puesto que puede haber factores que, debido a compresión contralateral, producto del tumor, se presenten síntomas difusos (Portellano, 2007; Jiang et al., 2021; Parsons & Dietrich, 2021).

En el siguiente capítulo se abordará de manera más amplia los diversos trastornos neuropsicológicos asociados a los TC del lóbulo frontal y temporal.

#### **1.4 Epidemiología Global**

Los tumores del SNC representan el 2% de todas las neoplasias. Como tasa de incidencia global se estima que los TCP tienen una incidencia de 10.82 casos por cada 100,000 personas al año (Louis et al., 2016; Ostrom, et al., 2016).

La OMS, respecto a la clasificación de tumores del SNC, reporta que los meningiomas (MG) son los TCP más comunes y representan el 36.4% de todos los casos, seguidos por los gliomas (GM), que constituyen el 27%. Dicho lo anterior cabe señalar que los GM representan el tipo de neoplasia más frecuente en adultos, con una incidencia de 14.07 casos por 100,000 personas al año, en comparación con 0.18 casos por cada 100,000 personas al año en infantes. De los tumores intra-axiales la localización más frecuente fue el lóbulo frontal 8.6%, seguida por el lóbulo temporal 6.4%, lóbulo parietal 4% y el de menos incidencia el lóbulo occipital 1.1% (Louis et al., 2016; Ostrom et al., 2016).

En un estudio realizado en Latinoamérica se reporta que, del 62,1% de tumores del SNC, en promedio, el 89% correspondería a TCP, de manera más específica a glioblastomas (GB). De manera general, como grupos etarios para la presencia de TCP el primer grupo corresponde a un 13% tomando como rango de edad a niños de 0 a 14 años; el 58% a personas de 15 a 64 años y el tercer grupo comprendido por personas adultas mayores de  $\geq 65$  años con un 27%. Lo anterior muestra una tendencia ligeramente mayor (52%), en hombres a comparación de la incidencia en mujeres (Bray & Piñeros, 2016).

De manera que, a pesar de ser considerada como una patología de baja incidencia, relativamente es considerada de suma relevancia por dos razones principales: en primer lugar, debido a que tiene una alta tasa de mortalidad; y en segundo, por la gran morbilidad que conlleva dicha patología (Chandana et al., 2008; Connelly & Malkin, 2007; McKinney, 2004; citado en Quach et al., 2017; Pourhanifeh et al., 2020).

Por su parte, Portellano (2007), menciona que los TC representan la segunda causa de muerte por lesión cerebral. Así pues, en países desarrollados el 14% de los pacientes que tienen un diagnóstico con tumor en el SNC tiene una supervivencia  $\geq 10$  años, cabe mencionar que, a medida que incrementa la edad de los pacientes diagnosticados también aumenta la tasa de mortalidad (Louis et al., 2016; Ostrom, et al., 2016; Barnholtz-Sloan et al., 2018).

De igual manera, se ha reportado que del 24%-40% de la población adulta diagnosticada con tumores en el SCN tienen una alta probabilidad de desarrollar eventualmente cáncer cerebral metastásico (Morgan & Ricker, 2017).

De acuerdo con las estimaciones de la Agencia Internacional para la Investigación sobre Cáncer (IARC, por sus sigilas en inglés) en su informe mundial sobre el cáncer

(2014), estima que el número de casos nuevos aumentará en un 70% en las próximas dos décadas (Sinning, 2017).

Para este apartado hay que tener en cuenta que la epidemiología de estos tumores es compleja y varios estudios que evalúan sus características demográficas y clínicas básicas encuentran gran heterogeneidad en la información (de Robles et al., 2014; Las Heras & Diocares, 2017).

## **1.5 Epidemiología Nacional**

De acuerdo con el reporte del Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI), en el año 2018 reportan que los tumores de encéfalo y SNC fueron la segunda causa de muerte en una población analizada de los 0-17 años en un período del 2011 al 2016. Se reporta que durante la infancia los tumores primarios del SNC de mayor incidencia son los astrocitomas, mientras que, en la adolescencia los tumores primarios del SNC de mayor incidencia son los ependimomas.

En tanto, en la población analizada de los 18-29 años, durante el mismo período; los tumores del SNC y más específicamente TCP, es menor su incidencia, sin embargo, se encuentran dentro de las 5 principales causas de muerte por cáncer en el país.

Por su parte, para las poblaciones entre los 30-59 años y de 60 años o más, de acuerdo con el reporte del INEGI durante el período del 2011-2016, los TC no se encuentran dentro de las 5 principales causas de muerte por cáncer.

## **1.6 Epidemiología del Hospital General de México**

De acuerdo con los datos proporcionados por el Hospital General de México, en la Unidad de Neurología y Neurocirugía, en el año 2018 se realizaron 125 procedimientos quirúrgicos correspondientes a “extracción de cuerpo extraño con incisión dentro del

cerebro”. Lo cual, de manera general, corresponde al 3.51% de todos los procedimientos realizados por la unidad, durante ese periodo.

## **1.7 Factores de riesgo**

Con base en Perkins & Liu (2016) la probabilidad de ser diagnosticado con un TC u otro tipo de cáncer en el SNC es de 0.6%. Sin embargo, hay ciertos factores que pueden llegar a predisponer a padecer esta patología.

Durante varias décadas ha existido un gran empeño en poder identificar otras causas relacionadas a TCP, desafortunadamente gran parte de ellos no ha mostrado una evidencia consistente. Por lo que, en este apartado, solo nos centraremos en revisar los factores con mayor consistencia empírica.

Diversos autores señalan que actualmente existen pocos factores de riesgo que se han establecido y asociado de manera adecuada en relación con los TC. Los cuales principalmente son: radiación ionizante y síndromes genéticos (Chandana et al., 2008; Connelly & Malkin, 2007; Wrensch et al., 2002 citados en Quach et al., 2017; Barnholtz-Sloan et al., 2018; Khan et al., 2019).

### **1.7.1 Factores genéticos**

Existen algunos síndromes genéticos tales como: esclerosis tuberosa (TSC1, TSC2), neurofibromatosis 1 y 2 (NF1, NF2); Síndrome de Von Hippel - Lindau (VHL); Síndrome familiar de cáncer Li-Feaumeni (p53); Síndrome de Turcot (APC, hMLH1, hMSH2, PMS2); Síndrome de Gorlin (PTCH1); y el síndrome de Cowden o hamartoma múltiple (PTEN). Los cuales como se muestra entre paréntesis, están determinados por la presencia de un oncogén específico lo cual determina mayor probabilidad de desarrollar un TCP (Sinning, 2017; Quach et al., 2017; Barnholtz-Sloan et al., 2018; Khan et al., 2019).

Por consiguiente, tener como antecedente heredofamiliar a un progenitor con tumor primario del SNC incrementa el riesgo de padecer un tumor en el SNC de un 70%, esto en comparación con la población en general. De igual manera, se ha reportado que tener un hermano consanguíneo con tumor en el SNC, se asocia con el doble de riesgo que el resto de la población en general (Hemminki et al., 2010 citado en Alegría-Loyola et al., 2017; Barnholtz-Sloan et al., 2018; Quach et al., 2017).

Esta susceptibilidad genética reside principalmente en las vías de reparación del ADN. Dichas vías incluyen la vía de reparación de escisión de base (BER, por sus siglas en inglés). Cualquier mutación en genes de esta vía se ha asociado con procesos de carcinogénesis (Khan et al., 2019).

Referente a estudios en marcadores genéticos realizados se ha observado la asociación entre polimorfismos de caspasa 8 (CAPS-8 proteína codificada por el gen CAPS8) con funciones primordiales en la regulación de apoptosis celular. En modelos genéticos dominantes (C / C + C / G vs. G / G), hubo un aumento estadísticamente significativo del 27% en la probabilidad de desarrollar TCP en adultos. Mientras que, en estudios de interacción gen-gen el polimorfismo MDM2 SNP309 T o G localizados en el gen promotor MDM2. En general se ha demostrado que existe una asociación entre tener los genotipos TG y GG vs con el genotipo TT, aumentando las probabilidades de desarrollar un TCP (Quach et al., 2017).

## 1.7.2 Factores de exposición

Alegría-Loyola et al., (2017) coinciden que uno de los factores de riesgo más importantes y estudiados en relación con los TCP son las radiaciones ionizantes. Principalmente debido a que se utilizan dentro del tratamiento en la génesis de sarcomas (SM), MG y en ocasiones de GM (Barnholtz-Sloan et al., 2018; Lian et al., 2017; Vienne & Ricard et al., 2019).

En estudios de seguimiento a poblaciones expuestas a radiación por indicaciones médicas durante la infancia se reportó una relación causal con la aparición de TC en años posteriores a la radioterapia con un tiempo posradiación de 10 a 20 años (Alegría-Loyola et al., 2017).

Así mismo, se ha reportado la incidencia de ciertos tipos de tumores que han sido relacionados con la radiación tales como los MG, GM y schwannomas (SM). El tiempo de latencia entre la exposición y la aparición de un MG o un GB inducido por la radiación es de 9 a 18 años y de 12 a 23 años de manera respectiva. También se ha sugerido que existe una relación entre la dosis aplicada y el riesgo, sin embargo, está no ha sido totalmente comprobado (Braganza et al., 2012; Barnholtz-Sloan et al., 2018).

De igual manera, este factor de riesgo se ha asociado como riesgo ocupacional en el personal de la salud que trabaja en el tratamiento o procedimientos de diagnóstico en el que se utiliza radiación, principalmente procedimientos que implican fluoroscopia. Se ha registrado una mayor incidencia de tumores primarios del SNC en comparación con el resto de la población (Aldana & Medina, 2020)

Se ha comprobado que la radiación perturba la fase del ciclo celular principalmente G1/S, que tiene como función la proliferación y señalización de apoptosis

celular, por lo que una falla en esta fase del ciclo celular llega a provocar un aumento en proliferación de células las cuales desencadenan un aumento y génesis tumoral (Naqvi et al., 2020).

De acuerdo con estudios de ARN no codificante (microRNA y miRNA), de los que se tiene información sobre su desregulación está asociada a múltiples enfermedades cerebrales. Principalmente la desregulación miR.134 se ha asociado con la deficiente participación de funciones reguladoras en genes mediadores de la proliferación cancerígena, principalmente la evidencia apunta a GB (Aldana & Medina, 2020; Pourhabifeh et al., 2020).

Estudios realizados en poblaciones expuestas a la radiación atómica, se observa un aumento en el número de casos de GM en comparación con poblaciones que no estuvieron expuestas (Vienne-Jumeau et al., 2019). De manera similar, existe mayor incidencia en tumores del SNC en pacientes expuestos a radiación por el uso de Tomografía Computarizada (TAC), se ha descrito como factor de riesgo el antecedente de realizarse más de dos tomografías, puesto que implica un riesgo de exposición a dosis de radiación ionizante (Cogliano et al., 2011 citado en Alegría-Loyola et al., 2017). De igual manera, se ha reportado que el uso de radioterapia como línea de tratamiento para algún tumor primario en el SNC, aumenta el riesgo del 55% de un tumor secundario en el SNC, en comparación con pacientes que no recibieron radioterapia (Pearce et al., 2012 citado en Alegría-Loyola et al., 2017).

La exposición ocupacional a productos de combustión también se ha documentado como un importante factor de riesgo, puesto que se ha reportado el incremento de tumores primarios del SNC de un 8% a un 20%, mientras que específicamente los productos de diésel se asocian con un mayor riesgo para GM (Cogliano et al., 2011 citado en Alegría-Loyola et al., 2017; Barnholtz-Sloan et al., 2018).

Otros estudios reportan una asociación fuertemente positiva en la exposición a pesticidas para desarrollar TCP, tanto en adultos como en infantes (Bassil et al., 2007 citado en Vienne & Ricard 2019).

Un estudio determinó que existe un aumento del 25% de probabilidad en hombres que se dedican a la agricultura de padecer un TCP, en relación con el resto de la población. Posiblemente lo anterior se puede relacionar con la asociación a la exposición de pesticidas (Quach et al., 2017).

### **1.7.3 Factores comportamentales**

Recientemente se ha relacionado la exposición a diversos compuestos químicos con el desarrollo de TC, principalmente GM. Tal es el caso del N-nitroso, el cual se encuentra en algunos alimentos de origen animal altamente procesados e inclusive en algunos de origen vegetal (Xie et al., 2016; Lian et al., 2017; Quach et al., 2017; Vienne & Ricard 2019).

En estudios reportados sobre el consumo de cigarro, reportan que el riesgo de MG se redujo en un 18% en mujeres no fumadoras, mientras que en varones fumadores el riesgo aumento un 39% en comparación con hombres no fumadores (Mandelzweig et al., 2009; Quach et al., 2017).

### **1.7.4 Factores comórbidos**

Respecto a enfermedades crónico-degenerativas, la diabetes mellitus se ha asociado como un factor de riesgo para el desarrollo de TCP, principalmente en mujeres, reportando un riesgo mayor del 24% en comparación con la población en general; sin embargo, esta asociación no se ha encontrado en hombres con la misma patología (Tong et al., 2012 citado en Alegría-Loyola et al., 2017). La hipertrigliceridemia se ha visto

asociada con el desarrollo de GM de alto grado. De igual manera pacientes con hipertensión arterial sistémica tienen mayor riesgo de desarrollar GM de alto grado (Edlinger et al., 2012 citado en Alegría-Loyola et al., 2017).

Se ha demostrado que la enfermedad neurodegenerativa de Parkinson es un factor de riesgo, ya que aumenta la probabilidad de un TCP en un 50%, en comparación con la población general (Ong et al., 2014 citado en Alegría-Loyola et al., 2017).

Un estudio observacional reportó que existe una asociación estadísticamente significativa entre la epilepsia y el riesgo a desarrollar TCP aumentando la probabilidad de que de desarrollarlos sean de naturaleza maligna (Khan et al., 2011 citado en Quach et al., 2017).

Mientras que, en pacientes con diagnóstico de VIH/SIDA, se ha reportado un mayor riesgo (entre el 2% a 5%) de desarrollar un tumor primario de SNC en comparación con la población general (Edlinger et al., 2010 citado en Alegría-Loyola et al., 2017; Quach et al., 2017).

La asociación entre estos factores de riesgo se da principalmente en estudios relacionados con el daño en la transcripción y reparación del ADN, lo cual, por ende, lleva a mutaciones genéticas, en genes específicos que se han asociado con la apoptosis celular creando fallas en la regeneración celular. Lo anterior, abre una ventana de oportunidad para nuevas explorar nuevas opciones terapéuticas clínicas inclinadas a la terapia genética en los TC (Aldana & Medina, 2020; Pourhanifeh et al., 2020).

## **1.8 Factores de protección**

### **1.8.1 Factores de protección biológicos**

Ricard y colaboradores (2012) han reportado que personas con condiciones alérgicas se encuentran relativamente protegidos de desarrollar TC, a pesar de que aún no se conoce con precisión los mecanismos que actúan como protección; sin embargo, se relaciona con una disminución en la expresión de la cadena alfa del receptor de la interleucina 2 en las células T reguladoras, las cuales se conocen como CD25. A su vez, en otros estudios, se evaluó la asociación de los niveles de inmunoglobulina E como marcadores de enfermedades alérgicas y hallaron una asociación inversa estadísticamente significativa entre los niveles de inmunoglobulinas E como marcador de enfermedad alérgica y su relación como factor protector para TCP, específicamente de GM (Schlehofer et al., 2011 y Calboli et al., 2011; citados en Quach et al., 2017; Barnholtz-Sloan et al., 2018).

Lo anterior, al igual que la clasificación molecular previamente descrita en el apartado de clasificación de TCP, abre una área de oportunidad para terapias con modulación inmunológica de los tumores del SNC (Triplett et al., 2012 citado en Alegría-Loyola et al., 2017).

### **1.8.2 Factores protectores de naturaleza conductual**

Se ha asociado un menor riesgo de TCP -específicamente con el riesgo a GM- en pacientes que toman anticonceptivos hormonales de manera regular, en comparación con mujeres que no los han utilizado (Qi et al., 2013 citado en Alegría-Loyola et al., 2017).

De acuerdo con la revisión realizada por Quach et al., (2017) el consumo de suplementos prenatales tales como el ácido fólico, disminuye el riesgo de padecer TCP sobre todo durante las primeras etapas de la vida.

Estudios recientes, han encontrado una relación de factor protector con el uso prolongado de la aspirina y medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, principalmente en los GM. Debido a que actúan en la inhibición de la producción de prostaglandinas por medio de la supresión de enzimas ciclooxigenasas. Sin embargo, se sugieren mayores estudios para poder entender adecuadamente los mecanismos por las cuales podría ser un factor protector (Ostrom et al., 2019).

Por su parte, se ha reportado la asociación de beneficios protectores y la reducción en la incidencia de TCP, principalmente GM, con en el uso de medicamentos de la familia de estatinas, que tienen como mecanismo de acción la inhibición de la hidroximetilglutaril-coenzima A reductasa, usadas principalmente en el tratamiento del hipercolesterolemia. Lo anterior, se ha relacionado con la probabilidad de que varios de estos medicamentos son permeables en la barrera hematoencefálica y podrían estar contribuyendo en la reducción de la pro-inflamación de células cerebrales (Gaist et al., 2013; Greenland, 2017; citados en Ostrom et al., 2019).

Por último, se ha descrito que una dieta alta en frutas, verduras, vitamina A y pescado fresco, podría ayudar a reducir el riesgo de desarrollar principalmente GB. Si bien, aún no se conocen los procesos bioquímicos exactos en cómo se producen los factores de protección, en modelos animales se ha estudiado principalmente la relación de beneficios de protección con el pescado, demuestran que debido al alto contenido de ácidos grasos polisaturados (AGP por sus siglas en inglés) producen un efecto antiinflamatorio y antitumoral a través de múltiples mecanismos bioquímicos, incluyendo la inducción regulada de apoptosis inhibición de crecimiento, antioangiogénesis y mejorando el sistema inmunitario (Lian et al., 2017).

A modo de cierre de estas dos últimas secciones, no hay que perder de vista la complejidad de la patología de los TCP y, aunado a esto su variabilidad de subtipos, por

lo que estos estudios no se pueden generalizar a todos los tipos de TC, ya que como se ha hablado desde el inicio del capítulo, coexisten diversos factores, biológicos (hereditarios, metabotrópicos, etc.), factores del contexto ya sea por ocupación profesional, dieta alimentaria, exposiciones ambientales, elementos bioquímicos, etc. A su vez, su baja incidencia ha dado como limitación que la mayoría de los estudios sólo se han centrado en un número reducido de tipos de TC.

Otra limitante de estos factores de riesgo y de protección es que la mayoría de los estudios se realizan en poblaciones europeas. De acuerdo a la literatura (Ostrom et al., 2019), los estudios genéticos pueden variar de acuerdo a las diversos tipos de razas, así mismo los factores ambientales y de alimentación dependen en gran medida de las culturas con las cuales se realice la investigación. Por lo tanto, para futuras investigaciones epidemiológicas se debe incorporar estas referencias basadas en las diversas poblaciones conocidas y que dichas investigaciones tengan el potencial de relevar información sobre el riesgo de desarrollar TCP y la etiología generalizable para poblaciones globales generales.

## **1.9 Tratamiento**

De manera general, existen tres principales líneas de tratamiento para TP del SNC, los cuales son; cirugía, radioterapia y quimioterapia. El manejo depende de la localización, histopatología, y características propias del tumor (*ver tabla 3*).

**Tabla 3.** *Tratamiento general de tumores primarios frecuentes del SNC de acuerdo con el Instituto Nacional de Cáncer (NCS por sus siglas en inglés).*

Tumor	Tratamiento
Astrocitoma no infiltrante	Qx+(Rt)
Astrocitoma anaplásico	Qx+Rt
Astrocitoma de alto grado	Qx+ Rt+ (Qt)
Glioblastoma multiforme	Qx+Rt+Qt
Glioma mixto	Qx+Rt+ (Qt)
Meningioma no especificado	Qx+(Rt)
Meningioma anaplásico	Qx+Rt

*Nota:* QX= Cirugía; Rt=radioterapia; QT=quimioterapia; ()= tratamiento opcional. Extraído y modificado de “Tumors of the central nervous system” (Alegría-Loyola et al., 2017)

### 1.9.1 Cirugía

La cirugía (Qx) es el tratamiento (Tx) de primera elección para la mayoría de los tumores intracraneales. Específicamente en los TP del SNC juega un papel primordial en el Tx del paciente, pues no sólo tiene como objetivo el reducir o eliminar el tejido tumoral, sino a su vez aliviar la tensión endocraneal y mejorar síntomas focales y secundarios, así como prevenir el desplazamiento y/o invasión de tejido cerebral sano (Fang et al., 2016; Jung et al., 2020). De igual manera, también tiene la función de obtener el tejido para un análisis histopatológico con el cual se pueda complementar el plan de Tx. En algunos casos, la intervención quirúrgica funge como tratamiento curativo, específicamente en aquellos TP de bajo grado y no infiltrantes (Perkins & Liu, 2016; Schoenberg & Scott, 2011; Prabhu et al., 2010 citado en Alegría-Loyola et al., 2017; Jung et al., 2020).

Para los neurocirujanos representa un gran desafío la resección del TC en su totalidad, sin llegar a afectar regiones funcionales importantes. Por ello, integran métodos tecnológicos avanzados que les brinda la posibilidad de proteger las funciones cognitivas, tales como: resonancia magnética funcional preoperatoria, neuronavegación, cirugía con

paciente despierto, mapeo transcortical, entre otras. Dichas técnicas, muchas veces se complementan entre sí y en conjunto suman información valiosa que debe ser considerada al momento de ejecutar la intervención quirúrgica. Así mismo, es de suma importancia destacar la invaluable aportación de la neuropsicología durante todo el proceso de evaluación de los pacientes tanto en etapas preoperatorias, intraoperatorias y postoperatorias (Fang & Jiang, 2016; Jung et al., 2020).

### **1.9.2 Radioterapia**

La radioterapia (Rt) es un tratamiento estándar para el manejo de GM de alto grado. La Rt convencional consta de un rango de Tx diario que va de 25 a 35 sesiones por un lapso de 5 a 7 semanas, lo anterior dependiendo de la histopatología y la localización del tumor. Mientras que, la radiocirugía estereotáxica (RCE) consta de una sesión, la cual de acuerdo con las características propias de cada tumor pueden extenderse a dos o tres días más de exposición. Por lo regular se utiliza de manera paliativa en tumores recurrentes. La Braquiterapia (BQT), es un tipo de Rt, la cual consiste en la localización de un implante radioactivo directamente dentro del tumor (Schoenberg & Scott, 2011; Perkins & Liu, 2016; Ryu, et al., 2014; Flores & Sebastian, 2021).

### **1.9.3 Quimioterapia**

En la actualidad el fármaco estándar para el manejo de neoplasias primarias cerebrales es la temozolamida, la cual actúa de manera directa sobre la metilación del ADN, rompiendo la doble cadena, generando con esto apoptosis celular (Alegría-Loyola et al., 2017; Flores & Sebastian, 2021).

Estudios reportan que existe un mejor pronóstico en tratamientos combinados; por ejemplo, se ha observado que la combinación de temozolamida con Rt aumenta la esperanza de vida  $\geq 5$  años en pacientes diagnosticados con GM de alto grado en

comparación con pacientes que solo recibieron Rd individual (Schoenberg & Scott, 2011; Perkins & Liu, 2016; Stupp et al., 2010 citado en Alegría-Loyola et al., 2017).

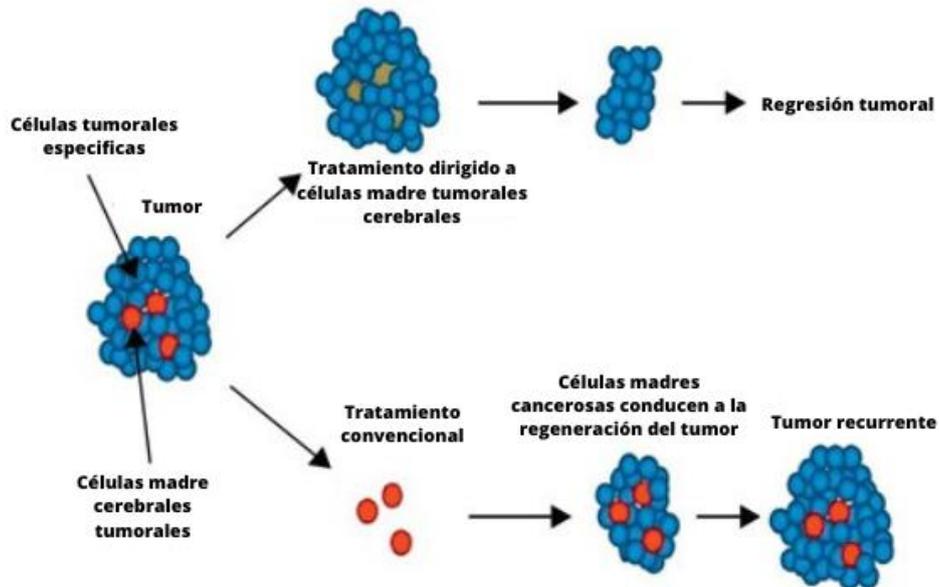
Actualmente se encuentran en estudio medicamentos que pertenecen a la quimioterapia, tales como bevacizumab, el imatinib y el irinotecán, en los cuales hasta ahora se ha reportado un efecto de inhibición en el crecimiento de tumores en el SNC (Rinne et al., 2012; Perkins & Liu, 2016).

#### **1.9.4 Retos del tratamiento convencional**

Uno de los mayores retos dentro del tratamiento de neoplasias es debido a la naturaleza dinámica de las modificaciones del ARN postranscripcional, puesto que, dichas modificaciones brindan la oportunidad a las células tumorales de adaptarse a los cambios microambientales. Lo cual conlleva a un proceso acelerado de la oncogénesis y en algunos tipos de TC a la quimiorresistencia (Rojas et al., 2012).

A pesar de la agresividad de estas terapias, en ocasiones, las células madre tumorales (CMT) desarrollan mecanismos de resistencia tumoral a estos tratamientos convencionales (TxC). El objetivo de estas terapias ortodoxas es destruir a las células tumorales y no tumorales, sin embargo, existen subpoblaciones de CMT que en algunos subtipos de tumores hacen que el tumor se regenere (*ver figura 4*) (Rojas et al., 2012; Pourhanifeh et al., 2020).

**Figura 4.** *Terapia convencional vs terapia dirigida a células madre tumorales (CMT)*



*Nota:* En ocasiones la terapia convencional no puede eliminar a las CMT por lo que el tumor regresa. Mientras que, si existe una terapia dirigida a las CMT puede existir una regresión tumoral. Por tanto, en tratamientos de última generación se hace hincapié en la necesidad de atacar ambas vías. *Figura tomada de "Stem cells: Implications in the development of brain tumors"* (Rojas et al., 2012).

Lo anterior, tiene implicaciones importantes al momento de generar nuevas estrategias terapéuticas, por lo que en años más recientes se les ha dado un importante peso a los tratamientos moleculares, enfocados de manera general a terapia génica (Pourhanifeh et al., 2020).

### 1.9.5 Efectos secundarios de tratamiento

A pesar de que la extirpación quirúrgica del tumor implica un riesgo en las alteraciones de las funciones cognitivas, existe evidencia que indica que también puede ocurrir un impacto positivo en la minimización de síntomas cognitivos previos a la resección tumoral (Fang et al., 2016).

Por su parte, Cabrera et al., (2016) reportan que, de acuerdo al seguimiento de pacientes sometidos a cirugía de resección tumoral, se han encontrado cambios

significativos en el comportamiento, personalidad y funciones ejecutivas, esto debido a la posible interrupción de redes frontosubcorticales; sin embargo también mencionan que podrían estar relacionados con el volumen de la cavidad quirúrgica, tumor residual así como las anomalías inespecíficas de la sustancia blanca, tras someterse a tratamientos de radioterapia y quimioterapia.

### 1.10 Pronóstico

La incidencia de desarrollar un TCP es de 6.4 a 10.82 por 100,000 personas por año, con un promedio de tasa de supervivencia de 5 años el 33.4% de las personas diagnosticadas. Esta tasa varía ampliamente dependiendo el tipo y subtipo específico de TCP (Louis et al., 2016; Ostrom, et al., 2016; Perkins & Liu, 2016).

Sin embargo, de manera individual el pronóstico de una persona con TCP depende de varios factores (*ver tabla 4*).

**Tabla 4.** Factores asociados al pronóstico de supervivencia en pacientes con tumor primario del SNC.

Factor	Pronóstico
Histopatología del tumor	A mayor es el grado de diferenciación tumoral, peor es el pronóstico del paciente
Edad del paciente	En general los pacientes más jóvenes tienen mejor pronóstico. Pacientes menores 60 años son los que tienen mayor supervivencia
Extensión del tumor residual	A mayor es la extensión o completa resección del tumor, mejor es el pronóstico del paciente.
Localización	Cuanto más cercano esté el tumor al tallo o cuanto más infiltrativo sea, será peor el pronóstico. De manera general los tumores frontales tienen un mejor pronóstico
Estatus funcional neurológico	Se mide por medio de la escala de Karnofsky; un resultado >70 indica un mejor pronóstico a corto plazo
Metástasis	Indican un mal pronóstico a corto plazo
Recurrencia	Generalmente indica un mal pronóstico

**Nota:** Extraído de “*Tumors of the central nervous system*” (Alegría-Loyola et al., 2017).

En este primer capítulo se abordaron de manera general los principales temas que permiten introducirnos al mundo de las neoplasias cerebrales. A modo de resumen, algo que es clave resaltar para el siguiente capítulo es la diversidad de tipos de tumores y la variabilidad de los síntomas. Por ende, en el siguiente capítulo se aborda la evaluación neuropsicológica, y alteraciones cognitivas propias de los pacientes con tumores cerebrales.

## Capítulo II

### Evaluación Neuropsicológica en tumores cerebrales

Este segundo capítulo tiene como objetivo dar a conocer qué es la evaluación neuropsicológica, sugerencias de evaluación neuropsicológica en pacientes con tumor cerebral de acuerdo con las guías internacionales, la contextualización de algunas de las dificultades de la evaluación neuropsicológica en pacientes con esta patología, finalizando con las alteraciones reportadas en la literatura en los lóbulos frontales y temporales, así como hallazgos neuropsicológicos en pacientes con tumor cerebral.

#### 2.1 Definición de neuropsicología

Para iniciar este capítulo es primordial tener en claro cuál es la definición de Neuropsicología, entendiendo por esta a la disciplina que estudia las relaciones existentes entre las funciones cerebrales y la conducta humana (Villa et al., 2016). De manera general, se basa en un análisis sistematizado de las alteraciones conductuales, las cuales se asocian a alteraciones de la actividad cerebral, que pueden estar relacionadas con patologías, daño o inclusive con modificaciones experimentales. Luria en 1970 (citado en Ardila & Ostrosky, 2015) menciona que la neuropsicología tiene dos principales objetivos:

1. Poder delimitar las lesiones cerebrales causantes de alteraciones conductuales específicas, lo cual implica que se pueden desarrollar métodos de diagnóstico temprano; así como, poder hacer una localización precisa del daño.
2. La investigación neuropsicológica aporta un análisis factorial que conlleva a una mejor integración del entendimiento de los componentes de los procesos

cognitivos, los cuales son el resultado de la actividad integrada de diferentes partes del cerebro.

Por su parte, Portellano (2007) menciona 4 principales objetivos dentro de la evaluación neuropsicológica, los cuales se enlistan a continuación:

- Conocer el impacto del daño cerebral en los diversos procesos cognitivos, en la conducta, personalidad y emoción del individuo.
- Coadyuvar al diagnóstico integral y minucioso de patologías neurológicas y psiquiátricas.
- Realizar programas de rehabilitación especializados e individualizados para cada paciente. Teniendo como guía principal los procesos cognitivos a rehabilitar y los procesos preservados con los cuales se pueden generar, teniendo en cuenta la validez ecológica.
- Supervisar la evolución del paciente

A su vez, Lezak y colaboradores (2012) (citado en Villa et al., 2016), mencionan que la evaluación neuropsicológica hace referencia a la evaluación del cerebro a través de su función conductual, la cual difiere de la evaluación neurológica. De acuerdo a la evaluación neuropsicológica el patrón del déficit manifestado se asocia con la función cerebral, en un entorno hospitalario esto permite guiar a los demás profesionales de la salud en las decisiones para el tratamiento y manejo del paciente, así como el poder proveer de información al familiar para poder reconocer y comprender los déficits cognitivos, lograr adaptarse a los cambios, poder establecer expectativas y metas reales en el funcionamiento futuro del paciente (Schoenberg, 2011).

Por tanto, la evaluación neuropsicológica no solo se orienta a decisiones diagnósticas, sino también al desarrollo de programas de rehabilitación. Puesto que permite un examen detallado de las deficiencias que subyacen a la lesión (Ardila & Ostrosky, 2015).

Una vez dicho lo anterior, bajo el contexto de la evaluación neuropsicológica en pacientes con TC, algunas de sus funciones es realizar evaluaciones antes de un procedimiento quirúrgicos para la comprensión per se de las dificultades cognitivas del paciente y a su vez poder realizar un mapeo de estas funciones previas a la resección quirúrgica. Posterior al procedimiento se pueden realizar teniendo como objetivos tres puntos clave; primero, para saber la evolución del paciente y poder realizar un plan de intervención neuropsicológica, en segunda instancia, identificar algunos déficits provocados por la resección tumoral, y finalmente, poder identificar los déficits provocados por tratamientos fisicoquímicos como radiación y quimioterapia (Barros, 2012 citado en Costa et al., 2018).

De acuerdo con Villa et al., (2016) existen dos principales procesos metodológicos en la exploración y evaluación neuropsicológica. La primera consiste en hacer la selección de una o varias pruebas o tareas neuropsicológicas de acuerdo con las características de cada paciente; Por su parte la segunda se centra en la sistematización y esquematización de una batería neuropsicológica completa, es decir un conjunto de tareas ya preestablecidas que darán como resultado un perfil neuropsicológico general de acuerdo con las especificaciones de cada batería. Es importante hacer este señalamiento ya que en la evaluación de TC se han utilizado estos dos métodos de manera amplia, sin embargo, para fines prácticos de este trabajo nos enfocaremos en el primer método del cual se hablará de manera más amplia en el siguiente capítulo.

## 2.2 Evaluación neuropsicológica en pacientes con tumor cerebral

Respecto a evaluación neuropsicológica en pacientes con TC, hoy en día en México, no existe una prueba o batería neuropsicológica estandarizada que se utilice para la evaluación de estos pacientes, principalmente debido a que el conjunto de alteraciones cognitivas suelen ser de características múltiples que van en función de la variabilidad específica del tumor, así como del individuo que se enfrenta a este tipo de patología, pues estos pacientes tienden a tener una fatiga cognitiva mayor, por lo que se sugiere que las evaluaciones se realicen en un lapso de tiempo breve. Por último, al tipo de ingreso hospitalario de estos pacientes, ya que muchos llegan a ser hospitalizados de emergencia y no se cuenta con el tiempo suficiente para realizar una evaluación neuropsicológica completa (Taphoorn & Klein, 2004; Robinson et al., 2015; Lang et al., 2017).

De acuerdo con las guías para evaluación neuropsicológica de otros países, principalmente de Norte América en pacientes con tumores cerebrales (Robison et al., 2015; Dallabona et al., 2017), proponen que los dominios cognitivos que deben evaluarse son: Atención y concentración; Lenguaje (receptivo y expresivo); Habilidades visuoespaciales, perceptivas y espaciales; Aprendizaje y memoria; Funciones ejecutivas; Fluctuaciones del estado de ánimo.

Dallabona et al., (2017) sugiere importante considerar puntos claves y específicos para la planificación y realización de la evaluación de pacientes con en esta patología, tales como:

- i. Localización específica del tumor (si existe daño local, cuáles son las posibles alteraciones que provoca el tejido cerebral).

- ii. El tamaño del tumor correlaciona con la cantidad de tejido afectado (desplazamiento general de estructuras cerebrales y la presencia de hipertensión endocraneal).
- iii. Invasión del tejido cerebral (puede hallarse en el parénquima cerebral o ejercer un efecto de presión sobre la masa encefálica).
- iv. Velocidad de crecimiento (los tumores de crecimiento rápido proporcionan un conjunto de sintomatología más amplia y diversa, mientras que los tumores de crecimiento lento propician la existencia de procesos permanentes de adaptación y aprendizaje celular).

Una vez que está claro el papel de la Neuropsicología e importancia de la evaluación neuropsicológica, así como algunas de las dificultades y recomendaciones en la evaluación de tumores cerebrales, el siguiente apartado de este capítulo pretende dar un panorama general del lóbulo frontal y temporal, así como la descripción de las funciones cognitivas a las que se les asocia de manera anatómica, posteriormente se revisarán algunos de los hallazgos reportados en la sintomatología clínica en evaluación neuropsicológica en pacientes por tumor cerebral en estas regiones.

### **2.3 Lóbulo frontal**

Los lóbulos frontales representan una extensa área, aproximadamente un tercio de toda la superficie cortical del cerebro. Anatómicamente se localiza anterior a la cisura central y sus principales límites están comprendidos por las cisuras centrales y laterales, con sus respectivas extensiones (Portellano, 2007).

Dicha área está involucrada de diversas maneras, tanto indirectas o directas en el pensamiento, comportamiento y emociones. De igual manera implica habilidades motoras (tanto gruesas como finas), habilidades motoras secuenciadas, así como la inhibición y automatización de estas. Así mismo, son el sustrato neurofisiológico más

importante en la ejecución de las funciones ejecutivas, las cuales incluyen distintos tipos de atención, razonamiento, juicio, resolución de problemas, creatividad, regulación emocional, control e inhibición de impulsos, autorregulación, monitoreo, memoria de trabajo (Schoenberg & Scott, 2011).

Grosso modo, podemos dividir al lóbulo frontal en dos grandes regiones: la corteza motora, situada en la zona más posterior de los lóbulos frontales, y la corteza prefrontal, localizada en la región anterior. La diferencia entre estas dos grandes divisiones es que la corteza prefrontal no tiene comunicación directa con las áreas motoras primarias, sin embargo, posee conexiones con las cortezas de asociación, tales como el lóbulo temporal, parietal y occipital. De igual manera recibe información del sistema límbico, por lo que tiene una función reguladora en dicho sistema (Portellano, 2007).

Así pues, se ha descrito ampliamente la función e importancia del lóbulo frontal en múltiples sistemas y funciones cognitivas. A pesar de que existen diversas formas de dividir al lóbulo frontal, nos centraremos en las divisiones descritas por Schoenberg y Scott (2011) y Portellano (2007). Dividendo al lóbulo frontal en cuatro amplias áreas (*ver tabla 5*).

- a) Corteza motora primaria
- b) Corteza premotora
- c) Opérculo frontal (área de Broca)
- d) Corteza prefrontal
  - I. Dorsolateral prefrontal
  - II. Frontomedial /cíngulo anterior
  - III. Orbitofrontal (lóbulo frontal ventral)

**Tabla 5. Divisiones anatomofuncionales del lóbulo frontal.**

Área anatómico funcional	Divisiones	Áreas de Brodmann
Corteza motora posterior del lóbulo frontal	Corteza motora primaria Inicio de la actividad motora voluntaria	Homúnculo de Penfield Inicio de fascículos corticoespinales 4
	Córtex premotor	6
	Corteza premotora Programación de la actividad motora	Área motora suplementaria 6,8,10,44,45
	Campos visuales de los ojos	6,8,9,10
Opérculo frontal Lenguaje expresivo	Parte opercular (área de Broca)	44
	Parte triangular (área de Broca)	45
Corteza prefrontal Mitad anterior del lóbulo frontal	Área dorsolateral (Se consideran regiones de asociación supra modal, está asociada con diversos procesos tales como planeación, memoria de trabajo, fluidez (verbal y de diseño), solución de problemas, generación de hipótesis y estrategias, procesos involucrados en seriación, secuenciación, flexibilidad mental) (Stuss & Alexander, 2002 citado en Flores et al., 2012).	8,9,10,11,44,45,46,47
	Área cingulada (motivación y atención sostenida)	8,9,10,12,24,32
	Área orbital (regulación emocional y de la conducta)	10,11,13,47

**Nota:** Tomada y modificada de “Introducción a la neuropsicología” Portellano (2007).

A continuación, se describen brevemente las principales áreas del lóbulo frontal, así como algunos síntomas relacionados a lesiones.

### **2.3.1 Corteza motora**

La principal función de la corteza motora radica en el control de las actividades motoras voluntarias, las cuales incluyen el lenguaje oral y la escritura. De acuerdo con las áreas anatomofuncionales descritas en *la tabla 4*. Se divide en tres regiones principalmente:

- i. Corteza motora primaria
- ii. Corteza premotora
- iii. Opérculo (área de Broca)

La corteza motora primaria, se sitúa en la parte más posterior de los lóbulos frontales (giro precentral), (*ver figura 5*). Contiene el “homúnculo” motor el cual tiene una representación somatotópica de la función motora del cuerpo (Schoenberg & Scott, 2011). En esta área se origina la vía piramidal, la cual es la encargada de transmitir los órdenes de los movimientos voluntarios hacia las neuronas de regiones del tronco cerebral y médula espinal, de manera contralateral. Las neuronas de dicha área proyectan a todas las motoneuronas contralaterales del cuerpo, especialmente controlan la actividad motriz de las extremidades, músculos faciales, por ende, está involucrado el movimiento fonarticulario (Portellano, 2007).

Esta corteza tiene proyecciones eferentes hacia la médula espinal, núcleos de los nervios craneales, ganglios de la base y núcleos rojos, los cuales forman parte del tracto corticoespinal o corticobulbar, respectivamente. Recibe información de áreas premotoras, es decir de la corteza motora suplementaria (Schoenberg & Scott, 2011).

Algunas de las lesiones que involucran a la corteza motora primaria van desde la debilidad contralateral, la cual en un inicio puede presentarse como una hemiplejía, hasta la parálisis contralateral, presentando pérdida de la movilidad voluntaria (Portellano, 2007). Lesiones más amplias pueden llegar a presentarse como una hemiparesia espástica, mientras que algunas más reducidas se presenten como falta de coordinación. Cabe destacar que pacientes con tumor cerebral en zona del lóbulo frontal llegan a presentar estas dificultades motoras, ya sea en extremidades inferiores, superiores o inclusive en todo el hemicuerpo, ya sea derecho o izquierdo, dependiendo dónde se encuentra la lesión.

### **2.3.2 Corteza premotora**

Situada en la parte anterior de la corteza motora primaria (*ver figura 5*), es el área responsable de la programación de las actividades motoras. Algunas de sus funciones principales competen en automatizar, organizar y almacenar los diversos programas motores de acuerdo con experiencias previas, lo cual contribuye a la adecuada ejecución de movimientos, como anteriormente se ha mencionado, sus fibras se proyectan directamente a la corteza motora primaria (Portellano, 2007).

Lesiones en esta área pueden no ocasionar alteraciones severas siempre y cuando el área contralateral asuma sus funciones, aunque puedan quedar secuelas, como la dificultad en la fluidez de los movimientos, alteraciones en la marcha y apraxias (Shoenberg y Scoott, 2011 & Portellano 2007). A su vez, se divide en:

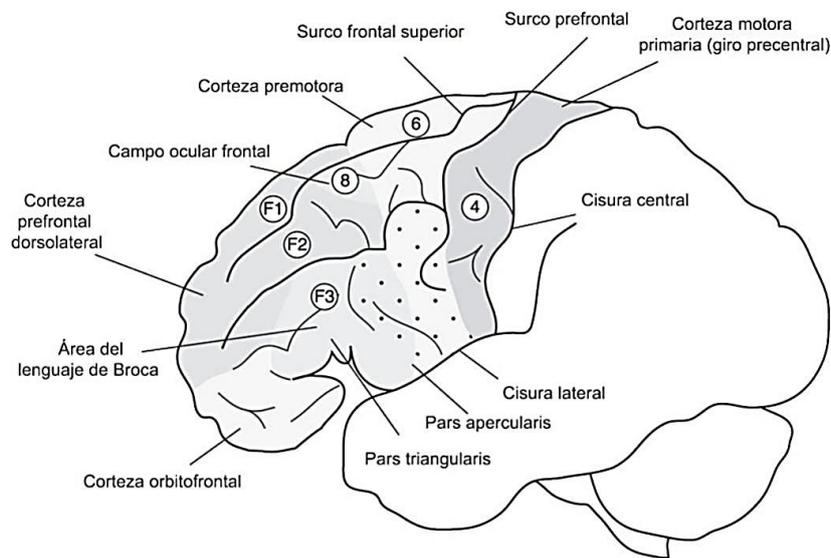
- a) **Córtex premotor:** su función principal es la preparación de los programas motores del movimiento. Tiene proyecciones hacia los músculos proximales, mientras recibe información del cerebelo a través del tálamo.

- b) Área motora suplementaria: proyecta fibras sobre los músculos distales, y recibe información principalmente de ganglios basales.
- c) Campos visuales de los ojos: responsable del control de los movimientos oculares. Importante función en el rastreo visual y recibe proyecciones del lóbulo occipital.

### 2.3.3 Opérculo

Esta zona se ha relacionado principalmente en la coordinación de los movimientos de la boca, laringe faringe y órganos respiratorios, los cuales regulan la expresión en el lenguaje y también de los movimientos de la escritura (ver figura 5). Esta área se considera de asociación motora dentro del centro de lenguaje expresivo (tanto oral como escrito), aquí se integran aspectos motivacionales y semánticos que están relacionados con la planificación motora del lenguaje (Portellano, 2007).

**Figura 5.** *Corteza frontal*



**Nota:** Representación esquemática lateral de la corteza frontal en la que se indican los giros, surcos y áreas funcionales. En esta vista, la corteza prefrontal está representada por la corteza prefrontal dorsolateral y corteza orbital. El resto de la corteza frontal que se observa en esta imagen es corteza motora F1, giro frontal superior; F2, giro frontal medio; F3, giro frontal inferior. Tomada y modificada de *“El cerebro y la conducta: neuroanatomía para psicólogos”* (Clark et al., 2019).

### 2.3.4 Corteza prefrontal

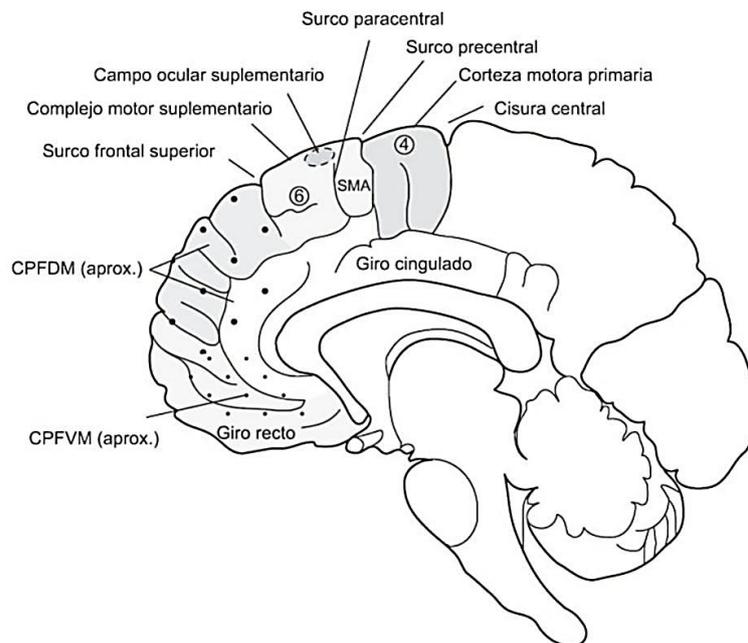
Su nombre deriva a que se encuentra en el área del lóbulo frontal donde recibe las entradas (es decir, fibras aferentes) del núcleo dorsomedial del tálamo (*ver figura 6*). De igual manera tiene amplias conexiones aferentes y eferentes con los lóbulos temporales, parietales y occipitales, así como fibras reverberantes (en otras palabras, fibras de entrada y salida), a regiones subcorticales, las cuales incluyen a los ganglios basales, tálamo, hipotálamo y tegmento (Schoenberg & Scott, 2011).

Juega un papel primordial en la cognición, conducta y actividad emocional, en otras palabras, es el área cerebral en donde se llevan a cabo las funciones ejecutivas.

Como se refiere en la *tabla 5*, se divide en tres principales áreas anatomofuncionales:

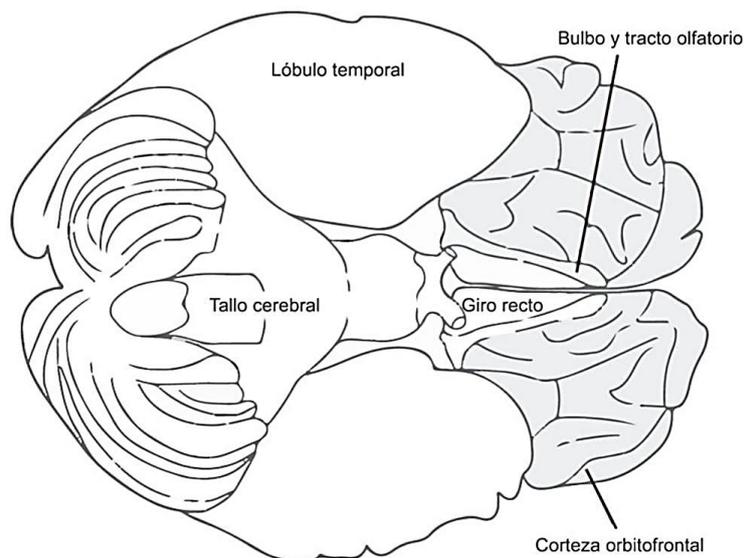
- a) Dorsolateral: sus conexiones principales las establece con áreas temporales, parietales y occipitales. Relacionada con la memoria de trabajo, organización temporal del comportamiento, razonamiento, formulación de conceptos. Permite las asociaciones intermodales para los procesos cognitivos, promoviendo la interacción entre la información sensorial y núcleos límbicos (*ver figura 5 y 6*).
- b) Cingulada: Se relaciona con áreas implicadas en procesos motivaciones y la atención sostenida. Cabe mencionar que incluye áreas propias del córtex premotor, córtex prefrontal y córtex límbico, (*ver figura 6 y 7*).
- c) Orbital: Participa de manera activa en la selección de objetivos y la regulación de los procesos emocionales, mantiene conexiones con el sistema límbico (*ver figura 7*)

**Figura 6.** *Corteza frontal medial*



**Nota:** Representación esquemática medial de la corteza frontal. En esta vista, la corteza prefrontal está representada por la corteza prefrontal dorsomedial (CPFMD), la corteza prefrontal ventromedial (CPFVM) y la corteza prefrontal orbital, incluyendo el giro recto. La corteza premotora y el complejo motor suplementario, incluyendo el área motora suplementaria (AMS), representan la corteza motora en la superficie medial. Tomada y modificada de “*El cerebro y la conducta: neuroanatomía para psicólogos*” (Clark et al., 2019).

**Figura 7.** *Corteza frontal ventral*



**Nota:** Representación esquemática ventral de la corteza frontal. La corteza prefrontal orbitofrontal se extiende del giro recto hasta la convexidad ventromedial. Tomada y modificada de “*El cerebro y la conducta: neuroanatomía para psicólogos*” (Clark et al., 2019).

De acuerdo con Portellano (2007), Lezak definió las funciones ejecutivas como la capacidad del ser humano para formular y cumplir metas, planificar objetivos, y ejecutar metas de acuerdo con el medio ambiente de manera eficaz. Así pues, las Funciones Ejecutivas (FE), son los procesos que se encargan de organizar y monitorizar la conducta de un individuo, de acuerdo con las demandas ambientales. Stuss y Benson (1986) citado en (Portellano 2007), Se entiende por FE a los procesos variados que están en estrecha relación con procesos cognitivos y emocionales. Algunos de estos procesos se enlistan a continuación:

- a) Capacidad para planificar, anticipar, modular, seleccionar o inhibir estímulos ambientales e internos.
- b) Monitorización en el cumplimiento y ejecución de tareas, metas y objetivos.
- c) Selección, modulación, previsión, anticipación en objetivos o conductas meta.
- d) Flexibilidad cognitiva
- e) Fluidez ideatoria
- f) Selección, modulación e inhibición de procesos atencionales
- g) Formulación de conceptos y pensamiento abstracto
- h) Memoria de trabajo
- i) Organización secuencial temporal de la conducta
- j) Autoconciencia

Dichas funciones organizan, planifican, supervisan, modulan y coordinan los procesos relacionados con la atención, memoria, lenguaje, control motor, conducta emocional, entre otros.

Vale la pena mencionar que la literatura señala marcadas diferencias en el funcionamiento de la CPF izquierda y derecha. La CPF izquierda se relaciona

principalmente con procesos de planeación secuencial, flexibilidad mental, fluidez mental, fluidez verbal, memoria de trabajo, así como estrategias de memoria y codificación de memoria de tipo semántico, secuencias inversas y la estructuración y mantenimiento de esquemas de acción (Morris et al., 1993; Goldberg, 2001 citados en Flores et al., 2012). Por su parte, la CPF derecha se encuentra involucrada en procesos de construcción, diseños de objetos, figuras y modelos 3D, memoria de trabajo visuoespacial (Geschwind & Iacoboni, 1999 citado en Flores et al., 2012), de igual manera se ha relacionado con alta eficiencia y desempeño en la detección y procesamiento de la información.

También existen diferencias en los correlatos neuroanatómicos de la memoria de trabajo; el lóbulo prefrontal izquierdo y sus circuitos son los responsables de la codificación de la memoria, por su parte el lóbulo prefrontal derecho se cree que es el encargado de recordar la información codificada por la memoria de trabajo (Tulving et al., 1994 citado en Fang et al., 2016).

Grosso modo, las lesiones en el lóbulo frontal provocan dificultades para el control y monitorización de los progresos cognitivos, motores y alteraciones para la modulación emocional. Sin embargo, no hay que perder de vista que los síntomas que produzca una lesión van a ir de la mano con la zona afectada. Los signos y síntomas que son consecuencia de las lesiones en el área prefrontal, de manera general se le denomina síndrome disejecutivo. A continuación, se enlistan algunos de los síntomas que de acuerdo con Portellano (2007) se han reportado como los más persistentes en pacientes documentados con este síndrome:

- a) Dificultad o pérdida en la capacidad para planificar, anticipar, monitorizar o inhibir estímulos internos o externos

- Dificultad para la ejecución de tareas manteniendo su foco atencional y atención sostenida dirigida hacia una meta. Cabe mencionar que, Fang et al., (2016) reportó que no solo la CPFDL, sino que también estructuras subcorticales influyendo el circuito frontoparietal influyen en los procesos de la atención.
- Incapacidad o dificultad para establecer categorías, conceptos o abstracción de ideas.
- Pérdida de flexibilidad cognitiva, lo que provoca una marcada tendencia hacia las perseveraciones e inflexibilidad conductual.
- Alteraciones en la personalidad, fluctuaciones emocionales.
- Conductas impulsivas y tendencia a la desinhibición emocional o conductual.

## **2.4 Lóbulo temporal**

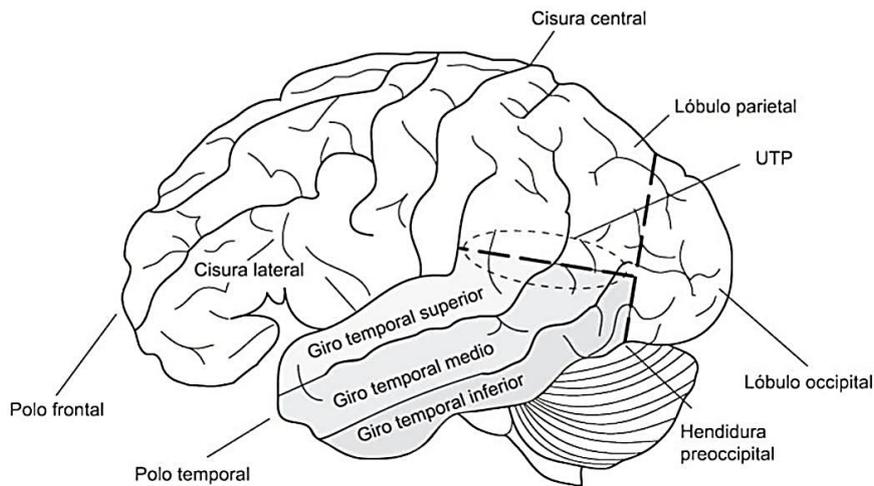
El lóbulo temporal se encuentra localizado ventral a la Cisura de Silvio, se limita con el lóbulo occipital y parietal en la zona posterior (*ver figura 8 y 9*). Histológicamente se divide en (Portellano 2007):

### **2.4.1 Neocorteza**

Corresponde a la superficie externa, está constituida por seis capas que se distribuyen en cuatro circunvoluciones (*ver figura 8 y 9*):

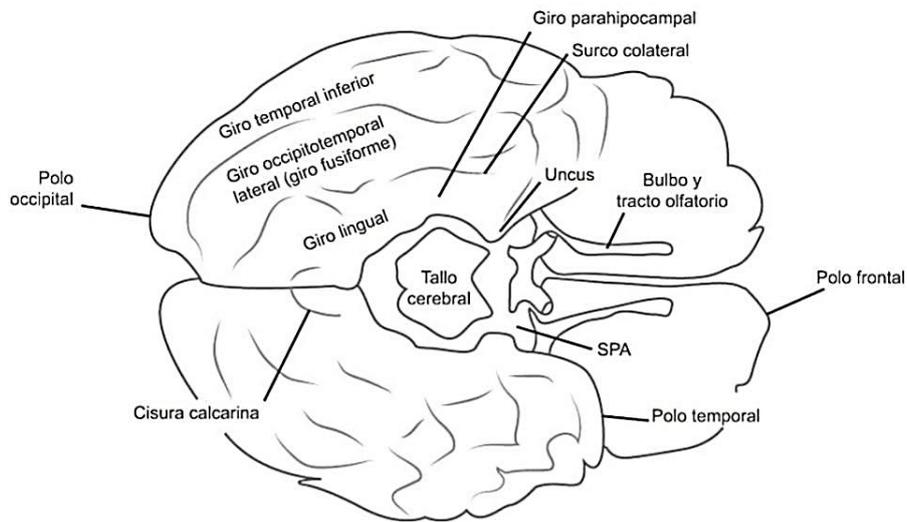
- Circunvolución de Heschl (áreas 41, 42 de Brodmann)
- Plano temporal (área 22 de Brodmann)
- Circunvolución temporal media (áreas 21,37,38 de Brodmann)
- Circunvolución temporal inferior (áreas 20 y 37 de Brodmann)

**Figura 8.** *Lóbulo temporal neocórtex lateral*



**Nota:** Representación esquemática ventral de la corteza frontal. La corteza prefrontal orbito frontal se extiende del giro recto hasta la convexidad ventromedial. Tomada y modificada de “*El cerebro y la conducta: neuroanatomía para psicólogos*” (Clark et al., 2019).

**Figura 9.** *Lóbulo temporal neocórtex-ventral*



**Nota:** Representación esquemática ventral de la corteza frontal. La corteza prefrontal orbito frontal se extiende del giro recto hasta la convexidad ventromedial. Tomada y modificada de “*El cerebro y la conducta: neuroanatomía para psicólogos*” (Clark et al., 2019).

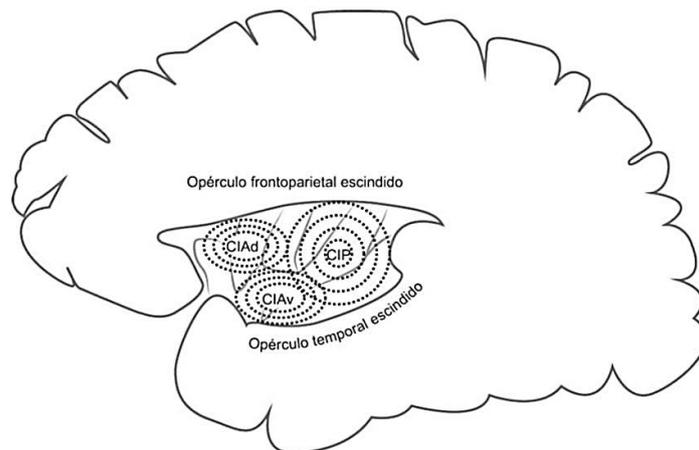
## 2.4.2 Paleocorteza

Denominada así a la superficie interna (*ver figura 10*). Corresponde a un desarrollo filogenético más primitivo. Se constituye de tres capas que forman las siguientes áreas:

- I. Circunvolución fusiforme
- II. Circunvolución parahipocámpica
- III. Uncus
- IV. Hipocampo
- V. Amígdala

Cabe destacar que en la parte inferior de este lóbulo tiene una distribución histológica doble, es decir neocortical y paleocortical, localizándose la circunvolución fusiforme y partes de las circunvoluciones temporales, hipocámpicas y del uncus (Portellano 2007).

**Figura 10.** *Lóbulo temporal paleocórtex*



**Nota:** Representación esquemática ventral de la corteza frontal. La corteza prefrontal orbito frontal se extiende del giro recto hasta la convexidad ventromedial. Tomada y modificada de “*El cerebro y la conducta: neuroanatomía para psicólogos*” (Clark et al., 2019).

De manera general, algunas de sus funciones se describen a continuación:

- a) **Audición:** el lóbulo temporal contiene las áreas auditivas primarias (área 41 y 42 de Brodmann), responsable del procesamiento sensorial de los estímulos auditivos. Regiones posteriores del lóbulo temporal contienen las áreas auditivas de asociación, responsables de la interpretación en sonidos lingüísticos, musicales, etc.
- b) **Integración sensorial multimodal:** relacionada con la región posterior del lóbulo temporal. Es pertinente recalcar que, en conjunto con las áreas visuales son responsables de la integración de estímulos visoauditivos, lo que permite dar significado a estímulos de ambas modalidades.
- c) **Memoria:** asociado con las regiones internas del lóbulo temporal, de manera puntual, el hipocampo y estructuras adyacentes, siendo éstos las principales regiones mnésicas pues son la entrada al almacenamiento de información a corto plazo para facilitar la consolidación a largo plazo en la memoria.
- d) **Lenguaje comprensivo:** haciendo referencia al área de Wernicke (área 22 de Brodmann), correspondiente al plano temporal. Con una asimetría hemisférica, localizada de manera funcional predominantemente en el hemisferio izquierdo, adjudicándose como la estructura funcional especializada en la codificación fonológica y semántica del lenguaje. Mientras que de manera análoga el área 22 de Brodmann en el hemisferio derecho está encargado de funciones relacionadas a la pragmática y prosodia.

e) Regulación emocional: genera una tonalidad afectiva a toda la información recibida, ya que se vincula con una estrecha relación con el sistema límbico. Encargado en dotar de propiedad connotativas y/o emocionales a los estímulos, realizando asociaciones afectivas a estímulos específicos. La cara interna de los lóbulos temporales se denomina corteza de asociación límbica, la cual tiene un papel primordial en el procesamiento emocional de los estímulos sensoriales.

Lesiones en las regiones del lóbulo temporal en la corteza auditiva primaria están asociadas con dificultades en la discriminación de sonidos aislados o bien, de sonidos presentados simultáneamente. En lesiones bilaterales completas de las áreas auditivas primarias puede llegar a producir sordera cortical. Específicamente, las lesiones en áreas auditivas del lóbulo temporal izquierdo pueden llegar a producir dificultades para el discernimiento de sonidos del lenguaje, mientras que, las lesiones contralaterales producen dificultad en la discriminación del ritmo, timbre, entonación, sonoridad, de igual manera la localización de los sonidos. Mientras que, lesiones reportadas en áreas asociativas del lóbulo temporal llegan a producir agnosias auditivas de diversos tipos (Portellano 2007).

También se han reportado que lesiones en el lóbulo temporal pueden generar algunos trastornos en la percepción visual, puesto que como se mencionó anteriormente, este lóbulo juega un importante rol en la integración multimodal de las experiencias visuales, estos déficits en la percepción visual se han asociado con dificultades en la denominación de objetos. Asimismo, existen trastornos de lenguaje relacionados a las lesiones del lóbulo temporal, específicamente la afasia de Wernicke, afasia de conducción

y afasia anómica. Otro déficit de lenguaje producido por lesiones en el lóbulo temporal es la dificultad para el establecimiento de asociaciones entre palabras (Portellano 2007).

Por su parte Sanjuán et al., (2015) refieren que una de las mayores características funcionales del lóbulo temporal anterior recae en la memoria semántica, dicha función ha podido ser bien documentada gracias a diversas investigaciones en pacientes con dificultades semánticas y estudios de imagen funcional en participantes sanos.

Finalmente, Portellano (2007) menciona que se han reportado trastornos mnésicos, con la disección bilateral de manera parcial o completa de los lóbulos temporales mediales se produciría un trastorno de amnesia anterógrada. Mientras que lesiones en el hipocampo se producirá una pérdida en el almacenamiento en la memoria proporcional a la cantidad de tejido lesionado o refeccionando quirúrgicamente, sin embargo, se ha reportado que no afecta el recuerdo inmediato, pero si el recuerdo material aprendido hace varias horas o minutos. De igual manera, lesiones temporales izquierdas tienen un mayor efecto en el déficit de memoria verbal, mientras que las lesiones temporales derechas afectan a la memoria de caras, melodías, visuoespacial y visuoconstructiva.

## **2.5 Alteraciones cognitivas en pacientes con tumores frontales y temporales**

Como se mencionó en el capítulo anterior, las manifestaciones clínicas que producen los tumores cerebrales pueden tener un cuadro sintomatológico focal de expresión rápida o bien de un progreso lento. Es de suma importancia mencionar que, en algunas ocasiones puede existir un período asintomático referente a los procesos cognitivos (Portellano, 2007).

Se ha reportado que en pacientes con tumores frontales/temporales de predominio derecho, permean las modificaciones en la conducta, alteraciones en las relaciones sociales, trastornos de orientación visuoespacial, y alteraciones de memoria, principalmente memoria episódica y autobiográfica (Taphoorn & Klein, 2004; Ali et al., 2018).

Tumores en región frontal, de manera general, permean en el desempeño cognitivo de las FE, presentando dificultades caracterizadas principalmente en la fluidez verbal y en la capacidad de aprendizaje en tareas que requieren secuenciación, organización y planeación. De manera específica, cuando el tumor frontal se encuentra lesionando las áreas orbitales de manera bilateral e inclusive al cuerpo calloso en su parte anterior, puede producir trastornos de la conducta relacionados a la desinhibición emocional y conductual, hiperactividad, en algunas ocasiones acompañado con conductas de hipersexualidad. En contra parte, los tumores frontales localizados en áreas más anteriores pueden producir un cuadro pseudodepresivo, debido a la sintomatología caracterizada por apatía, abulia, hipocinesia, entre otras. Dicha sintomatología se ha reportado principalmente en pacientes con gliomas en el área frontal (Portellano, 2007; Shapiro, 2008; Schoenberg y Scott, 2011).

Como se ha mencionado previamente, las lesiones en lóbulos frontales también pueden desencadenar trastornos de afasia de tipo motor, principalmente, en este caso específico por lesiones derivadas de tumores cerebrales en áreas frontales que impliquen lesión o compromiso en el Área de Broca (Portellano, 2007).

En cuanto a tumores unilaterales en la región posterior del lóbulo frontal se han reportado dificultades de atención y/o problemas de memoria. Así mismo,

se ha descrito debilidad contralateral dado el compromiso en corteza motora que puede existir. Mientras que, en pacientes con tumores frontales bilaterales se ha llegado a reportar pérdida de memoria, labilidad emocional e incontinencia urinaria (Shapiro, 2008; Schoenberg y Scott, 2011)

En lo que respecta a tumores localizados en áreas de lóbulo temporal, se han reportado trastornos de la audición, memoria, y como se ha mencionado en párrafos anteriores, también se asocian cambios en la personalidad y emocionales, esto debido a la estrecha conexión con el sistema límbico. A medida que la lesión es más profunda en esta región se pueden producir alteraciones selectivas de memoria verbal, memoria icónica (en lesiones del hemisferio derecho). A su vez, los tumores temporales masivos pueden presentar amnesia global generalizada (Portellano, 2007).

También se han reportado síntomas relacionados con la percepción y juicio espacial y dificultades en memoria semántica. Inclusive en algunos casos se llega a reportar cuadrantanopsia homónima superior y alucinaciones auditivas. Cuando el tumor se presenta en el lóbulo temporal no dominante puede causar problemas perceptuales y de orientación espacial. En cambio, el lóbulo temporal dominante puede llegar a presentar disnomia, alteraciones en la percepción de órdenes verbales, afasia, y dificultades en la fluidez verbal (Taphoorn & Klein, 2004; Shapiro, 2008).

Por otra parte, de acuerdo con un estudio realizado en pacientes con tumor en el hemisferio derecho tuvieron mayores dificultades en las pruebas visoespaciales, mientras que los pacientes con tumores en el hemisferio izquierdo mostraron mayor susceptibilidad a la interferencia y un escaneo visual más lento (Klein et al., 2001; citado en Correa et al., 2017).

En estudios en pacientes con tumores de bajo grado se ha documentado que la disfunción cognitiva, principalmente en glioma de bajo grado, ha encontrado una relación entre la localización y el tumor en sí, el cual era el principal factor contribuyente al deterioro cognitivo, inclusive siendo mayor factor predisponente que la radioterapia (Taphoorn & Klein, 2004; Laack et al., 2003; Taphoorn et al., 1994; Torres et al., 2003; citados en Correa et al., 2017).

Como bien se ha mencionado, existen diversos factores que convergen en la sintomatología neurocognitiva en los TCP. De acuerdo con diversos estudios se ha considerado que la histología, la velocidad en la progresión de la enfermedad, neurotoxicidad y reorganización neuronal juegan un papel primordial en la contribución del nivel de disfunción cognitiva de cada individuo, sin embargo, de acuerdo con una revisión realizada por Costa et al., (2018) se ha llegado a inferir que las dificultades cognitivas como memoria, percepción visuoespacial, orientación espacio temporal, atención y funciones ejecutivas pueden llegar a presentarse en un alto porcentaje de los pacientes con TC sin importar la localización de la neoplasia (Giovagnoli, 2012 citado en Costa et al., 2018).

A continuación, se muestran algunos hallazgos encontrados en dicha revisión (*ver tabla 6*).

**Tabla 6.** Evaluaciones neuropsicológicas realizadas en tumores cerebrales primarios en áreas frontales, temporales y frontotemporales

Autores	Tipo de tumor	Localización	Déficit neuropsicológico	Evaluación	Forma de comparación de resultados
Amiez et al., 2008	Oligodendroglioma	Lóbulo frontal	Alteraciones graves en aprendizaje y rendimiento de asociación	Token Test; Prueba de nombres de Boston (BNT); Torre Londres (TOL); Escala de Inteligencia de Wechsler abreviada (WASI)	Evaluación preoperatoria
Correa, 2008	Glioma	Lóbulo Frontal subcortical	Déficits en memoria; dificultad en velocidad de procesamiento, pérdida en velocidad psicomotora y funciones ejecutivas	Mini Examen del Estado Mental (MMSE); Escala de calificación de demencia (DRS)	No hay información sobre la fase de evaluación
Bizzi et al., 2012	Glioma; Oligodendroglioma; Oligoastrocitoma; Astrocitoma	Lóbulo frontal ventrolateral	Déficits en lenguaje	Prueba de afasia de Aachen (AAT); Token Test	Comparación entre grupo control vs pacientes

**Nota:** Tomada y modificada de “Avaliação Neuropsicológica em Pacientes com Tumores Cerebrais: revisão sistemática da literatura” (Costa et al., 2018).

Autores	Tipo de tumor	Localización	Déficit neuropsicológico	Evaluación	Forma de comparación de resultados
Mu et al., 2012	Glioma	Lóbulo frontal izquierdo	Déficit de memoria de trabajo y capacidad para identificar emociones	Escala de ansiedad (SAS); Escala de Inteligencia Wechsler para adultos III(WAIS III); Escala de inteligencia de Wechsler abreviada (WASI); Bloque Corsi; Escala de autoevaluación de la depresión (SDS)	Comparación entre grupo control vs pacientes
Cipolotti et al., 2015	Glioma de alto grado	Lóbulo frontal	Funciones ejecutivas	Matrices progresivas de Raven; Prueba Stroop Color Word (SCWT); Prueba de Carta de fluidez; Escala de inteligencia de Wechsler para adultos (WAIS-III); Prueba de trazo; Prueba de denominación gradual.	No hay información sobre la fase de evaluación
Huang et al., 2014	Glioma de bajo grado	Lóbulo frontal	Dificultad en la organización espacial	Evaluación cognitiva de Montreal (MoCA); Prueba de Wada y exámenes por imágenes	No hay información sobre la fase de evaluación

**Nota:** Tomada y modificada de “*Avaliação Neuropsicológica em Pacientes com Tumores Cerebrais: revisão sistemática da literatura*” (Costa et al., 2018) Continuación tabla 6

Autores	Tipo de tumor	Localización	Déficit neuropsicológico	Evaluación	Forma de comparación de resultados
Gennaro et al., 2006	Glioma	Lóbulo temporal medial bilateral	Amnesia retrógrada y anterógrada severa	Escala de inteligencia de Wechsler Abreviada (WASI); Figura compleja de Rey-Osterrieth (ROCF); Prueba de retención visual de Benton (BVRT); Matrices progresivas de Raven	No hay información sobre la fase de evaluación
Giovagnoli et al., 2007	Oligodendroglioma; astrocitoma	Lóbulo temporal	Déficit en memoria verbal	Figura compleja de Rey-Osterrieth (ROCF); Matrices progresivas de Raven; Inventario de dominancia manual Edimburgo; Prueba de distractor de memoria verbal (MDT)	Evaluación pre y post operatoria
Braun et al., 2008	Tumor de bajo grado (no se especifica el tipo)	Lóbulo temporal medial	Deficiencia en la memoria no verbal y la memoria a corto plazo.	Matrices progresivas de Raven	Comparación entre grupo control vs pacientes
Campanella et al., 2008	Glioblastoma	Lóbulo temporal	Déficits caracterizados por inconsistencia de respuesta	No se especificaron las pruebas neuropsicológicas utilizadas	No hay información sobre la fase de evaluación

**Nota:** Tomada y modificada de “*Avaliação Neuropsicológica em Pacientes com Tumores Cerebrais: revisão sistemática da literatura*” (Costa et al., 2018) Continuación tabla 6

Autores	Tipo de tumor	Localización	Déficit neuropsicológico	Evaluación	Forma de comparación de resultados
Ralph et al., 2010	No se especifica	Lóbulo temporal	Compromiso semántico	Escala de inteligencia de Wechsler Abreviada (WASI); Matrices progresivas de Raven; Prueba nacional de lectura para adultos (NART)	No hay información sobre la fase de evaluación
Noll et al., 2014	Glioblastoma anaplásico y astrocitoma	Lóbulo temporal izquierdo	Funcionamiento ejecutivo, aprendizaje, memoria y atención auditiva	Prueba de aprendizaje verbal de Hopkins (HVLTR)	No hay información sobre la fase de evaluación
Meguins et al., 2015	Glioma de bajo grado	Lóbulo temporal	Déficits en memoria	Pruebas neuropsicológicas no mencionadas	No hay información sobre la fase de evaluación
Miotto et al., 2011	Astrocitoma; Oligodendroglioma; Glioblastoma multiforme.	Fronto-temporal	Disminución significativa de memoria verbal, visual y episódica; déficits en funciones ejecutivas incluidas: flexibilidad mental, Fluidez verbal semántica, nominal y velocidad de procesamiento de información	Escala de inteligencia de Wechsler para adultos III; Prueba de aprendizaje verbal de Hopkins – R (HVLTR); Prueba breve de memoria visual – R (BVMT-R); Prueba de nombres de Boston (BNT).	Evaluación pre y post operatoria

**Nota:** Tomada y modificada de “*Avaliação Neuropsicológica em Pacientes com Tumores Cerebrais: revisão sistemática da literatura*” (Costa et al., 2018) Continuación tabla 6

Autores	Tipo de tumor	Localización	Déficit neuropsicológico	Evaluación	Forma de comparación de resultados
Maesawa et al., 2015	Glioma	Frontal izquierdo y áreas temporales	Dificultades en atención sostenida y memoria de trabajo	Escala de inteligencia para adultos de Wechsler (WAIS); Escala de memoria de Wechsler (WMS-R)	Comparación entre grupo control vs pacientes

**Nota:** Tomada y modificada de “*Avaliação Neuropsicológica em Pacientes com Tumores Cerebrais: revisão sistemática da literatura*” (Costa et al., 2018) Continuación tabla 6

Respecto a la tabla anterior, es importante mencionar los sesgos que resaltan tanto en las funciones cognitivas evaluadas, así como las pruebas seleccionadas. Ya que la mayoría de las evaluaciones se centran de acuerdo a las funciones cognitivas asociadas a la región anatómica lesionada y a su vez las pruebas utilizadas se centran solamente en esta función cognitiva por lo que no se sabe si existen otras alteraciones más que las que se reportan en la evaluación, lo anterior implica uno de los problemas principales en la evaluación de tumores cerebrales, ya que no existe una sistematización en las evaluaciones; dando como resultado diversos hallazgos de acuerdo a la prueba y lesión anatómica que se evalúa, y a su vez dejando fuera la evaluación de otros procesos que se podrían ver implicados de manera indirecta por la evolución de la neoplasia cerebral.

Brown et al., (2006) sugieren que la progresión tumoral, así como la incidencia recurrente, contribuye significativamente al deterioro cognitivo; reportan que en pacientes sin recurrencia de la patología logran tener un rendimiento estable, posterior al tratamiento.

Wefel et al., (2004) informaron que los pacientes que se sometieron a resección quirúrgica tenían aproximadamente el doble de probabilidades de tener un deterioro cognitivo en comparación con los pacientes que únicamente se sometieron a una biopsia, aunque cabe mencionar que esto no alcanzó el nivel de significancia a priori especificado por los autores. Sin embargo, mencionan que otra posible influencia sobre la función cognitiva previa al tratamiento es el estrés relacionado con el diagnóstico y el tratamiento de cáncer. Por su parte, Correa et al., (2017), mencionan los efectos de estas variables, de manera independiente de la etiología, sumando el estrés prequirúrgico, la posible desregulación inflamatoria, e inclusive la exposición a los diferentes anestésicos; los cuales, todos preceden al tratamiento de quimioterapia y/o radiación, por ende,

independiente de los efectos secundarios que pueden provocar, podrían desempeñar un papel potencializador en las variables preexistentes.

Así pues, se han propuesto varios mecanismos potenciales y factores de riesgo para la disfunción cognitiva postratamiento (Ahles et al., 2012; Ahles & Saykin, 2007; citados en Correa et al., 2017; Wefel et al., 2016). Las cuales pueden llegar a predisponer a las personas a un mayor deterioro cognitivo.

Se ha asociado la edad y la reserva cognitiva de los pacientes con disminuciones significativamente mayores en la velocidad de procesamiento, presentando dificultades cognitivas previas al inicio de tratamientos oncológicos (Ahles & Correa 2010; Wefel et al., 2016).

También se han identificado contribuciones genéticas, como las interacciones de los genotipos COMT-Val (Val +; Val / Val; Val / Met) y APOE-e4, que, en suma a los procesos invasivos de tratamientos oncológicos, se ha reportado que presentan mayor alteraciones en las funciones cognitivas (Ahles et al., 2003; Wefel et al., 2016).

Por lo anterior, dichos autores sugieren que en los casos particulares, en donde los diagnósticos de tumores cerebrales se presentan acompañados de otros factores de riesgo específicos previos al tratamiento, (como los anteriormente mencionados), los cuales vulneran de manera significativa las alteraciones cognitivas de los pacientes con estas características, es importante que durante la evaluación neuropsicológica se procure comparar grupos específicos de pacientes con características diagnósticas y de tratamiento similares, puesto que esto permitirá mayor objetividad dentro del grupo de evaluación, puesto que de lo contrario, se podrían perder datos valiosos de perfiles de ejecución con pacientes que podrían pertenecer a un subgrupo de diagnóstico, en donde

el deterioro cognitivo se presente de manera diferente o pueda ser mayor que a los pacientes que no cuentan con características similares.

### **2.5.1 Alteraciones cognitivas en pacientes con daño lateralizado en hemisferio derecho o izquierdo**

De acuerdo con Ardila y Ostrosky (2007), los cuadros cognitivos clínicos causados por daño en el hemisferio derecho (HD) se manifiestan principalmente por alteraciones en orientación espacial, las cuales pueden verse reflejadas en diversas ejecuciones de tareas, por ejemplo: habilidades visuoconstructivas, elaboración de dibujos, lenguaje escrito, cálculos escritos, memoria espacial y habilidades topográficas. De igual manera, se ha reportado falta de atención o negligencia de un hemicampo en el espacio extracorporal o bien, parte del cuerpo, inclusive déficit en el reconocimiento de caras. Se han reportado trastornos cognitivos como amusia y deficiencias en la percepción y el recuerdo del material no verbal. Específicamente, en la elaboración de dibujos, copian detalle a detalle los elementos del dibujo sin llegar a la integración de un todo. Mientras que, pacientes con daño en el hemisferio izquierdo (HI), muestran un patrón diferente en la ejecución del dibujo, mostrando la simplificación u omisión de los elementos, pero con una adecuada integración del dibujo.

A continuación, se muestran algunas de las alteraciones cognitivas en el lóbulo frontal y temporal de acuerdo con el hemisferio lesionado (*ver tabla 7*).

**Tabla 7.** Alteraciones cognitivas en regiones frontales y temporales de acuerdo con la lateralidad de la lesión

Frontal General	Frontal Derecho	Frontal Izquierdo	Región central
Control voluntario de la atención, plan general de actos motores, secuenciación temporal de entidades complejas (por ejemplo, expresión de oraciones subordinadas).	Atención, regulación, inhibición de respuestas y relaciones espaciales somáticas.	Representación sintáctica, regulación de actos formulados por el lenguaje, atención, regulación, inhibición. Dirección y control de conducta a través del lenguaje Operaciones seriadas, por ejemplo, contar hacia atrás de 7 en 7 números, o de 3 en 3.	<p>Central general: Control de movimientos finos e integración de impulsos motores, dificultades en la pronunciación de palabras multisilábicas.</p> <p>Central derecho: Relaciones espaciales somáticas</p> <p>Central izquierdo: Escritura, articulación del lenguaje, perseverancia de fonemas y palabras escritas.</p>
Temporal General	Temporal derecho	Temporal izquierdo	
Secuencia auditiva, memoria verbal a corto plazo.	Memoria no verbal, orientación en el espacio, percepción holística o gestáltica.	Representación audioverbal, denominación de objetos, evocación de palabras, representación de imágenes visuales evocadas por estimulación auditiva.	

**Nota:** Tomada y modificada de “*Diagnóstico del daño cerebral: enfoque neuropsicológico*” (Ardila y Ostrosky, 2007).

En cuanto a los hallazgos reportados de acuerdo con el daño cognitivo, dependiendo del hemisferio en tareas visuoespaciales y visuoconstructivas, puntualmente en la figura del Rey Osterrieth se han reportado las siguientes alteraciones (*ver tabla 8*).

**Tabla 8.** *Características en la ejecución de dibujo en daño cerebral*

Lesiones en hemisferio derecho	Lesiones en hemisferio izquierdo
Déficit visuoespacial	Déficit principal en programación, planeación y control de la ejecución
Orientación errónea en líneas	Adecuada orientación en líneas
Aumento en el número de rasgos	Omisión y/o simplificación de líneas y ángulos
Aumento en el número de detalles	Ausencia de detalles internos
La ejecución de la copia mejora de lado derecho	La ejecución de la copia mejora de lado izquierdo
Ausencia de perspectiva	Adecuada perspectiva
Tendencia a la microreproducción	Tendencia a la macroreproducción
Copia de derecha a izquierda	Copia de izquierda a derecha
Errores de rotación e inversión de la figura	Mejora ante claves verbales
Tendencia a dibujar rasgo por rasgo y movimientos lentos	

**Nota:** Tomada y modificada de “*Diagnóstico del daño cerebral: enfoque neuropsicológico*” (Ardila y Ostrosky, 2007).

En conclusión, la evaluación neuropsicológica nos permite la evaluación del funcionamiento cerebral de manera más directa a través de la medición de la conducta o bien, de los procesos cognitivos que surgen a partir de este funcionamiento fisiológico, convirtiéndose así en un servicio fundamental en el diagnóstico de patologías por daño cerebral orgánico o adquirido.

En el caso principal de los tumores cerebrales, existen guías de evaluación neuropsicológica que brindan una dirección en la planeación y ejecución de la evaluación neuropsicológica. Sin embargo, siguen existiendo inconsistencias en el abordaje de la

evaluación neuropsicológica, lo cual es un riesgo para crear sesgos en las evaluaciones. Por consiguiente, en el próximo capítulo se aborda el instrumento de evaluación neuropsicológica de tamizaje, propuesto para esta investigación, el cual podría fungir como una de las pruebas de cribado dentro de los protocolos de evaluación cognitiva para tumores cerebrales.

## Capítulo III

### Test del Reloj

Una vez que se han abordado los tumores cerebrales y la evaluación neuropsicológica de los mismos, este último capítulo tiene como objetivo brindar un panorama general de la historia e implementación funcional del test del reloj en la práctica clínica. Así como algunos de sus hallazgos relacionados a regiones anatomofuncionales y el sistema de calificación validado en población mexicana utilizado para el presente estudio.

#### 3.1 Introducción del Test del Reloj

Actualmente el Test del Reloj, el cual a partir de este momento me referiré por sus siglas TDR, se ha convertido en una de las pruebas de cribado más ampliamente utilizada, tanto de manera hospitalaria como en investigación, inclusive se ha incorporado como herramienta fundamental en baterías de pruebas neuropsicológicas. De manera contemporánea, se ha administrado principalmente en evaluaciones para pacientes con diferentes tipos de demencias, sin embargo, recientemente se ha utilizado en otro tipo de patologías (Hazan et al., 2018).

Algunas de las cualidades que posee el TDR se describen a continuación:

- a) Administración rápida. Lo cual permite que se pueda aplicar de manera práctica con pacientes hospitalizados.

- b) Debido a que es una tarea relativamente sencilla, los pacientes tienen mayor disposición a la evaluación.
- c) Calificación de la prueba práctica y accesible.
- d) Relativamente independiente del idioma, cultura y nivel educativo.
- e) Confiabilidad interjueces y por test-retest.
- f) Alto nivel de sensibilidad y especificidad.
- g) Correlación con los grados y tipos de demencias.
- h) Validez concurrente y predictiva.

(Martínez-Arán et al., 1998; Tuokko et al., 1992; Shulman, 2000; Ismail et al., 2010; Wagner et al., 2011 citados en Hazan et al. 2018).

A través del tiempo, han existido diferentes maneras de emplear la ejecución del TDR, razón por la cual han existido aproximadamente 20 diferentes sistemas de calificación, haciendo énfasis cada una en los diversos procesos cognitivos que se pretenden evaluar (Hazan et al., 2018).

El primer registro documentado del TDR fue en el año de 1926, por el neurólogo Henry Head, pionero en su campo y autor de diversos libros sobre afasia; el argumento para la utilización de esta prueba a la que denominaba “prueba del despertador”, era que, para su ejecución se requiere la comprensión y significado de las palabras, por lo que para pacientes afásicos era una tarea muchas veces imposible de ejecutar. Por su parte, el neurólogo Karl Kleist, aportó el término de apraxia constructiva, como la incapacidad de convertir información visuoperceptual en actores motores dirigidos (Kleist, 1934 citado en Hazan et al., 2018). Dicho lo anterior, varios autores sugieren que fue gracias a este neurólogo que se logró establecer la relación entre estas dos condiciones de prueba; es decir, entre la información visuoperceptual y la acción motora dirigida (Martínez-Arán et al., 1998; Ashendorf et al., 2013 citado en Hazan et al., 2018).

En el año de 1938 (Lyman et al., citado en Hazan et al., 2018) evaluó a un hombre de mediana edad de origen oriental con un TC en el área parietooccipital izquierdo, previo a la resección quirúrgica, en esta primera evaluación se reportan errores en la lectura del reloj y en la copia. Posteriormente, los investigadores evaluaron a este paciente después de la resección quirúrgica, en donde se percataron de una lentitud en el procesamiento y ejecución de la tarea, reportaron la presencia de errores similares a la evaluación previa, sin embargo, el paciente logró percatarse de estos y corregirlos, por lo que concluyen que existió una mejoría a través del tiempo. Lo anterior, abrió la primera posibilidad de utilizar esta prueba para observar los cambios cognitivos de manera longitudinal en pacientes preoperatorios y postoperatorios con TC.

En 1953, el neurólogo MacDonald, escribió “El lóbulo parietal”, en donde describe gran parte de las condiciones neurológicas relacionadas con el lóbulo parietal, en una de sus revisiones dentro de su texto incluyó diversas tareas espaciales, en las que se menciona el TDR, donde describe un caso clínico de un paciente con glioblastoma temporo-parietal derecho. De acuerdo con el reporte de sus anotaciones, el paciente no pudo completar una tarea de ajuste del reloj, refiere que lo anterior era un amplio ejemplo de las dificultades observadas en pacientes que llegan a sufrir apraxia constructiva (MacDonald 1953, citado en Hazan et al., 2018).

Como anteriormente se ha mencionado, el TDR se ha empleado de manera primordial en evaluaciones de personas con demencia, principalmente en Enfermedad de Alzheimer (EA) (Hazan et al., 2018). Sin embargo, también se ha utilizado en la evaluación de otros trastornos cognitivos, como: Huntington (HGN); Enfermedad de Parkinson (EP); Accidente Cerebrovascular (ACV); Traumatismo Craneoencefálico (TCE); Síndrome Metabólico (SM) y Esquizofrenia (EZA) (Manos, 1998; Rouleau et al.,

1992; Saka & Elibol; Cooke et al., 2010; Wagner et al., 2011; Herrmann et al., 1999; Viscogliosi et al., 2015; citado en Hazan et al., 2018; Supasitthumrong et al., 2019).

- I. **Huntington (HGN):** Los tipos de error con mayor prevalencia en pacientes con síntomas premotores fueron dificultad de planificación y espaciales. Mientras que, los pacientes que presentaban síntomas motores reportaron mayor prevalencia en errores de dificultad de planificación, espaciales, déficit conceptual y dificultades gráficas, lo anterior bajo el sistema de calificación de Shulman et al., 1986 y el sistema de calificación de Freund et al., 2005 (Terwindt et al., 2016). De acuerdo con este artículo, cabe mencionar que el TDR mostró una correlación positiva alta con otras pruebas que evalúan funcionamiento cognitivo de carácter ejecutivo.
- II. **Enfermedad de Parkinson (EP):** De acuerdo con Allone et al., (2018), las puntuaciones totales cualitativas y cuantitativas en el sistema de calificación de Roleau, mostraron diferencias significativas. En donde la EP y demencia asociada a un ACV muestran mayor deterioro en funciones cognitivas de orden ejecutivo en función del tiempo de evolución en comparación con EA, quienes mostraron errores de tipo semántico principalmente. Respecto al análisis cualitativo de los errores, mencionan que el TDR es capaz de diferenciar entre EP, AVC y EA.

Entre las diferencias cualitativas de EP vs EA se encontraron diferencias significativas en dificultad gráfica, déficits espaciales y de planificación. De igual manera, se encontró una diferencia significativa en la integridad del tamaño del reloj entre EP vs EA. Dicho lo anterior, se cree que las lesiones en los ganglios basales pueden interrumpir circuitos corticoestriatales que probablemente están involucrados en la coordinación y planificación de tareas espaciales, por lo tanto se hace hincapié en la importancia de los ganglios basales en la organización y planificación de una tarea

espacial que podría estar relacionado debido a la información convergente que llega de varias áreas de la corteza parietal y la corteza motora (Cavada & Goldman-Rakic, 1991; Harris et al., 1., 2002; Suvorov & Shuvaev, 2004 citados en Tranel et al., 2008).

**III. Accidente cerebrovascular (ACV):** En un estudio realizado por Champod et al., (2019), se compararon dos diferentes sistemas de puntuación donde se estudiaron pacientes en fase aguda de ACV, donde las correlaciones mostraron que el TDR es un predictor de la evolución del deterioro cognitivo en pacientes con ACV a los 6 meses de la evaluación.

Las dificultades gráficas encontradas principalmente con los pacientes con ACV y EP están relacionadas con alteraciones secundarias de circuitos frontoestriatales, dado que están implicados en la coordinación del control motor fino y planificación. Por otro lado, los errores presentados por el tipo de error b indican dificultades en el procesamiento semántico lo cual estaría relacionado con el lóbulo temporal. De igual manera, presentaron una diferencia en los errores visuoespaciales de tipo c posiblemente debido a las alteraciones en circuitos corticoestriatales implicados en tareas visuoespaciales, principalmente en núcleo caudado y el globo pálido, los cuales se han asociado a las habilidades de planificación motoras (Owen et al., 1996; Dagher et al., 1999; citados en Seichepine et al., 2015).

**IV. Traumatismo Craneoencefálico (TCE):** Se realizó un estudio donde compararon el desempeño de pacientes con TCE grave, moderado y leve. Se reportó que los pacientes con lesión moderada y grave mostraron un desempeño menor en la ejecución del TDR (de Guise et al., 2011).

- V. **Síndrome Metabólico (SM):** De acuerdo con un estudio realizado en pacientes de SM se encontraron resultados significativos en dificultades ejecutivas en el desempeño del TDR, sin embargo, no se hallaron dificultades respecto a funciones semánticas. Lo anterior sugiere que el deterioro cognitivo de las funciones ejecutivas evaluado por el TDR puede representar un temprano y específico signo de deterioro cognitivo provocado por los cambios moleculares que se sufren debido al SM (Viscogliosi et al., 2015).
- VI. **Esquizofrenia (EZA):** De manera general el bajo rendimiento en el TDR se ha asociado con la gravedad de los síntomas negativos presentados por los pacientes, bajo el método de calificación de Clox. Se han reportado dificultades en funciones ejecutivas, atención, habilidades visuoespaciales (Okamura et al., 2012).

En contra parte, otro estudio en el que se utilizó el sistema de calificación de Shulman, reportó una mayor incidencia de errores de tipo semántico: dificultad para colocar los números en la posición correcta, no indicar la hora adecuada en el reloj, posición de la manecilla, y no dibujar el minuterero más largo que el segundero. Lo anterior tiene relación con lo reportado en la literatura pues existe una basta evidencia de estudios de neuroimagen, estructurales y funcionales en donde se ha respaldado la posible anomalía de la corteza prefrontal, circunvolución temporal superior en los pacientes con esquizofrenia (Andreasen, 1999; Pearlson & Marsh, 1999; Powers, 1999; citados en Bozikas et al., 2004).

Cabe mencionar que los estudios anteriormente descritos fueron calificados con distintos métodos de calificación del TDR inclusive en algunos existió variación en la administración de órdenes para la ejecución.

Como anteriormente se ha mencionado, diversos estudios han evaluado la eficacia del TDR como un instrumento clínico (Kozora & Cullum, 1994; Shulman, 2000; Yamamoto et al., 2004; Pinto & Peters, 2009; Ehreke et al., 2010 citado en Talwar et al., 2019). Sin embargo, muy poco se ha hablado respecto a sus bases neuroanatómicas relacionadas en el rendimiento del TDR en pacientes y participantes sanos. Dado al uso generalizado del TDR como una herramienta de evaluación neuropsicológica es imprescindible determinar las regiones cerebrales involucradas en esta prueba, con el fin de poder identificar las áreas del cerebro en las que el envejecimiento patológico, o bien, el deterioro cognitivo derivado de alguna otra patología puede reflejarse en la ejecución del TDR (Talwar et al., 2019).

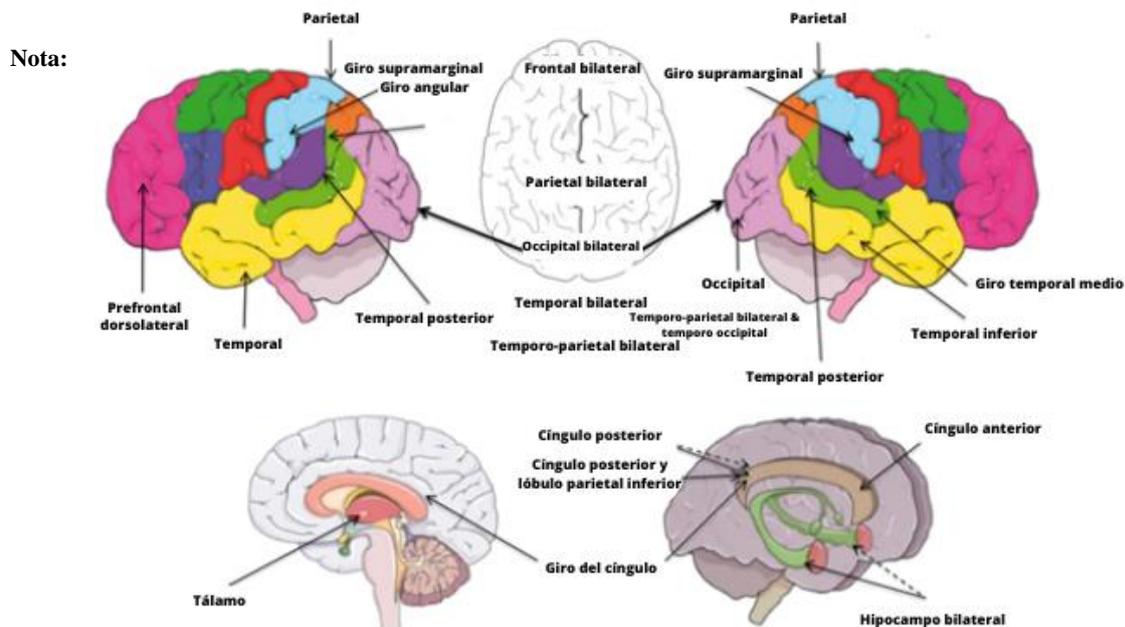
Así pues, el principal uso del TDR comenzó como una herramienta en la caracterización de la anomalías del lóbulo parietal, posteriormente comenzó su función para la evaluación cognitiva de cribado, no obstante, en la actualidad, en diversos estudios se ha tratado de identificar otras cualidades del TDR, tal como su capacidad para localizar lesiones cerebrales específicas, y a su vez, detectar y ser una herramienta principal en otro tipo de patologías, debido a la gran variedad de lesiones en regiones específicas del cerebro, tanto en circuitos corticales, subcorticales y de conexión (Supasitthumrong et al., 2019).

### **3.2 Test del reloj y su relación anatomofuncional**

Recientemente, existen líneas de investigación como la de Supasitthumrong et al., (2019), en las que se ha tratado de relacionar diferentes tipos de errores con áreas anatomofuncionales lesionadas, tanto corticales como subcorticales, estos tipos de error hondan principalmente en el tamaño del reloj, dificultades gráficas, error de estímulo y respuestas, déficits conceptuales, espaciales, así como dificultades en planificación y perseveración.

De acuerdo con la revisión sistemática que se realizó en dicho artículo, se identificaron varias áreas anatomofuncionales, debido a que estos estudios se realizaron con diversos estudios de imagen, tales como Tomografía por Emisión de positrones (PET), Resonancia Magnética Funcional (RMF), Tomografía Computarizada de Emisión Monofotónica (SPECT), entre otros. Algunas de las áreas relacionadas fueron tanto unilaterales como bilaterales, las cuales incluyen áreas corticales de los lóbulos frontales, temporales, parietales y occipitales, así como áreas subcorticales, las cuales se asocian con redes neuronales (*ver figura 11*).

**Figura 11.** *Regiones anatomofuncionales relacionadas con errores en la ejecución del test del reloj.*



Extraído y modificado de “*Clock drawing and neuroanatomical correlates: A systematic review. International journal of geriatric psychiatry*” (Supasitthumrong, et al., 2019).

A pesar de lo anterior, los autores coinciden en que los resultados no son concluyentes debido a los diferentes métodos de calificación que se utilizaron, la variabilidad en equipos de imagenología, así como las diversas patologías incluidas en los estudios. Sin embargo, se sugiere de manera individualizada la localización específica de regiones cerebrales y la correlación de errores y deterioro cognitivo de TDR, ya que los autores de esta revisión no encontraron un patrón consistente de localización cerebral asociado a errores específicos del TDR para su generalización (Supasitthumrong et al., 2019).

En contraparte, otro estudio realizado sobre las redes neuronales relacionadas con el dibujo del TDR realizado con RMF en 18 sujetos, se observó la participación de áreas frontales y parietales posteriores bilaterales con predominio derecho, áreas premotoras dorsales bilaterales, área suplementaria izquierda, corteza prefrontal ventral izquierda,

giro precentral izquierdo y el cerebelo de manera bilateral. En resumen, las conclusiones de dicho estudio resaltan principalmente la corteza parietal posterior y el área premotora dorsal (Inon et al., 2003).

Desde otra perspectiva, diferentes estudios reportan que el deterioro cognitivo presentado en el TDR se asocia con daño en los lóbulos temporales bilaterales, lóbulo temporal superior izquierdo, lóbulo parietal bilateral inferior, corteza opercular frontal-parietal. Así mismo, otros estudios que incorporan técnicas de imagen funcional informan que los errores en el TDR están relacionados con la disminución funcional del lóbulo temporal, hipocampo izquierdo, corteza cingular posterior derecha (Owen et al., 1996; citado en Matsuoka et al., 2011), mencionan que, las inconsistencias reportadas pueden deberse a la variedad de métodos de calificación utilizados en la ejecución de los pacientes, por lo que los investigadores de este artículo decidieron estudiar 3 diferentes sistemas de calificación (Shulman, Rouleau y Clox) y correlacionarlos con las áreas anatomofuncionales (Matsuoka et al., 2011).

Los resultados de dicho estudio arrojan interesantes correlaciones, puesto que los tres métodos tienen correlaciones significativamente positivas para el lóbulo parietal derecho, lo cual es consistente con estudios previos en la literatura, pues se sabe que el lóbulo parietal derecho, desempeña un papel importante en la detección de las relaciones espaciales entre objetos (Ungerleider & Haxby, 1994; citado en Matsuoka et al., 2011).

Por ende, la funcionalidad del lóbulo parietal podría ser esencial para el rendimiento del TDR. De manera individual, el método de puntuación Shulman, correlacionó positivamente con regiones bilaterales de los lóbulos temporales posteriores, lo cual coincide con otros estudios previos, donde se menciona la relación de los lóbulos temporales bilaterales, se asocian con conocimiento semántico para la ejecución del minuterero del reloj (Chao et al., 1999; Tranel et al., 1997; citados en Matsuoka et al., 2011).

Así mismo, el lóbulo temporal posterior, está implicado en la comprensión de oraciones, lo cual es primordial para la ejecución del TDR (Matsuoka et al., 2011).

Mientras que, la puntuación de Rouleau, correlacionó significativamente para las regiones cerebrales del lóbulo parietal derecho, precuneus, y lóbulo temporal derecho en su localización posterior inferior. Algo distinto ocurre con otros estudios, los cuales reportan la disfunción del lóbulo temporal posterior izquierdo, hipocampo izquierdo, como partes anatómicas funcionales involucradas en una puntuación baja en el sistema de calificación de Rouleau (Matsuoka et al., 2011).

En cambio, con el sistema de calificación de Clox, se reporta una correlación positiva en el lóbulo parietal derecho y el lóbulo temporal derecho posterior superior. Algunos estudios reportan la asociación de ese método de calificación con el deterioro de la función cognitiva y su utilidad para valoraciones en diversos tipos de demencia. Dicho artículo concluye sugiriendo que distintas áreas del cerebro podrían estar asociadas con el rendimiento del TDR, dependiendo de los tipos de sistema de calificación que se emplean para evaluar dicha ejecución (Matsuoka et al., 2011).

En otro estudio realizado por Matsuoka et al., (2013) se basaron en el sistema de calificación de Rouleau, dividiendo la puntuación total en tres componentes principales: a) calificación de la esfera del reloj, b) números y c) dificultad gráfica. Estos autores realizaron una regresión lineal múltiple con cada componente para examinar la relación con cada puntuación, por medio de SPECT.

Previamente, en la literatura se ha reportado la utilidad de los métodos de calificación cualitativos, pues gracias a sus cualidades, se han podido describir diferencias en la ejecución de pacientes con diversas patologías, por ejemplo, en pacientes con EA, los reportes indican errores de tipo espacial y conceptual, mientras que, en pacientes con

demencia vascular e insuficiencia renal leve, se han reportado errores de tipo gráfico principalmente (Kitabayashi et al., 2001; citado en Matsuoka et al., 2013).

Se mostró una correlación positiva para la puntuación total entre las regiones cerebrales del lóbulo parietal bilateral, la parte posterior de los lóbulos temporal y la circunvolución frontal media derecha. El primer componente a) no fue significativamente correlacionado de manera positiva, mientras que el componente b) se correlacionó positivamente con el lóbulo temporal derecho en su parte posterior y en el lóbulo temporal izquierdo en la parte posterior en su zona media. Finalmente, el componente c) fue correlacionado de manera positiva con el lóbulo parietal bilateral, el lóbulo temporal posterior derecho, el giro frontal medio derecho, y el lóbulo occipital derecho. Estos resultados sugieren que el análisis de los diversos componentes del TDR es de utilidad para la evaluación y localización del daño cerebral, así como para el diagnóstico diferencial.

En la ejecución del dibujo en las manecillas del reloj, se identificó una correlación con la circunvolución frontal media derecha, además de los lóbulos parietales y el lóbulo temporal, mencionados anteriormente en Ino et al., (2003) (citado en Matsuoka et al., 2013).

Demostraron que dibujar las manecillas de un reloj correspondiente al tiempo instruido de manera verbal, se relaciona con áreas del cerebro que incluyen los lóbulos parietales en sus regiones posteriores y área premotora dorsal bilateral. Por su parte Seidl et al., (2012), mostraron que el rendimiento del TDR con el método de calificación de Shulman, se asoció con un deterioro en el hipocampo bilateral y el globo pálido derecho.

Por consiguiente, cabe mencionar que el circuito prefrontal dorsolateral incluyendo el globo pálido, desempeña un papel primordial en la organización de la

información para poder facilitar una respuesta (Bonelli & Cummings, 2007; citado en Matsuoka et al., 2013). A priori, una tarea de memoria de trabajo activa la vía dorsal, localizada entre el lóbulo parietooccipital y la corteza dorsal prefrontal, predominantemente en el hemisferio derecho (Ventre-Dominey et al., 2005; citado en Matsuoka et al., 2013). Por lo que otros estudios, también sugieren la red frontoparietal del control visomotor y el control de la atención (Neufang et al., 2011; citado en Matsuoka et al., 2013).

En suma, los resultados presentados por Matsuoka (2013) sugieren que el rendimiento en el dibujo de las manecillas del reloj en la ejecución del TDR requiere de las funciones ejecutivas, incluida memoria de trabajo, funciones visuoespaciales, visomotoras y el control atencional, los cuales están siendo ejecutados por la red frontoparietal.

Hasta este momento se han descrito algunos de los estudios realizados en personas con diversas patologías, principalmente algún tipo de deterioro cognitivo causado por algún tipo de demencia. A continuación, se describe un estudio realizado en adultos sanos, el cual opta por utilizar RMF, debido a que los autores argumentan que esta técnica de imagen ayuda a identificar la actividad de redes neuronales durante toda la ejecución del TDR. Cabe mencionar que el método de calificación utilizado en este estudio fue el sistema de Rouleau et al., (1912) (citado en Talwar et al., 2019). El cual, como anteriormente se ha mencionado es un método cualitativo, que consta de tres componentes principales:

- I. Integridad de la esfera del reloj (puntuación máxima 2)
- II. Presencia, secuenciación y disposición espacial de los números dentro del reloj (puntuación máxima 4)
- III. Presencia y colocación de las manecillas del reloj (puntuación máxima 4)

En donde las puntuaciones más altas indican un mejor rendimiento de la tarea. Este sistema de puntuación permite medir el comportamiento de cada componente individual de la tarea, permitiendo proporcionar más detalle en los diferentes tipos de errores (Chiu et al., 2008; Ehreke et al., 2010; Siciliano et al., 2016; Spenciere et al., 2017; citado en Talwar et al., 2019).

En dicho estudio se observó un patrón extenso de activación positiva (es decir, un aumento de la actividad durante la ejecución del TDR en comparación con el estado basal), en la corteza frontal bilateral, corteza occipital, corteza parietal inferior, cerebelo, ínsula, área motora suplementaria, lóbulo temporal, circunvolución media del cíngulo, giro precentral, circunvolución poscentral izquierda. Mientras que, se observó una activación negativa, (en otras palabras, una disminución de la actividad durante la ejecución TDR en comparación con el estado basal), en la ínsula bilateral, corteza temporal, hipocampo, cerebelo, precuneus, cuneus, giro angular, circunvolución del cíngulo posterior medio.

Un patrón variable de las áreas del cerebro mostró evidencia del efecto de la edad sobre la activación relacionada con la tarea, (disminución de la actividad en la tarea relacionadas con la edad). Todas las regiones identificadas mostraron una correlación negativa que incluye al surco calcarino derecho, lóbulo temporal inferior derecho, lóbulo occipital izquierdo, ínsula derecha, lóbulo temporal superior derecho, giro supramarginal derecho, circunvolución precentral derecho, lóbulo parietal superior izquierdo y área motora suplementaria.

En cambio, un conjunto de regiones del cerebro mostró un efecto positivo en la activación de la tarea (aumento de la actividad de tarea relacionada con el aumento de la puntuación total). Siendo esta positiva en el núcleo caudado derecho, mientras que una asociación negativa (disminución de la actividad de tarea con el aumento de la puntuación

total) cerebelo izquierdo, hipocampo derecho, lóbulos temporales bilaterales, tálamo bilateral, ínsula derecha, putamen izquierdo, giro supramarginal derecho, circunvolución del cíngulo medio lateral, área motora suplementaria derecha.

Los resultados positivos de la activación cerebral relacionados en la ejecución del TDR son consistentes con los correlatos neuronales anteriormente reportados de esta prueba Masukota et al., (2013) lo cual apoya la idea de que estas regiones cerebrales son primordiales para la ejecución de la tarea.

En cuanto a los aspectos del procesamiento visual del TDR, estudios anteriores de Matsuoka et al., (2013) se reporta la asociación entre la puntuación de dibujo a mano y los niveles de activación del lóbulo occipital. Mientras que, las regiones parietales estarían implicadas en la percepción visual y espacial, tales como la circunvolución supramarginal, la cual se ha relacionado con el rendimiento en la ejecución del TDR en pacientes con lesiones cerebrales (Tranel et al., 2008 citado en Talwar et al., 2019).

Así mismo, como previamente se ha mencionado, también se observó la activación relacionada con el TDR en la circunvolución cingulada media bilateral y en la ínsula. Por lo que cabe destacar que la porción anterior media de la circunvolución cingulada ha sido implicada en las conexiones con la corteza prefrontal dorsal, las cuales, a su vez, están involucradas en procesos de alto rendimiento cognitivo (Stevens et al., 2011; Yu et al., 2011 citado en Talwar et al., 2019). Lo anterior sugiere que esta región puede desempeñar un papel primordial en la vía de ejecución del TDR. Mientras que, la ínsula y la corteza cingulada anterior son dos componentes principales para reclutar y coordinar diversas áreas del cerebro, así como dar respuestas de comportamiento a estímulos salientes (Menon & Uddin, 2010; Talwar et al., 2019).

El estudio referido ha permitido proporcionar nueva información respecto a las áreas del cerebro que tienen una actividad reducida durante la ejecución del TDR. Recapitulando lo ya escrito en párrafos anteriores, se ha observado actividad reducida durante la ejecución del TDR, principalmente en la ínsula bilateral, hipocampo, parahipocampo, cerebelo, giro angular posterior, corteza cingulada media, así como en las áreas del lóbulo temporal y lóbulo occipital. Destacando que, muchas de estas regiones están implicadas en la red bottom up (Greicius et al., 2003; Greicius et al., 2009; Fransson & Marrelec de 2008; citado en Talwar et al., 2019), la cual es comúnmente activada durante el proceso de reposos y vigilia o pensamientos de estímulo-independiente (Mason et al., 2007; citado en Talwar et al., 2019). Por lo que estas áreas se podrían llegar a suprimir durante la realización de una tarea de alta demanda cognitiva como el TDR.

En contraste, se observó un aumento en la actividad del núcleo caudado derecho en función de la puntuación total del TDR, el cual ha sido relacionado con el circuito subcortical frontal, como un mediador ejecutivo (Mega & Cummings, 1994; Elliott et al., 1997; Funahashi, 2001; citado en Talwar et al., 2019). De igual manera, estudios previos de imágenes anatómicas donde se muestra la atrofia del núcleo caudado han reportado correlaciones con el bajo rendimiento en la ejecución del TDR.

Una vez que hemos revisado parte de la historia del TDR, características y algunos estudios con correlatos neuroanatómicos funcionales, es momento de ahondar en el sistema de calificación. Como se ha mencionado a lo largo de este capítulo, existen diversos sistemas de calificación del TDR, desde sus inicios, algunos han sido puramente cualitativos (Parsey & Schmitter-Edgecombe, 2011; Rouleau et al., 1992; citado en Aguilar et al., 2018). Mientras que otros se han enfocado de manera exhaustiva en ser cuantitativos (Blair et al., 2006; Cacho-Gutiérrez et al., 1999; Freedman, 1994; Hubbard et al., 2008; Shulman et al., 1986; citado en Aguilar et al., 2018).

Ambos enfoques tienen características que permiten la evaluación de la ejecución en pacientes, así pues, los métodos cuantitativos son de gran utilidad debido a su objetividad y en sentido práctico de poder contar de manera sistematizada respuestas erróneas en la ejecución del TDR, sin embargo, la mayoría de estos no permite un análisis a profundidad de las características en el desempeño de cada componente en la ejecución del TDR. A diferencia, los métodos cualitativos permiten la detección de ciertas características específicas en el desempeño de los pacientes, sin embargo, en diversas ocasiones son criticados ya que carecen de sistematización y objetividad, lo cual puede llegar a crear ambigüedad y subjetividad en los resultados (Aguilar et al., 2018).

Algunos autores como Parsey y Schmitter-Edgecombe, 2011 (citado en Aguilar et al., 2018) han propuesto que la mejor manera de evaluar la ejecución del TDR es por medio de un sistema de calificación mixto, es decir que contenga características cualitativas que a su vez se puedan cuantificar, pues aparte de que la evaluación cuantitativa pueda proporcionar puntuaciones y puntos de corte, el análisis cualitativo mejora la sensibilidad de la ejecución del TDR y permite una diferenciación entre el deterioro cognitivo y un perfil cognitivo normal. Por lo que propuso un sistema de calificación cuantitativo, basado en el sistema de calificación cualitativo de Rouleau et al., (1992) (citado en Aguilar et al., 2018). Considerando 6 principales categorías de errores:

- Tamaño
- Dificultades gráficas
- Respuestas dependientes de estímulos
- Déficits conceptuales
- Planificación espacial
- Perseveraciones

Con base a estos criterios se califica en una escala del 0 a 16 puntos. De acuerdo con sus criterios de estandarización se determinó como puntaje de corte 11 puntos para deterioro cognitivo mayor, entre 12-13 puntos para un deterioro cognitivo leve y 14 puntos para determinar un perfil cognitivo normal. El estudio de Parsey y Schmitter-Edgecombe (2011), (citado en Aguilar et al., 2018) reveló que los errores más frecuentes en los tres grupos fueron: conceptual, gráfico, y dificultades de planificación y/o espaciales.

### **3.3 Validación del Test del reloj en población mexicana**

Aguilar et al., (2018) decidieron validar este sistema de calificación del TDR en población mexicana ya que ha sido ampliamente utilizado para identificar trastornos neurodegenerativos. Este esquema permite el análisis de errores e identifica las dificultades cognitivas subyacentes. Dicho estudio permitió tener parámetros para la población mexicana en la evaluación del TDR, proporcionando un puntaje de la ejecución del paciente donde es posible analizar los diferentes tipos de errores en la ejecución de la tarea de cada paciente.

Dentro de la validación de este sistema los autores reportaron como edad promedio 75 años ( $DE \pm 8$  años) y una media de nivel de escolaridad de 10.7 años ( $DE \pm 5.2$  años). Reportando una confiabilidad interna de 0.750 y un coeficiente de correlación intraclass de 0.774, por lo que los autores concluyeron: “This method makes it possibly to quickly and easily explore the cognitive status of the patient. It contains ideal psychometric properties for the detection of patients with major-NCD, in addition to offering the possibility of analyzing performance errors and underlying cognitive difficulties” [Este método permite explorar breve y ágilmente el estado cognitivo del paciente y posee propiedades psicométricas ideales para la detección de pacientes con Trastorno Neurocognitivo Mayor TNC, además de ofrecer la posibilidad de analizar los

errores que presentan en el desempeño y las dificultades cognitivas subyacentes] (Aguilar et al., 2018, p. 179).

El TDR es uno de los instrumentos más utilizados para la evaluación en trastornos neurocognitivos, dado que permite explorar una amplia gama de procesos cognitivos tales como atención, comprensión verbal, planificación, construcción visuoespacial, conocimiento numérico, pensamiento abstracto, memoria semántica, ejecución motora, control inhibitorio, memoria de trabajo y metacognición, por lo que dicho sistema de calificación (ver anexo 1), ofrece la posibilidad de calificar las alteraciones en el rendimiento cognitivo, mejorando así la caracterización, comprensión, detección y monitoreo de pacientes con trastornos neurocognitivos (Blair et al., 2006; Cacho et al., 1999; Freedman, 1994; Hubbard et al., 2008; Shulman et al., 1986; citado en Aguilar et al., 2018).

## Capítulo IV

### Metodología

#### 4.1 Planteamiento del problema

Los tumores cerebrales presentan un reto para evaluación neuropsicológica dentro del ámbito hospitalario, debido a múltiples factores entre los que destacan: a) las características propias del tumor cerebral, que derivan en la manifestación de síntomas directos e indirectos de los procesos cognitivos; b) tipo de ingreso hospitalario de estos pacientes, puesto que la mayoría ingresan de emergencia a hospitalización y no se cuenta con el tiempo suficiente para realizar una evaluación neuropsicológica completa (Portellano, 2007; Robinson et al., 2015; Lang et al., 2017).

Existen estudios donde se evalúan las funciones cognitivas de pacientes con tumor cerebral, sin embargo, no son homogéneos en la metodología de evaluación, puesto que las evaluaciones son realizadas en diferentes momentos del trascurso de la patología, por lo regular siendo evaluaciones posteriores al proceso del tratamiento oncológico. En otras ocasiones, se llegan a considerar pacientes con metástasis, o bien, en el caso de estudios en tumores primarios, por lo general se reportan solamente estudios de caso.

Ali et al., (2018) refiere que pacientes con tumores frontales y temporales manifiestan modificaciones en la conducta en la esfera social y emocional, dificultades visuoespaciales, y alteraciones de memoria. Sin embargo, no se ha podido identificar si estos síntomas son

propios de las alteraciones neuropsicológicas por tumor cerebral o bien dado al inicio de los tratamientos oncológicos.

En México, no existe una prueba neuropsicológica estandarizada que se utilice para la evaluación de estos pacientes, principalmente debido a que el conjunto de alteraciones cognitivas suelen ser de características muy variables que van en función de la variabilidad individual del tumor, así como del individuo que se enfrenta a este tipo de patología, pues estos pacientes tienden a tener una fatiga cognitiva mayor, por lo que se sugiere que las evaluaciones se realicen en un lapso de tiempo breve.

El test del reloj (TDR) se ha posicionado como una prueba de cribado importante en el ámbito hospitalario y de investigación. Recientemente se ha administrado en evaluaciones para pacientes con diversas patologías neurológicas (Hazan et al., 2018). Diversos estudios han evaluado la confiabilidad y validez del TDR, así como su eficacia en la práctica clínica (Kozora & Cullum, 1994; Shulman, 2000; Yamamoto et al., 2004; Pinto & Peters, 2009; Ehreke et al., 2010 citado en Talwar et al., 2019).

Aguilar et al., 2018 validó el TDR en población mexicana retomando el sistema de calificación de Parsey y Schmitter-Edgecombe (2011) (citado en Aguilar et al., 2018), dado que implementan un sistema de calificación mixto, es decir toma características cuantitativas y cualitativas en la ejecución de los pacientes, lo cual mejora la sensibilidad del instrumento, así como la caracterización de la ejecución.

A diferencia de la mayoría de los instrumentos de escrutinio el TDR no sólo se centra en la evaluación de habilidades verbales lo cual abre la posibilidad de explorar otras funciones cognitivas que podrían verse alteradas en diversas patologías que comprometen

un déficit cognitivo, por lo que ha sido ampliamente utilizado para identificar trastornos cognitivos, puesto que permite evaluar diversos procesos cognitivos tales como: atención, comprensión de instrucciones, planificación, capacidad visuoespacial, construcción visuoespacial, conocimiento numérico, pensamiento abstracto, representación simbólica y memoria semántica (Ainslie & Murden, 1993; Sunderland et al., 1989; citado en Aguilar et al., 2018). Por lo tanto, este sistema de calificación permitiría evaluar las alteraciones del rendimiento cognitivo y a su vez caracterizar, comprender la ejecución en los pacientes con diversas patologías y en el caso específico de este estudio en pacientes con tumor cerebral primario, previo a una intervención quirúrgica y tratamiento oncológico.

## **4.2 Justificación**

Sanz et al., (2011) mencionan una deficiencia en la literatura respecto a los estudios que evalúan el rendimiento neuropsicológico de los pacientes con tumor cerebral (TC) previo a la resección quirúrgica y otros tratamientos paliativos tales como quimioterapia y radiación. Es por ello por lo que surge la necesidad de hacer evaluaciones previas a estos tratamientos ya que en la actualidad aún no está determinado de manera certera el impacto propio del tumor cerebral en los procesos neuropsicológicos.

De acuerdo con Lang et al., (2017) es necesario hacer evaluaciones neuropsicológicas sistematizadas en pacientes con tumores cerebrales, así como la descripción de las características principales de las afectaciones cognitivas en dichos pacientes.

El presente estudio pretende contribuir a la evaluación de pacientes con tumor cerebral primario (TCP), en evaluaciones previas la resección quirúrgica y tratamiento oncológico, con el fin de poder caracterizar de manera directa las alteraciones neuropsicológicas en pacientes con TCP en la ejecución del TDR. Así mismo, comparar las

diferentes alteraciones que presentan los pacientes con TCP en regiones frontal y temporal, lo cual ayudará a una mejor caracterización y comprensión de las diferentes alteraciones neuropsicológicas de acuerdo con la localización de tumores cerebrales. Durante el desarrollo de dicha investigación se utilizará como herramienta de evaluación el Test del reloj con el sistema de calificación estandarización para la población mexicana (Aguilar et al., 2018), lo cual implica que dicho test será sometido de manera sistemática a una patología diferente a las que se evalúan de manera común con el TDR.

### **4.3 Preguntas de investigación**

- ¿Cuáles son las alteraciones cognitivas en la ejecución del TDR en pacientes con TCP en región frontal y temporal?
- ¿Existen diferencias en el desempeño cognitivo en la ejecución del TDR en pacientes con TCP en región frontal vs región temporal?

### **4.4 Objetivos**

#### **4.4.1 Objetivos generales**

- Analizar el desempeño cognitivo en la ejecución del TDR en pacientes con TCP en región frontal y temporal, mediante el sistema de calificación de Aguilar et al., (2018).

#### **4.4.2 Objetivos específicos**

- Describir el desempeño cognitivo en la ejecución del TDR en pacientes con TCP en región frontal y temporal.
- Comparar el desempeño cognitivo en la ejecución del TDR en pacientes con TCP en región frontal y temporal.

## **4.5 Hipótesis**

### **4.5.1 Hipótesis general**

- Durante la ejecución del TDR se observarán diferencias en la ejecución de errores en pacientes con TCPF vs TCPT

### **4.5.2 Hipótesis específicas**

De acuerdo con la literatura el lóbulo frontal está encargado de acciones como la organización, planeación, abstracción y automonitoreo de funciones cognitivas (Schoenberg & Scott, 2011), por lo anterior se hipotetiza que:

- Los errores de ejecución relacionados a aspectos de organización, planeación y organización motora serán mayormente presentados en la ejecución de pacientes con TCPF en comparación con la ejecución de pacientes con TCPT
- Se presentarán mayor número de errores de ejecución del TDR en la fase a la copia en comparación con la fase a la orden en pacientes con TCPF.

De acuerdo con la literatura el lóbulo temporal esta mayormente relacionado con aspectos semánticos y de habilidades visuoespaciales y constructivas (Portellano 2007), por lo anterior se hipotetiza que:

- Los errores de ejecución relacionados con aspectos visuoconstructivos, semánticos y visuoespaciales serán mayormente presentados en la ejecución de pacientes con TCPT en comparación con la ejecución de pacientes con TCPF

- No existirá diferencia en el número de errores de ejecución del TDR en la fase a la copia vs en la fase a la orden, en pacientes con TCPT.

## **4.6 Variables**

### **4.6.1 Variable dependiente:**

1. Desempeño en la ejecución del TDR
  - a) Definición conceptual: capacidad cognitiva para realizar la tarea del TDR con todos los elementos requeridos tanto a la orden como a la copia. Aguilar et al., (2018).
  - b) Definición operacional: tipo de errores (tamaño de reloj, dificultades gráficas, respuestas dependientes de estímulos, déficits conceptuales, planificación espacial, perseveraciones) obtenidos de acuerdo con el Sistema mixto de calificación de Parsey y Schmitter-Edgecombe (2011) (citado en Aguilar et al., 2018), estandarizado en población mexicana por Aguilar et al., (2018).
  - c) Nivel de medición: Escalar

### **4.6.2 Variable independiente**

1. Tumor cerebral primario frontal
2. Tumor cerebral primario temporal
  - a) Definición conceptual: neoplasia primaria localizada en un plano intra-axial del cerebro en región frontal o temporal. Para determinar dicha localización se realizó a través de estudios de imagen, por resonancia magnética transcraneal, corroborada por el médico neurocirujano tratante.

- b) Definición operacional: de acuerdo con los hallazgos anatomopatológicos reportados en los estudios de imagenología del Hospital General de México.
- c) Nivel de medición: Nominal

## **4.7 Diseño del estudio**

Se realizó un diseño transversal, no experimental de grupos independientes, descriptivo-comparativo. Con sede en la clínica de neuropsicología del servicio de Neurocirugía funcional del Hospital General de México.

## **4.8 Muestra**

Se realizó una selección de la muestra no probabilística por conveniencia.

Formada por un total de 18 pacientes con TCP diagnosticados por el servicio de Neurología y Neurocirugía, derivados a la Clínica de Neuropsicología para evaluación neuropsicológica del Hospital General de México (HGM) en un período del 2018 al 2020. De estos 18 pacientes (hombres y mujeres) con un rango de edad entre 18 a 62 años y una escolaridad mínima de primaria incompleta y una máxima de licenciatura, 10 pacientes fueron diagnosticados con TCP en área frontal y 8 pacientes con TCP en área temporal.

### **4.8.1 Criterios de inclusión**

- Hombres y mujeres
- Edad de 15-65 años
- Diagnóstico de TCP en lóbulo frontal
- Diagnóstico de TCP en lóbulo temporal

- Estudios de imagenología (resonancia magnética) que confirmarán la localización del TCP
- Escrutinio neuropsicológico que no reportará compromiso en la comprensión del lenguaje
- Historia clínica
- Escolaridad primaria incompleta-estudios de nivel superior
- Residentes de la CDMX o del interior de la república

#### **4.8.2 Criterios de exclusión**

- Metástasis cerebral
- Tumores cerebrales primarios en región parietal, tallo cerebral, cerebelo y meninges
- Escolaridad nula
- Alteraciones en el lenguaje que comprometan la comprensión del mismo
- Antecedente de traumatismo craneoencefálico y/o accidente cerebrovascular
- Antecedente de resección tumoral cerebral previa
- Antecedente de tratamiento oncológico previo
- Antecedente de consumo de sustancias psicoactivas
- Enfermedad psiquiátrica diagnosticada
- Diagnóstico de otra enfermedad neurológica (Epilepsia, Parkinson, Demencia, etc.)

#### **4.8.3 Criterios de eliminación**

- Historia clínica incompleta
- Evaluación incompleta (Sólo la aplicación del TDR a la orden o bien, solo la aplicación del TDR a la copia)

- No contar con el reporte del estudio de imagen que corroborará la localización del TCP.

## 4.9 Instrumentos

- Test del reloj a la orden y copia. Sistema de calificación mixto de Aguilar et al., (2018):

a) TDR a la orden:

Consiste en dar la instrucción al paciente: “dibuje un reloj con todas sus características que este marcando las 11:10”. Contorno circular, manecillas, minuterero, segundero (sin embargo, en esta fase no se le indica de manera explícita cuales son todas las características).

b) TDR a la copia:

Se le proporciona al paciente una imagen de un reloj con todas sus características (contorno circular, manecillas, minuterero, segundero) marcando las 11:10. Posteriormente se le pide que realice la copia de ese dibujo.

c) Calificación:

El TDR es una prueba neuropsicológica estandarizada en población mexicana. Es un sistema de calificación mixto propuesto por Parsey y Schmitter-Edgecombe (2011) (citado en Aguilar et al., 2018). Dicho sistema consiste en evaluar de manera cualitativa y cuantitativa la ejecución en el TDR de pacientes. Este sistema está constituido por 6 diferentes categorías de tipos de error, los cuales a su vez se subdividen en errores específicos (*ver anexo 1*):

1) Tamaño del reloj:

- Pequeño
- Grande

2) Dificultades gráficas:

- Leve
- Moderada
- Grave

3) Respuestas relacionadas con los estímulos:

- La hora está escrita con letras o números, cerca o a un lado de los números 11 y 10.
- Manecillas apuntan hacia los números “11” y “10” o ausencia de las manecillas

4) Déficits conceptuales:

- Mala representación del reloj
- Mala representación del tiempo
- Números ausentes o no están ordenados

5) Dificultades espaciales y de planificación:

- Negligencia del hemiespacio izquierdo
- Dificultad en la planificación
- Dificultad en la distribución espacial de los números
- Números escritos fuera de la carátula del reloj, o números escritos sobre la circunferencia del reloj
- Números escritos en el sentido opuesto a las manecillas del reloj

6) Perseveraciones:

- Perseveraciones de manecillas
- Perseveraciones de números

De acuerdo con la planilla de calificación se suma 1 punto por cada error que se comete en la ejecución del test del reloj a la orden y otro para la copia. En total el máximo de errores cometidos posibles es de 16. Para sacar el puntaje final del desempeño y perfil cognitivo se resta el número total de errores a 16. Teniendo como puntos de corte:

- Desempeño: Normal ( $\geq 14$  puntos)
- Alteraciones leves (12-13)
- Alteraciones moderadas ( $< 12$ )

A su vez esta prueba permite hacer una impresión de perfil diagnóstico con base a los errores cometidos en la ejecución del TDR. Asociando los errores: tamaño del reloj, dificultades gráficas, planificación y perseveraciones a daño en estructuras corticales; mientras que los errores: respuestas relacionadas a los estímulos, déficits conceptuales y déficits espaciales se asocian a daño en estructuras subcorticales. Permitiendo la posibilidad de caracterizar una primera impresión de perfil cognitivo del paciente:

- Normal
- Cortical
- Subcortical
- Mixto

#### **4.10 Materiales**

- Protocolo de historia clínica de la clínica de neuropsicología del HGM
- Protocolo de evaluación neuropsicológica en pacientes con tumor cerebral de la clínica de neuropsicología del HGM
- Lamina del Test del reloj a la copia

- Lamina de calificación del Test del reloj validado en población mexicana por Aguilar et al., 2018
- Hojas de papel y lápiz

#### **4.11 Procedimiento**

El presente trabajo fue realizado en la Clínica de Neuropsicología en el HGM, en el período del 2018-2020 (ver figura 12).

##### **I. Inicio de muestro no probabilístico por conveniencia.**

Se inició la selección de pacientes derivados del servicio de Neurocirugía funcional y Neurología a la Clínica de Neuropsicología del HGM.

Tanto el paciente como el familiar estuvieron en común acuerdo para hacer la valoración neuropsicológica, recabar información de la historia clínica, así como poder hacer uso de los datos obtenidos de la misma con fines estrictamente académicos y científicos, dicha información se proporcionó al paciente y familiar de manera oral y escrito por medio de un consentimiento informado.

##### **II. Confirmación de localización de TCP.**

De acuerdo con la interconsulta emitida por el servicio de Neurocirugía funcional o Neurología se confirmó la localización del TCP con base a estudios de resonancia magnética y expediente clínico.

##### **III. Historia clínica.**

Se realizó con el paciente acompañado de un cuidador primario quién confirmaba o agregaba información valiosa para el expediente clínico interno de la Clínica de Neuropsicología del HGM. Con el fin de obtener datos generales de los pacientes, signos,

síntomas, edad, estado civil, grado de escolaridad, otros diagnósticos comórbidos, entre otros.

#### **IV. Exploración clínica neuropsicológica breve.**

Se realizó una breve valoración neuropsicológica de acuerdo con el protocolo de evaluación neuropsicológica de la clínica de neuropsicología del HGM. Este se llevó a cabo dentro de la clínica de neuropsicología o bien en el área de hospitalización del servicio de neurocirugía funcional del HGM. Permitiendo descartar alteraciones en la comprensión del lenguaje en pacientes seleccionados para el presente estudio.

#### **V. Aplicación del Test del Reloj**

La aplicación del TDR se llevó a cabo dentro de las instalaciones de la clínica de neuropsicología del HGM o bien en el área de hospitalización del servicio de neurocirugía funcional. De acuerdo con las características de del TDR se dividió en dos fases:

##### a) Fase del TDR a la orden:

Consistió en darle la instrucción al paciente de dibujar un reloj con todas sus características: contorno circular, manecillas, minuterero, segundero (sin embargo, en esta fase no se le indica de manera explícita cuales son todas las características) y que estuviera marcando las 11:10. Se le provee de lápiz y papel para poder hacer el dibujo.

##### b) Fase del TDR a la copia:

Se le proporcionó al paciente una imagen de un reloj con todas sus características (contorno circular, manecillas, minuterero, segundero) marcando las 11:10. Posteriormente se le pidió que realizará la copia de ese dibujo. Se le proporcionó una nueva hoja blanca y lápiz para la realización del dibujo copia.

Una vez terminadas ambas fases, se le mostraron al paciente para que las comparara e identificara las diferencias y/o errores que había hecho en ambas ejecuciones. Esto con la finalidad de poder enriquecer la información cualitativa.

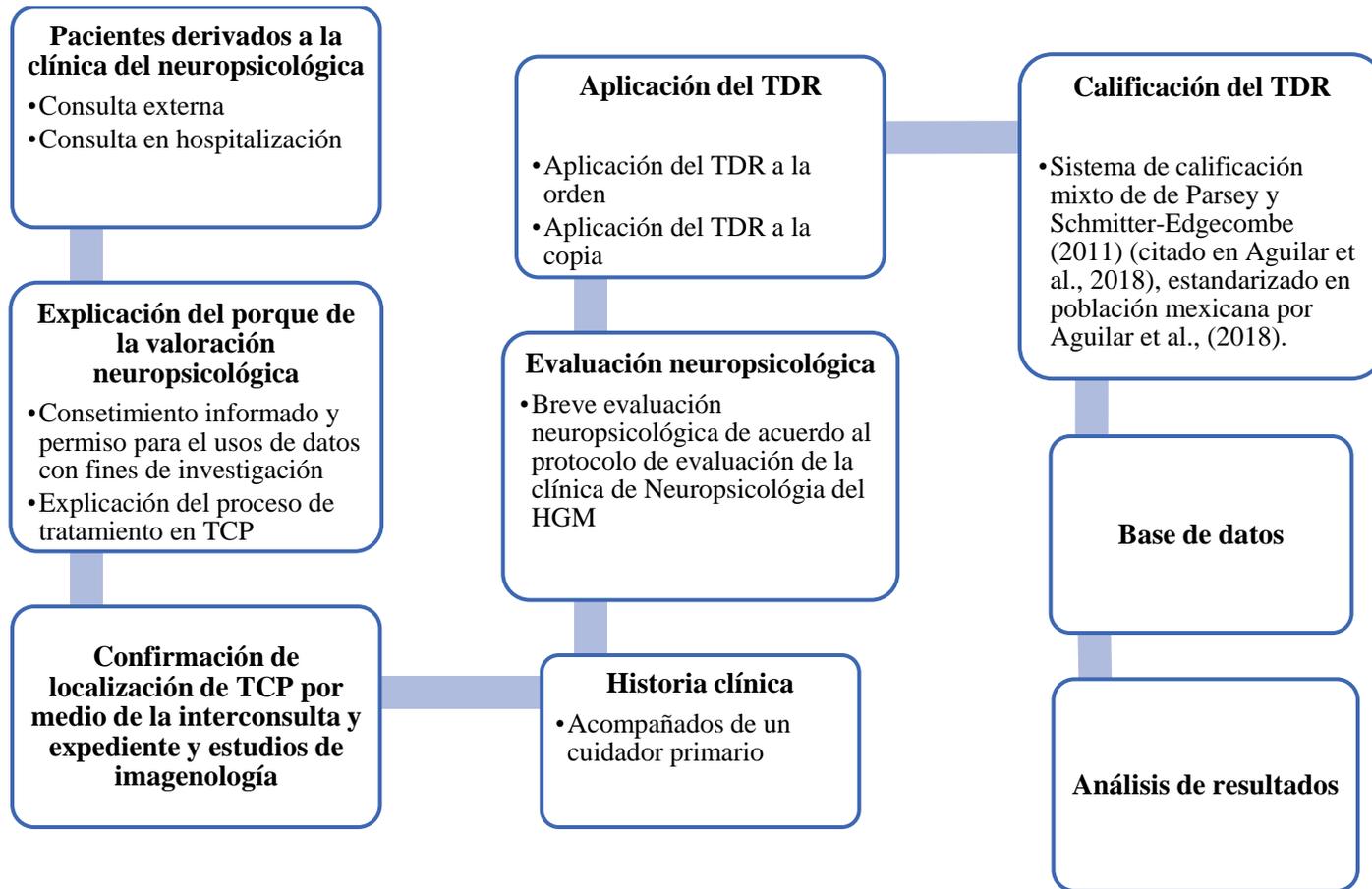
## **VI. Calificación del Test del reloj**

Una vez terminada la fase de evaluación se inició con la calificación de ambas fases por el sistema mixto de calificación de Parsey y Schmitter-Edgecombe (2011) (citado en Aguilar et al., 2018), estandarizado en población mexicana por Aguilar et al., (2018).

## **VII. Base de datos**

Una vez obtenidas las calificaciones del TDR a la orden y la copia, así como los datos sociodemográficos recabados en la historia clínica se prosiguió a crear una base de datos en el programa SPSS versión 25 para Windows 10 (*ver figura 13*).

**Figura 12.** *Diagrama de procedimiento empleado para el presente estudio*



## VIII Análisis estadístico de los datos

El análisis de los datos se inició con estadística descriptiva para la caracterización de las variables sociodemográficas de la muestra obtenida (*ver figura 13*).

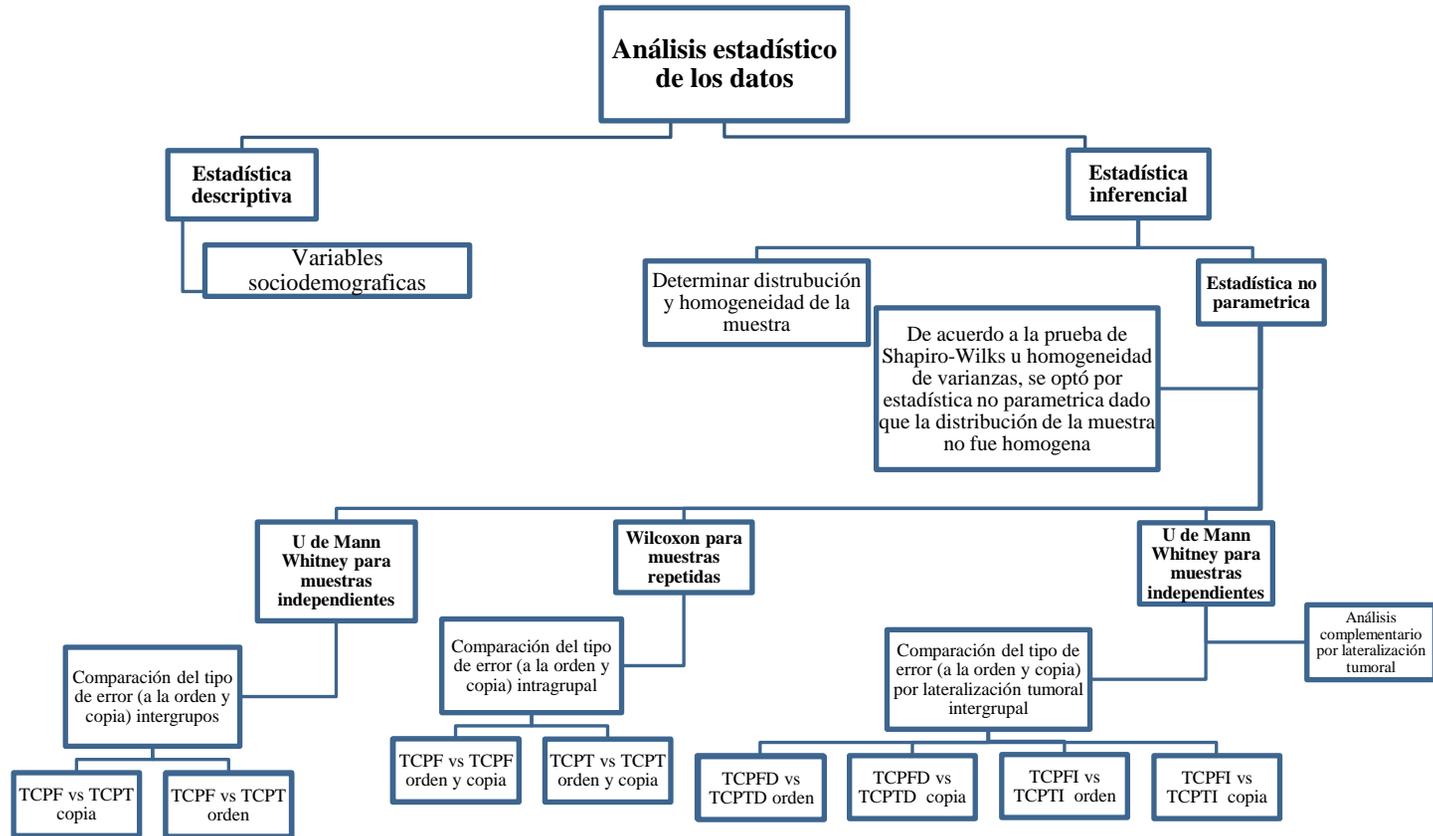
Posteriormente, se utilizó la prueba de Shapiro-Wilks y homogeneidad de varianzas con un alfa de 0.05 para determinar si la muestra tenía una distribución normal. Las variables dependientes cuantitativas no mostraron una distribución normal por lo que se decidió optar por estadística no paramétrica con un alfa de 0.05

Para la comparación del tipo de error (tanto a la orden como a la copia) entre grupos (TCP frontal vs TCP temporal) se utilizó una U de Mann Whitney para muestras independientes. Mientras que, para la comparación del tipo de error intragrupal en la ejecución a la orden y a la copia (TCP frontal en la ejecución a la orden vs TCP frontal en la ejecución a la copia y TCP temporal en la ejecución a la orden vs TCP temporal a la copia) se utilizó la prueba de Wilcoxon para muestras repetidas (*ver figura 13*).

Con el objetivo de comprender de mejor manera los diferentes tipos de error de acuerdo con la lateralización de la lesión se optó por realizar los siguientes análisis no paramétricos:

Se realizó un análisis de comparación entre los tipos de error de pacientes con TCP frontal derecho vs TCP frontal izquierdo por lo que se utilizó U de Mann Whitney para muestras independientes (*ver figura 13*).

**Figura 13.** Diagrama de procedimiento empleado para el análisis estadístico de los datos del presente estudio



## Capítulo V

### Resultados

Se evaluó una muestra total de 18 pacientes con Tumor Cerebral Primario (TCP) del servicio de Neuropsicología del Hospital General de México. Los cuales se dividieron en dos grupos Tumores Cerebrales Primarios Frontales (TCPF) y Tumores cerebrales primarios temporales (TCPT) con 10 y 8 participantes de manera respectiva. De manera complementaria, al análisis principal, se formaron subgrupos conformados por Tumores Cerebrales Primarios Frontales Derechos (TCPFD) n=6, Tumores Cerebrales Primarios Frontales Izquierdos (TCPFI) n=1. Tumores Cerebrales Primarios Temporales Derechos (TCPTD) n=4, Tumores Cerebrales Primarios Temporales Izquierdos (TCPTI) n=3. Cabe mencionar que para este análisis complementario se excluyeron 3 pacientes con diagnóstico de TCPF y 1 paciente con diagnóstico de TCPT, dado que no estaba clara la lateralización de la lesión tumoral.

#### 5.1 Descripción de variables sociodemográficas

El grupo TCPF se conformó por 10 participantes, de los cuales el 80% fueron hombres y 20% mujeres, mientras que en TCPT el 62.5% fueron hombres y el 37.5% mujeres. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas ( $X^2=0.678$ ,  $p=0.410$ ) (ver tabla 9).

La edad media en el grupo de TCPF fue de  $\bar{x}=47.50 \pm 11.394$ , mientras que en el grupo de TCPT fue  $\bar{x}=37.88 \pm 16.505$ . No se encontraron diferencias estadísticamente significativas ( $T= 1.464$ ,  $p=0.163$ ) (*ver tabla 9*).

En cuanto al grado de escolaridad el grupo de TCPF el 10% tenía el grado de primaria, 30% de secundaria, 50% preparatoria y 10% licenciatura. Respecto al grupo de TCPT, el 12.5% tenía el nivel de primaria, 25% secundaria, 37.5% preparatoria y 25% licenciatura. No se observaron diferencias estadísticamente significativas ( $X^2=0.821$ ,  $p=0.844$ ) (*ver tabla 9*).

Respecto al estado civil, en el grupo de TCPF el 60% refirió estar casado, 30% soltero y el 10% en unión libre. Por su parte el grupo de TCPT el 75% reportó estar casado, 25% soltero y no hubo porcentaje en unión libre. No hubo diferencias estadísticamente significativas ( $X^2=0.990$ ,  $p=0.610$ ) (*ver tabla 9*).

Referente a ocupación de oficio o profesión, el grupo de TCPF el 10% son campesinos, 10% desempeñan tareas del hogar, 50% oficios al servicio de cliente (OSC), 30% Servicios profesionales/especializados (SP/E), el 0% de este grupo era desempleado o inactivo. Correspondiente al TCPT el 25% es campesino, el 12.5% se dedican a tareas del hogar, 12.5% Oficios al servicio de cliente (OSC), 25% Servicios profesionales/especializados (SP/E), y el 25% se encontraba desempleado o inactivo. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas ( $X^2=5.040$ ,  $p=0.283$ ) (*ver tabla 9*).

Por último, de acuerdo con el lugar de residencia, el grupo de TCPF, el 80% residía en un área urbanizada, el 20% corresponde a una residencia rural. Para TCPT, el 75% vivía en área urbana mientras que el 25% se encontraba en un área rural. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas ( $X^2=0.64$ ,  $p=0.800$ ) (*ver tabla 9*).

**Tabla 9.** Variables sociodemográficas

Variables sociodemográficas	Tumor Cerebral Primario Frontal (TCPF)			Tumor Cerebral Primario Temporal (TCPT)			Prueba X <sup>2</sup>	Valor P
	Frecuencia		Porcentaje	Frecuencia		Porcentaje	Prueba T Prueba U	
<b>Sexo</b>	<i>Frecuencia</i>		<i>Porcentaje</i>	<i>Frecuencia</i>		<i>Porcentaje</i>	X <sup>2</sup> =0.678	p=0.410
	M	2	20.0%	M	3	37.5%		
	H	8	80.0%	H	5	62.5%		
<b>Edad</b>	<i>Frec. rang</i>	<i>Med.</i>	<i>D. E</i>	<i>Frec. rang.</i>	<i>Med</i>	<i>D.E</i>	T= 1.464	p=0.163
	18 a 30 =1	x̄=47.50	± 11.394	18 a 30 =3	x̄=37.88	±16.505		
	31 a 40=3			31 a 40=1				
	41 a 50=0			41 a 50=2				
	51 a 62=6			51 a 62=2				
<b>Grado de escolaridad</b>	<i>Frecuencia</i>		<i>Porcentaje</i>	<i>Frecuencia</i>		<i>Porcentaje</i>	X <sup>2</sup> =0.821	p=0.844
	Pr.	1	10.0%	Pr.	1	12.5%		
	Sec.	3	30.0%	Sec.	2	25.0%		
	Prep.	5	50.0%	Prep.	3	37.5%		
	Lic.	1	10.0%	Lic.	2	25.0%		

**Nota:** Las abreviaciones corresponden a las siguientes variables sociodemográficas: **Sexo:** Mujer (*M*), Hombre (*H*); **Edad:** Frecuencia en rangos (*Frec. Rang.*), Media (*Med*), Desviación estándar (*D.E.*); **Grado de escolaridad:** Primaria (*Pr.*), Secundaria (*Sec.*), Preparatoria (*Prep.*), Licenciatura (*Lic.*).

**Tabla 9.** Variables sociodemográficas (continuación)

Variables sociodemográficas	Tumor Cerebral Primario Frontal (TCPF)		Tumor Cerebral Primario Temporal (TCPT)		Prueba X <sup>2</sup>	Valor P		
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	Prueba T			
Estado civil					X <sup>2</sup> =0.990	p=0.610		
	Cdo.	6	60.0%	Cdo.			6	75.0%
	Sro.	3	30.0%	Sro.			2	25.0%
	UL	1	10.0%	UL			0	0.0%
Ocupación					X <sup>2</sup> =5.040	p=0.283		
	Camp.	1	10.0%	Camp.			2	25.0%
	TH	1	10.0%	TH			1	12.5%
	D/I	0	0.0%	D/I			2	25.0%
	OSC	5	50.0%	OSC			1	12.5%
	SP/E	3	30.0%	SP/E			2	25.0%
Lugar de residencia					X <sup>2</sup> =0.64	p=0.800		
	RU	2	80.0%	RU			2	75.0%
	RR	8	20.0%	RR			6	25.5%

**Nota:** Las abreviaciones corresponden a las siguientes variables sociodemográficas: Estado civil: Casado (Cdo.), Soltero (Sro.), Unión libre (UL.). Ocupación: Campesino (Camp.), Tareas del hogar (TH), Desempleado/Inactivo (D/I), Oficios de servicio al cliente (OSC), donde se agruparon los siguientes oficios: empleado de tienda, taxista, afanador, gestor, instructor de artes marciales y hojalatero. Servicios profesionales/especializados (SP/E), donde se agruparon los siguientes servicios: marketing, enfermera auxiliar, asesoría empresarial, venta de seguros y servicios académicos. Lugar de residencia: Residencia urbana (RU), Residencia Rural (RR).

## 5.2 Comparación de errores en la ejecución del Test del Reloj a la orden en TCPF vs TCPT

Se realizó una U de Mann Whitney para muestras independientes con una significancia de  $p \leq 0.05$  para comparar los errores en la ejecución del Test del reloj a la orden entre el grupo de TCPF y TCPT encontrando una *diferencia estadísticamente significativa en las dificultades gráficas* ( $p=0.050$ ), existiendo mayores errores en dificultades gráficas para el grupo del TCPF en comparación con el grupo de TCPT. Así mismo, se encontró una *diferencia estadísticamente significativa en las dificultades de planeación* ( $p=0.023$ ), siendo mayores en pacientes con TCPT en comparación con TCPF (*ver tabla 10*).

**Tabla 10.** Comparación de errores en la ejecución del TDR a la orden en TCPF vs TCPT

Tipo de error a la orden		TCPF	TCPT	U de Man Whitney	Z	Valor P
		Rango promedio	Rango promedio			
Tamaño del reloj	Grande	10.50	8.25	39.000	-0.163	0.871
	Pequeño	9.40	9.63	30.000	-1.051	0.293
Dificultades gráficas		11.10	7.50	24.000	-1.956	<b>0.050*</b>
Respuestas relacionadas con los estímulos	HECLON	9.00	10.13	35.000	-1.118	0.264
	MAHLN-	9.50	9.50	40.000	0.000	1.000
Déficits conceptuales	MRR	10.30	8.50	32.000	-1.304	0.192
	MRT	10.20	8.63	33.000	-0.800	0.423
	NAONO	10.10	8,75	34.000	-0.652	0.514
Dificultades espaciales y de planificación	NHI	9.50	9.50	40.000	0.000	1.000
	DP	7.40	12.13	19.000	-2.282	<b>0.023*</b>
	DDE	10.10	8,75	34.000	-0.652	0.514
	NEFCR	9.50	9.50	40.000	0.000	1.000
	NESOM	9.50	9.50	40.000	0.000	1.000
Perseveraciones	PM	10.20	8.63	33.000	-0.862	0.388
	PN	9.80	9.13	37.000	-0.412	0.680

**Nota:** Las abreviaciones corresponden a la siguientes variables: La hora está escrita con letras o números, cerca o a un lado de los número 11 y 10 (*HECLON*), Manecillas apuntan hacia los números “11” y “10” o ausencia de las manecillas (*MAHLN-AM*), Mala representación del reloj (*MRR*), Mala representación del tiempo (*MRT*), Números ausentes o no ordenados (*NAONO*), Negligencia del hemisferio izquierdo (*NHI*), Dificultad en la planificación (*DP*), Dificultad en la distribución espacial de los números (*DDE*), Números escritos fuera de la carátula del reloj, o números escritos sobre la circunferencia del reloj (*NEFCR*), Números escritos en el sentido opuesto a las manecillas del reloj (*NESOMR*), Perseveraciones en las manecillas (*PM*), Perseveraciones en los números (*PN*). \* $p \leq 0.05$

En la figura 14 se muestra la descripción de la comparación en la ejecución referente al tipo de error en la ejecución del TDR a orden en TCPF vs TCPT, de acuerdo con el porcentaje de frecuencia por cada grupo (n=10 y n=8 de manera respectiva). Pacientes con TCPF presentaron errores asociados al tamaño del reloj, el 10% presentó macrografía, el 50% presentó micrografía, en cuanto a las dificultades gráficas el 80% de los pacientes presentó dificultades ligeras, mientras que el 20% dificultades moderadas. Ninguno de los pacientes

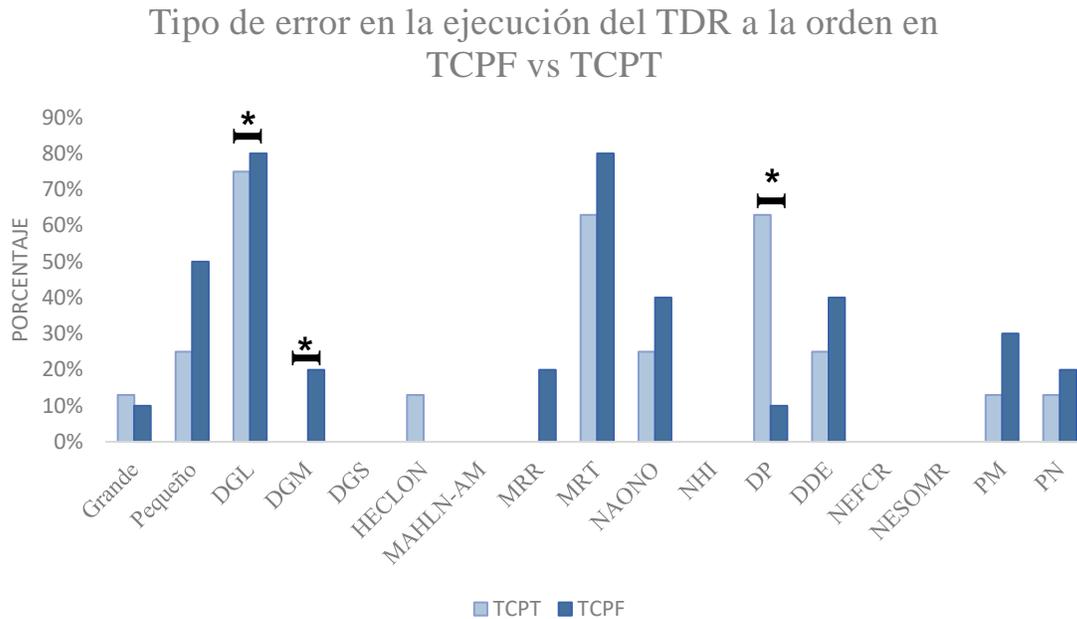
presentó errores correspondientes a respuestas relacionadas con estímulos, en errores por déficits conceptuales el 20% de los pacientes realizó una mala representación del reloj, el 80% presentó mala representación del tiempo y el 40% realizó una ejecución con números ausentes o desordenados. En cuanto a las dificultades espaciales y de planificación ningún paciente tuvo negligencia del hemisferio izquierdo, ni números escritos fuera de la carátula del reloj o en la circunferencia, tampoco tuvieron errores en la escritura del sentido de los números del reloj, sin embargo, el 10% presentó dificultades de planificación y el 40% de dificultades espaciales.

Por último, en errores asociados a perseveraciones el 30% tuvo perseveraciones en las manecillas, y el 20% perseveraciones en los números. En contraste el grupo de TCPT el 13% presentó macrografía, mientras que el 25% presentó micrografía. En dificultades gráficas el 75% presentó dificultades ligeras, mientras que el 25% no presentó dificultades gráficas. En errores relacionados a respuestas de estímulos no se presentaron errores en apuntar las manecillas hacia los números “11” y “10” o la ausencia de las manecillas. Sin embargo, el 13% escribió la hora indicada con letras o números o cerca de “11” y “10”. Respecto a los errores relacionados a déficits conceptuales no hubo mala representación del reloj, sin embargo, el 63% presentó errores en la mala representación del tiempo, y el 25% presentó números ausentes o no ordenados de manera adecuada. En cuanto a las dificultades espaciales y de planificación ninguno presentó negligencia del hemisferio izquierdo, tampoco errores relacionados a números escritos fuera de la carátula del reloj o en la circunferencia, tampoco tuvieron errores en la escritura del sentido de los números del reloj, sin embargo, el 63% de los pacientes presentó dificultades de planificación y el 25% dificultades en la planificación espacial. Finalmente, respecto a los errores por

perseveraciones presentaron el 13% de los pacientes errores en perseveraciones de manecillas, así como en números.

De manera cualitativa es posible observar mayores dificultades en la ejecución del reloj cometiendo mayor tipo de errores en pacientes con TCPF en micrografía, dificultades gráficas leves y moderadas, mala representación del reloj, mala representación del tiempo, números ausentes o no ordenados, dificultades de planificación espacial, perseveración en manecillas y números en comparación con TCPT. En contraparte se observan mayor porcentaje de errores en micrografía, hora escrita con letras o números y dificultades de planificación en pacientes con TCPT vs TCPF.

**Figura 14.** Comparación en el tipo de error en la ejecución del TDR a la orden en TCPF vs TCPT



**Nota:** Las abreviaciones corresponden a la siguientes variables: Dificultades gráficas leves (DGL), Dificultades gráficas moderadas (DGM), Dificultades graficas severas (DGS), La hora está escrita con letras o números, cerca o a un lado de los número 11 y 10 (HECLON), Manecillas apuntan hacia los números “11” y “10” o ausencia de las manecillas (MAHLN-AM), Mala representación del reloj (MRR), Mala representación del tiempo (MRT), Números ausentes o no ordenados (NAONO), Negligencia del hemisferio izquierdo (NHI), Dificultad en la planificación (DP), Dificultad en la distribución espacial de los números (DDE), Números escritos fuera de la carátula del reloj, o números escritos sobre la circunferencia del reloj (NEFCR), Números escritos en el sentido opuesto a las manecillas del reloj (NESOMR), Perseveraciones en las manecillas (PM), Perseveraciones en los números (PN). (\*) señala, las diferencias estadísticamente significativas en la ejecución de los grupos contrastados.

## 5.2 Comparación de errores en la ejecución del Test del Reloj a la Copia en TCPF vs TCPT

Se realizó una U de Mann Whitney para muestras independientes con una significancia de  $p \leq 0.05$  para comparar los errores en la ejecución del Test del reloj a la copia entre el grupo de TCPF y TCPT, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas (ver tabla 12).

**Tabla 12.** Comparación de errores en la ejecución del TDR a la copia en TCPF vs TCPT

Tipo de error a la orden		TCPF	TCPT	U de Man Whitney	Z	Valor P
		Rango promedio	Rango promedio			
Tamaño del reloj	Grande	8.40	10.88	29.000	-1.355	0.175
	Pequeño	9.90	9.00	36.000	-0.894	0.371
Dificultades gráficas		10.20	8.63	33.000	-0.857	0.391
Respuestas relacionadas con los estímulos	HECLON	9.90	9.00	36.000	-0.894	0.371
	MAHLN-	9.90	9.00	36.000	-0.894	0.371
Déficits conceptuales	MRR	9.50	9.50	40.000	0.000	1.000
	MRT	10.60	8.13	29.000	-1.355	0.175
	NAONO	8.40	10.88	29.000	-1.355	0.175
Dificultades espaciales y de planificación	NHI	9.50	9.50	40.000	0.000	1.000
	DP	8.70	10.50	32.000	-0.841	0.401
	DDE	9.10	10.00	36.000	-0.412	0.680
	NEFCR	9.90	9.00	36.000	-0.894	0.371
	NESOM	9.50	9.50	40.000	0.000	1.000
Perseveraciones	PM	9.90	9.00	36.000	-0.894	0.371
	PN	8.50	10.75	30.000	-1.630	0.103

**Nota:** Las abreviaciones corresponden a la siguientes variables: La hora está escrita con letras o números, cerca o a un lado de los número 11 y 10 (*HECLON*), Manecillas apuntan hacia los números “11” y “10” o ausencia de las manecillas (*MAHLN-AM*), Mala representación del reloj (*MRR*), Mala representación del tiempo (*MRT*), Números ausentes o no ordenados (*NAONO*), Negligencia del hemisferio izquierdo (*NHI*), Dificultad en la planificación (*DP*), Dificultad en la distribución espacial de los números (*DDE*), Números escritos fuera de la carátula del reloj, o números escritos sobre la circunferencia del reloj (*NEFCR*), Números escritos en el sentido opuesto a las manecillas del reloj (*NESOMR*), Perseveraciones en las manecillas (*PM*), Perseveraciones en los números (*PN*). \* $p \leq 0.05$

Respecto a la ejecución del TDR a la copia en TCPF vs TCPT se observaron los siguientes porcentajes: para la ejecución de los pacientes del TCPF el 10% presentó macrografía, así mismo otro 10% de estos pacientes presentaron micrografía, en cuanto a dificultades gráficas el 80% presentó dificultades ligeras y el 20% dificultades moderadas. En errores de respuesta relacionadas a estímulos el 10% presentó errores en escribir la hora con letras o números, cerca o a un lado de los números “11” y “10” o bien la ausencia de las manecillas, de igual manera el 10% apuntó las manecillas hacia los números “11” y “10” o hubo ausencia de manecillas. Referente a déficits conceptuales ningún paciente presentó mala representación del reloj, sin embargo, el 90% de los pacientes tuvo una mala representación del tiempo, mientras que el 10% presentó números ausentes o no ordenados. En dificultades espaciales y de planeación ningún paciente tuvo errores relacionados a la negligencia del hemisferio izquierdo, ni en escribir los números en sentido opuesto a las manecillas del reloj, el 30% presentó dificultades de planificación, el 40% dificultades de distribución espacial, mientras que el 10% presentó errores en la escritura de números fuera de la caratula del reloj o sobre la circunferencia del reloj.

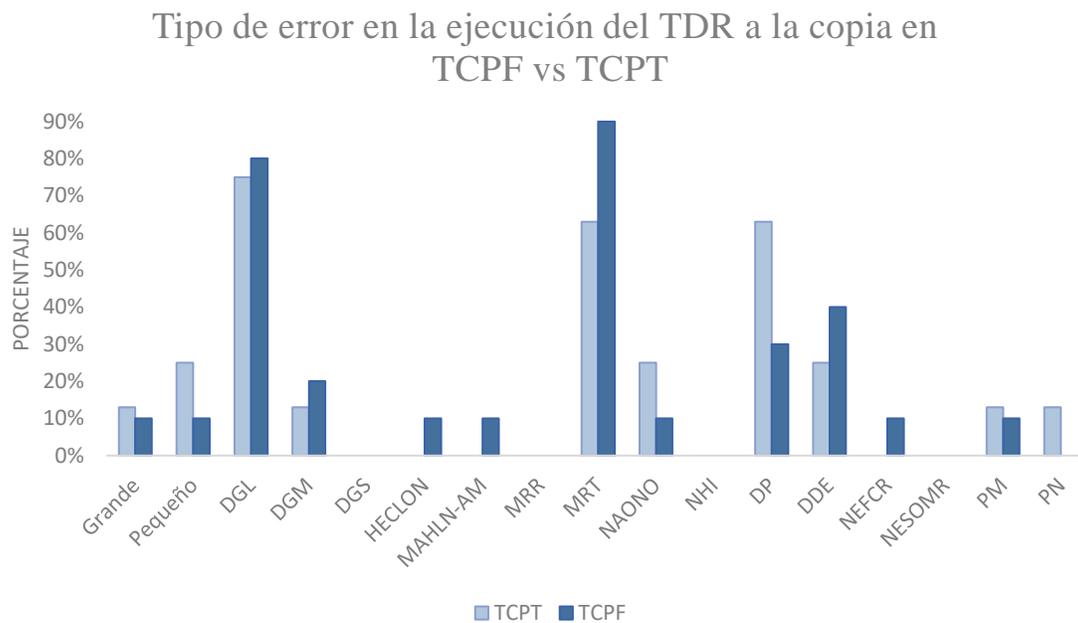
En errores asociados a perseveraciones no se mostraron errores relacionados a perseveraciones de números, sin embargo, el 10% tuvo errores de perseveración relacionados con las manecillas del reloj. Por su parte, para los pacientes con TCPT en la ejecución a la copia el 38% realizó un dibujo con macrografía. En dificultades gráficas el 75% presentó dificultades gráficas leves y el 13% dificultades gráficas moderadas. No hubo errores asociados a respuestas a estímulos. En cuanto a errores relacionados a déficits conceptuales,

no hubo errores asociados a la mala representación del reloj, sin embargo, el 63% presentó mala representación del tiempo y el 38% presentó números ausentes o no ordenados.

Dificultades espaciales y de planificación, ningún paciente tuvo negligencia del hemisferio izquierdo, ni números escritos fuera de la caratula del reloj o escritos sobre la circunferencia, de igual manera ninguno tuvo errores en escribir los números en sentido opuesto a las manecillas del reloj, por su parte, el 63% mostró dificultades en la planificación y 25% en dificultades de distribución espacial. En errores relacionados a las perseveraciones el 13% de los pacientes presentó perseveraciones en las manecillas del reloj y perseveraciones en los números (*ver figura 15*).

De manera cualitativa se puede observar mayor porcentaje de errores en los pacientes con TCPF en dificultades gráficas ligeras y moderadas, hora escrita con letras o números, manecillas apuntando hacia los números “11” y “10” o ausencia de las mismas, mala representación del tiempo, dificultades de planificación espacial, números escritos en la caratula del reloj y perseverancias en las manecillas en comparación con TCPT. Por su parte, pacientes con TCPT presentaron mayores errores en la ejecución de la copia en micro y macrografía del reloj, números ausentes o no ordenados, dificultades de planificación y perseverancia de números en comparación con los pacientes con TCPF.

**Figura 15.** Comparación en el tipo de error en la ejecución del TDR a la copia en TCPF vs TCPT



**Nota:** Las abreviaciones corresponden a la siguientes variables: Dificultades gráficas leves (DGL), Dificultades gráficas moderadas (DGM), Dificultades graficas severas (DGS), La hora está escrita con letras o números, cerca o a un lado de los número 11 y 10 (HECLON), Manecillas apuntan hacia los números “11” y “10” o ausencia de las manecillas (MAHLN-AM), Mala representación del reloj (MRR), Mala representación del tiempo (MRT), Números ausentes o no ordenados (NAONO), Negligencia del hemisferio izquierdo (NHI), Dificultad en la planificación (DP), Dificultad en la distribución espacial de los números (DDE), Números escritos fuera de la carátula del reloj, o números escritos sobre la circunferencia del reloj (NEFCR), Números escritos en el sentido opuesto a las manecillas del reloj (NESOMR), Perseveraciones en las manecillas (PM), Perseveraciones en los números (PN).

### **5.3 Comparación de errores en la ejecución del Test del Reloj a la orden vs copia en TCPF**

Se realizó una prueba no paramétrica de Wilcoxon para muestras dependientes con una significancia de  $p \leq 0.05$  para comparar los errores en la ejecución del Test del Reloj a la orden vs copia en el grupo de TCPF encontrando una *diferencia estadísticamente significativa en el tamaño del reloj pequeño* ( $p=0.046$ ), por lo que hay mayores errores de micrografía a la orden en comparación con la ejecución a la copia en pacientes con TCPF (ver tabla 12). Es decir, la ejecución en el tamaño del reloj en la ejecución micrográfica mejora de manera estadísticamente significativa en la ejecución a la copia.

**Tabla 12** Comparación de errores en la ejecución del TDR a la orden vs copia en TCPF

Tipo de error orden/copia		TCPF		Z	Valor P
		Rango promedio Wilcoxon			
		Rangos positivos	Rangos negativos		
<i>Tamaño del reloj</i>	<i>Grande</i>	0.00	0.00	0.000	1.000
	<i>Pequeño</i>	0.00	2.50	-2.000	<b>0.046*</b>
<i>Dificultades gráficas</i>		0.00	0.00	0.000	1.000
<i>Respuestas relacionadas con los estímulos</i>	<i>HECLON</i>	1.00	0.00	-1.000	0.317
	<i>MAHLN-AM</i>	1.00	0.00	-1.000	0.317
<i>Déficits conceptuales</i>	<i>MRR</i>	0.00	1.50	-1.414	0.157
	<i>MRT</i>	1.00	0.00	-1.000	0.317
	<i>NAONO</i>	0.00	2.00	-1.732	0.083
<i>Dificultades espaciales y de planificación</i>	<i>NHI</i>	0.00	0.00	0.000	1.00
	<i>DP</i>	2.50	2.50	-1.000	0.317
	<i>DDE</i>	1.50	1.50	0.000	1.000
	<i>NEFCR</i>	1.00	0.00	-1.000	0.317
	<i>NESOMR</i>	0.00	0.00	0.000	1.000
<i>Perseveraciones</i>	<i>PM</i>	2.50	2.50	-1.000	0.317
	<i>PN</i>	0.00	1.50	-1.414	0.157

**Nota:** Las abreviaciones corresponden a la siguientes variables: La hora está escrita con letras o números, cerca o a un lado de los número 11 y 10 (HECLON), Manecillas apuntan hacia los números “11” y “10” o ausencia de las manecillas (MAHLN-AM), Mala representación del reloj (MRR), Mala representación del tiempo (MRT), Números ausentes o no ordenados (NAONO), Negligencia del hemisferio izquierdo (NHI), Dificultad en la planificación (DP), Dificultad en la distribución espacial de los números (DDE), Números escritos fuera de la carátula del reloj, o números escritos sobre la circunferencia del reloj (NEFCR), Números escritos en el sentido opuesto a las manecillas del reloj (NESOMR), Perseveraciones en las manecillas (PM), Perseveraciones en los números (PN). \* $p \leq 0.05$

En cuanto a la comparación de la ejecución del TDR a la orden vs a la copia en pacientes con TCPF, el 10% de los pacientes presentó macrografía, mientras que el 50% presento micrografía. En dificultades gráficas el 80% presentó dificultades gráficas leves y el 20% moderadas. No se presentaron errores asociados a respuestas relacionadas a estímulos. En déficits conceptuales el 20% tuvo mala representación del reloj, 80% mala representación del tiempo y el 40% no ordenó de manera adecuada los números o hubo

omisión de estos. Respecto a dificultades espaciales y de planificación no hubo errores en la negligencia del hemisferio izquierdo, números escritos fuera de la carátula o encima de la circunferencia del reloj, tampoco hubo errores relacionados con los números escritos en sentido opuesto a las manecillas del reloj, no obstante, el 10% presentó dificultades de planificación y el 40% dificultades de planificación espacial.

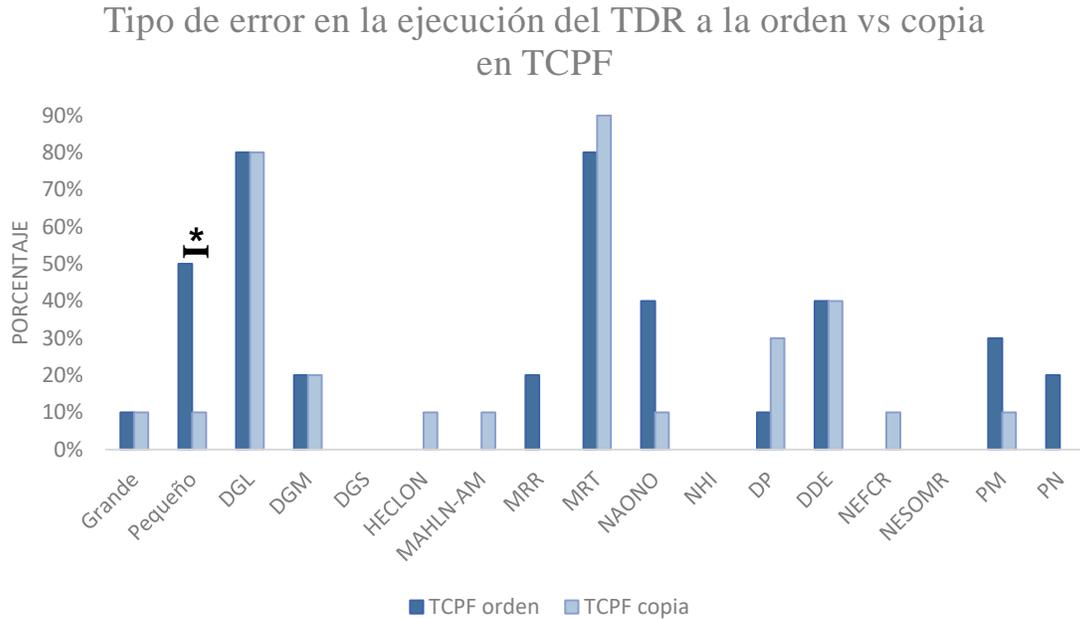
En cuanto a las perseveraciones el 30% presentó perseveraciones en las manecillas del reloj y el 20% perseveraciones en números. En cuanto a la ejecución del TDR a la copia el 10% presentó macrografismo, mientras que otro 10% presentó micrografismo. En cuanto a errores por dificultades gráficas se mantuvo el mismo porcentaje que en la copia el 80% y 20% para dificultades gráficas leves y moderadas respectivamente. En errores asociados a las respuestas a estímulos se presentó el 10% para la hora escrita con letras o números, o bien, cerca o a un lado de los números “11” y “10”, de igual manera el 10% presentó errores en apuntar las manecillas hacia los números “11” y “10” o la omisión de estos.

En déficits conceptuales no presentaron errores en la representación del reloj, el 90% de los participantes tuvo dificultades en la representación del tiempo, mientras que el 10% presentó números ausentes o no ordenados de manera adecuada en la ejecución. En dificultades espaciales y de planificación no se muestran errores en negligencia del hemisferio izquierdo, de igual modo en números escritos en el sentido opuesto a las manecillas del reloj, sin embargo, 30% muestra dificultades de planificación, 40% dificultades de planificación espacial y el 10% presentó números escritos fuera de la carátula del reloj o bien sobre la circunferencia de este. En cuanto a las perseveraciones no se presentaron perseveraciones en los números, en contraste el 10% presentó perseveraciones en manecillas (*ver figura 16*). De manera cualitativa resulta sumamente complejo el analizar la

ejecución del TDR a la orden y a la copia en pacientes con TCPF ya que de manera general pareciera que hubo un peor desempeño en la condición a la copia ya que incluso se ve la presencia de errores que no se muestran a la orden, tales como los errores asociados a las respuestas a estímulos, y dentro de las dificultades espaciales y de planificación los números escritos fuera de la caratula del reloj o sobre la circunferencia.

De igual manera, es posible notar el incremento de otros tipos de errores tales como la mala representación del tiempo y dificultades de planificación. Sin embargo, también es posible notar la disminución de algunos errores tales como las dificultades de micrografía, números ausentes o no ordenados de manera adecuada. Y finalmente algunos de los errores que se mantienen sin cambios en el porcentaje de errores en ambas condiciones tales como el porcentaje de pacientes con macrografía, dificultades gráficas, y dificultades de planificación espacial.

**Figura 16.** Comparación en el tipo de error en la ejecución del TDR a la orden vs copia en TCPF



**Nota:** Las abreviaciones corresponden a la siguientes variables: Dificultades gráficas leves (DGL), Dificultades gráficas moderadas (DGM), Dificultades graficas severas (DGS), La hora está escrita con letras o números, cerca o a un lado de los número 11 y 10 (HECLON), Manecillas apuntan hacia los números “11” y “10” o ausencia de las manecillas (MAHLN-AM), Mala representación del reloj (MRR), Mala representación del tiempo (MRT), Números ausentes o no ordenados (NAONO), Negligencia del hemisferio izquierdo (NHI), Dificultad en la planificación (DP), Dificultad en la distribución espacial de los números (DDE), Números escritos fuera de la carátula del reloj, o números escritos sobre la circunferencia del reloj (NEFCR), Números escritos en el sentido opuesto a las manecillas del reloj (NESOMR), Perseveraciones en las manecillas (PM), Perseveraciones en los números (PN). (\*) señala, las diferencias estadísticamente significativas en la ejecución de los grupos contrastados.

## 5.4 Comparación de errores en la ejecución del Test del Reloj a la orden vs copia en TCPT

Se realizó una prueba no paramétrica de Wilcoxon para muestras dependientes con una significancia de  $p \leq 0.05$  para comparar los errores en la ejecución del Test del Reloj a la orden vs copia en el grupo de TCPT, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas (ver tabla 13).

**Tabla 13.** Comparación de errores en la ejecución del TDR a la orden vs copia en TCPT

Tipo de error orden/copia		TCPT		Z	Valor P
		Rangos positivos	Rangos negativos		
<i>Tamaño del reloj</i>	<i>Grande</i>	1.50	0.00	-1.414	0.157
	<i>Pequeño</i>	0.00	1.50	-1.414	0.157
<i>Dificultades gráficas</i>		2.50	2.50	-1.000	0.317
<i>Respuestas relacionadas con los estímulos</i>	<i>HECLON</i>	0.00	1.00	-1.000	0.317
	<i>MAHLN-AM</i>	0.00	0.00	0.000	1.000
<i>Déficits conceptuales</i>	<i>MRR</i>	0.00	0.00	0.000	1.000
	<i>MRT</i>	1.50	1.50	0.000	1.000
	<i>NAONO</i>	1.00	0.00	-1.000	0.317
<i>Dificultades espaciales y de planificación</i>	<i>NHI</i>	0.00	0.00	0.000	1.000
	<i>DP</i>	2.00	2.00	-0.577	0.564
	<i>DDE</i>	1.50	0.00	-1.414	0.157
	<i>NEFCR</i>	0.00	0.00	0.000	1.000
	<i>NESOMR</i>	0.00	0.00	0.000	1.000
<i>Perseveraciones</i>	<i>PM</i>	0.00	1.00	-1.000	0.317
	<i>PN</i>	1.00	0.00	-1.000	0.317

**Nota:** Las abreviaciones corresponden a la siguientes variables: La hora está escrita con letras o números, cerca o a un lado de los números 11 y 10 (HECLON), Manecillas apuntan hacia los números “11” y “10” o ausencia de las manecillas (MAHLN-AM), Mala representación del reloj (MRR), Mala representación del tiempo (MRT), Números ausentes o no ordenados (NAONO), Negligencia del hemisferio izquierdo (NHI), Dificultad en la planificación (DP), Dificultad en la distribución espacial de los números (DDE), Números escritos fuera de la carátula del reloj, o números escritos sobre la circunferencia del reloj (NEFCR), Números escritos en el sentido opuesto a las manecillas del reloj (NESOMR), Perseveraciones en las manecillas (PM), Perseveraciones en los números (PN).

Respecto a la comparación de la ejecución del TDR a la orden vs a la copia en pacientes con TCPT, en la ejecución a la orden el 25% de los pacientes presentó micrografismo en la figura del TDR, mientras que el 13% presentó macrografismo. El 75% presentó dificultades gráficas leves. En cuanto a respuestas relacionadas con los estímulos, no se presentaron errores asociados a las manecillas apuntando hacia los números “11” y “10” o a la ausencia de las manecillas, sin embargo, el 13% presentó errores asociados a la hora escrita con letras o números o cerca o al lado de los números “11” y “10”. En déficits conceptuales no se presentaron dificultades en la representación del reloj, el 63% mostró errores en la representación del tiempo, mientras que el 25% presentó errores relacionados a números ausentes o no ordenados. Respecto a dificultades espaciales y de planificación no se presentaron errores relacionados a la negligencia del hemiespacio izquierdo, ni números escritos fuera de la caratula del reloj o escritos sobre la circunferencia del reloj.

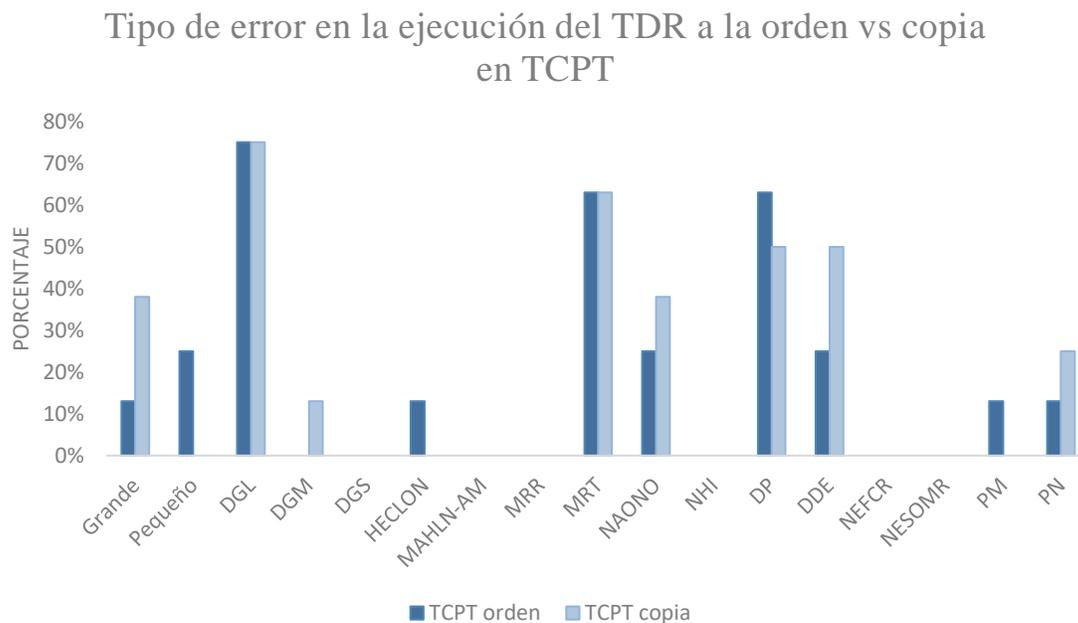
En contra parte el 63% mostró dificultades de planificación y el 25% errores relacionados a dificultades en la distribución espacial de los números. En perseveraciones, el 13% de los pacientes mostró perseveraciones tanto en las manecillas del reloj como en perseveraciones de números. En comparación con la ejecución a la copia el 38% mostró errores relacionados con macrografismo. En dificultades gráficas el 75% presentó dificultades gráficas leves, mientras que el 13% mostró dificultades moderadas. No se presentaron errores asociados a respuestas relacionadas con los estímulos. Respecto a déficits conceptuales no presentaron errores relacionados con la mala representación del reloj. El 63% de los pacientes presentó errores relacionados a una mala representación del tiempo, y el 38% números ausentes o no ordenados.

En cuanto a errores relacionados con dificultades espaciales y de planificación no se presentaron errores de negligencia del hemisferio izquierdo, números escritos fuera de la caratula del reloj o sobre la circunferencia del mismo, ni números escritos en sentido opuesto a las manecillas del reloj. Sin embargo, el 50% de los pacientes presentó dificultades de planificación y dificultades en la distribución espacial de los números. Referente a las perseveraciones no se presentaron perseveraciones en manecillas, en contraparte el 25% presentó perseveraciones en números (*ver figura 17*).

De manera cualitativa la comparación en la ejecución del TDR a la orden y a la copia en pacientes con TCPT muestran mayores errores a la orden en micrografismos de las figuras, errores asociados a las respuestas a estímulos, particularmente en la hora escrita con letras o números, dificultades de planificación y perseveraciones en las manecillas. En contraste existen diferentes errores que aumentan su porcentaje en la ejecución del reloj a la copia, tal como la macrografía de la figura, dificultades gráficas, en déficits conceptuales relacionado a números ausentes o no ordenados. En cuanto a dificultades espaciales y de planificación aumenta el porcentaje de dificultades de distribución espacial de los números.

De igual manera en perseveraciones aumentan las perseveraciones de números lo cual podría estar relacionado con el aumento de errores en la distribución espacial. De manera general, los pacientes con TCPT no logra beneficiarse de las herramientas que brinda el TDR a la copia, puesto que incluso se llegan a cometer mayores errores que a la orden.

**Figura 17.** Comparación en el tipo de error en la ejecución del TDR a la orden vs a la copia en TCPT



**Nota:** Las abreviaciones corresponden a las siguientes variables: Dificultades gráficas leves (DGL), Dificultades gráficas moderadas (DGM), Dificultades gráficas severas (DGS), La hora está escrita con letras o números, cerca o a un lado de los números 11 y 10 (HECLON), Manecillas apuntan hacia los números “11” y “10” o ausencia de las manecillas (MAHLN-AM), Mala representación del reloj (MRR), Mala representación del tiempo (MRT), Números ausentes o no ordenados (NAONO), Negligencia del hemisferio izquierdo (NHI), Dificultad en la planificación (DP), Dificultad en la distribución espacial de los números (DDE), Números escritos fuera de la carátula del reloj, o números escritos sobre la circunferencia del reloj (NEFCR), Números escritos en el sentido opuesto a las manecillas del reloj (NESOMR), Perseveraciones en las manecillas (PM), Perseveraciones en los números (PN).

## Capítulo VI

### Discusión

Los objetivos de esta investigación fueron analizar, describir y comparar el desempeño cognitivo en la ejecución del TDR en pacientes con TCP en región frontal y temporal, mediante el sistema de calificación de Aguilar et al., (2018).

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las variables sociodemográficas, lo que permite concluir que los resultados obtenidos en el presente trabajo se deben a las características relacionadas con la variable independiente atributiva.

Cabe mencionar que, dado los resultados anteriores, se decidió realizar un análisis complementario en donde se clasificarían a los pacientes de acuerdo con la lateralización de la lesión tumoral, con el objetivo de saber si existían diferencias en la lateralización de la lesión que permearan en la ejecución del Test del Reloj a la orden y a la copia, por lo que dicho análisis se abordará en conjunto con el análisis principal en los siguientes apartados.

#### **6.1 Ejecución del Test del Reloj en Tumores Cerebrales Primarios Frontales**

En un primer análisis cualitativo se observa que en la ejecución a la orden en pacientes con TCPF presentaron errores asociados al tamaño del reloj, dificultades gráficas, déficits conceptuales (mala representación del reloj, mala representación del tiempo y números ausentes o desordenados), errores en dificultades espaciales y de planificación (dificultades

de planificación y dificultad en la distribución espacial de los números), y errores asociados con perseveraciones en manecillas y números. Sin embargo, no presentaron errores en respuestas relacionadas a estímulos, referentes a dificultades espaciales y de planificación (negligencia del hemisferio izquierdo, ni números escritos fuera de la caratula del reloj o en la circunferencia, ni errores en el sentido de los números del reloj).

Respecto a el análisis cuantitativo, en la comparación entre TCPF vs TCPT a la orden se realizó una U de Mann Whitney para muestras independientes con una significancia de  $p \leq 0.05$  para comparar los errores en la ejecución del Test del reloj, *encontrando una diferencia estadísticamente significativa en las dificultades gráficas ( $p=0.050$ )*, existiendo mayor número de errores en dificultades gráficas para el grupo del TCPF en comparación con el grupo de TCPT.

En pacientes con TCPF se han reportado dificultades en tareas que requieren secuenciación, organización y planeación, y dificultad en la organización espacial (Correa, 2008; Shapiro, 2008; Schoenberg, 2011; Huang et al., 2014) las cuales pueden verse representadas en la ejecución del reloj, en errores asociados a déficits conceptuales (mala representación del tiempo y números ausentes o desordenados), errores asociados a dificultades espaciales y de planificación así como errores asociados con perseveraciones en manecillas y números, así mismo se ha reportado pérdida de motricidad, principalmente en tumores frontales asociados a la corteza motora. Lo anterior podría estar relacionado con los errores asociados a las dificultades gráficas presentes en la ejecución a la orden.

En contraste en la ejecución a la copia en el análisis cualitativo en los pacientes con TCPF, nuevamente presentan errores asociados al tamaño del reloj y dificultades gráficas. De manera cualitativa se observan diferencias en contraste en la ejecución a la orden, hubo

presencia de errores asociados a la respuesta a estímulos (escribir la hora con letras o números, cerca o a un lado de los números “11” y “10” o bien la ausencia de manecillas), déficits conceptuales (mala representación del tiempo y números ausentes o no ordenados), dificultades espaciales y de planificación espacial (distribución espacial de números, errores en la escritura de los números fuera de la caratula del reloj). Finalmente se observaron errores de perseveraciones en manecillas.

Por su parte, no se presentaron errores en déficits conceptuales relacionados con la mala representación del reloj. En dificultades espaciales y de planificación no hubo errores relacionados con negligencia del hemisferio izquierdo, ni escribir los números en sentido opuesto a las manecillas del reloj. Ni perseveraciones de números.

De acuerdo al análisis cuantitativo intergrupos, se realizó una prueba no paramétrica de Wilcoxon para muestras dependientes con una significancia de  $p \leq 0.05$  para comparar los errores en la ejecución del Test del Reloj a la orden vs copia en el grupo de TCPF, *se encontró una diferencia estadísticamente significativa en el tamaño del reloj pequeño ( $p=0.046$ )*, lo que indica que la ejecución del test del reloj en el tamaño del reloj (micrografía) mejora de manera estadísticamente significativa en la ejecución a la copia.

En suma, en el análisis cualitativo se observa un desempeño mayormente deficiente en la condición a la copia, puesto que existe presencia de errores que no se muestran a la orden, tales como los errores asociados a las respuestas relacionadas a estímulos, y dentro de las dificultades espaciales y de planificación los números escritos fuera de la caratula del reloj o sobre la circunferencia. De igual manera, es posible notar el incremento de otros tipos de errores conceptuales (mala representación del tiempo) y en dificultades de planificación y espaciales (dificultades de planificación). Lo anterior pudiera explicarse que a diferencia

de lo que planteado en la hipótesis iniciales, la condición a la copia no funge como una ayuda externa que permita planificar y organizar la ejecución, sino que, por el contrario, el estímulo externo (figura del reloj), dificulta la organización y planificación de la ejecución, dado a que la suma de estímulos es mayor a la capacidad del spam atencional y la memoria de trabajo, lo cual pudieran permear directamente en la organización de la información al momento de la ejecución (Shapiro, 2008; Schoenberg, 2011).

Sin embargo, es posible notar la disminución de algunos errores tales como las dificultades de micrografía, en dificultades espaciales y de planificación números ausentes o no ordenados de manera adecuada, por lo que podría existir una regulación gracias al estímulo externo, que, aunque no es notoria en toda la ejecución del reloj es posible apreciar una mejor organización en aspectos específicos como la regulación del tamaño de la figura, la organización y secuenciación de números. Finalmente, algunos de los errores que se mantienen sin cambios en el porcentaje de errores en ambas condiciones tales como el porcentaje de pacientes con macrografía, dificultades gráficas, y dificultades de planificación espacial.

De acuerdo con el análisis complementario que se realizó por lateralidades hemisféricas de la lesión tumoral (ver anexo II), no se encuentran diferencias estadísticamente significativas a la orden ni copia. Lo anterior también podría deberse a la reducida muestra de cada grupo, aunado a que se excluyeron a 3 pacientes pertenecientes al grupo de TCPF ya que no se tenía corroborado la laterización de la lesión tumoral.

Es importante mencionar que, durante la ejecución del reloj, se observaron dificultades en los pacientes con TCPF al momento de recibir indicaciones pues su atención y memoria de trabajo presentan mayores dificultades al momento de recibir instrucciones, lo

anterior se ha reportado principalmente en tumores frontales posteriores donde la literatura reporta dificultades en procesos de atención y/o memoria, así como disminución en la velocidad de procesamiento, y en general en el funcionamiento de funciones ejecutivas (Correa, 2008; Shapiro, 2008; Schoenberg, 2011; Mu et al., 2012).

## **6.2 Ejecución del Test del Reloj en Tumores Primarios Temporales**

Respecto a la ejecución a la orden del TDR los pacientes con TCPT mostraron errores asociados al tamaño del reloj, dificultades gráficas ligeras, errores asociados a respuestas relacionadas a estímulos, errores relacionados a déficits conceptuales (mala representación del tiempo, números ausentes o no ordenados), perseveraciones y dificultades espaciales, y de planificación.

Respecto al análisis cuantitativo se realizó una U de Mann Whitney para muestras independientes con una significancia de  $p \leq 0.05$  para comparar los errores en la ejecución del Test del reloj a la orden entre el grupo de TCPF y TCPT encontrando una diferencia estadísticamente significativa en las dificultades de planeación ( $p=0.023$ ), siendo mayores en pacientes con TCPT en comparación con TCPF.

En la ejecución a la copia se presentaron dificultades gráficas moderadas, no se presentaron errores asociados a respuesta de estímulos, lo cual nuevamente difiere de los pacientes con tumor frontal. Así mismo, dentro del análisis cuantitativo realizando una prueba no paramétrica de Wilcoxon para muestras dependientes con una significancia de  $p \leq 0.05$  para comparar los errores en la ejecución del Test del Reloj a la orden vs copia en el grupo de TCPT, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

En contraste, de manera cualitativa se observó mayor número de errores en el tamaño del reloj (micrografía), errores asociados a respuestas relacionadas a estímulos (hora escrita con letras y números) y dificultades de planificación en comparación con los pacientes de TCPF en la ejecución a la copia.

De manera cualitativa se observó menor porcentaje de errores a la copia en dificultades gráficas ligeras y moderadas, errores asociados a respuestas relacionadas a estímulos (a hora escrita con letras o números, manecillas apuntando hacia los números “11” y “10” o ausencia de las mismas), déficits conceptuales (mala representación del tiempo), dificultades de planificación espacial (números escritos en la caratula del reloj) y perseverancias en las manecillas, en comparación con la ejecución de pacientes con TCPF.

Pacientes con TCPT presentaron mayores errores en la ejecución de la copia en el tamaño del reloj (micro y macrografía del reloj), dificultades espaciales de y planificación (números ausentes o no ordenados, dificultades de planificación) y perseverancia de números en comparación con los pacientes con TCPF. Lo anterior, podría tener relación con lo explicado en la literatura por Shapiro (2008), puesto que ha reportado pacientes con tumores temporales con alteraciones en el juicio espacial y memoria semántica, lo cual podría estar permeando en las dificultades anteriormente reportadas (Ralph et al., 2010; Noll et al., 2014).

Posterior al principal análisis se realizó una comparación entre los hemisferios afectados encontrando que las *dificultades de planificación eran estadísticamente significativas para los TCPT de lado derecho ( $p=0.016$ )*, (ver anexo II). Lo cual es congruente con lo reportado en la literatura puesto que se ha reportado que en tumores temporales localizados en el hemisferio dominante llegan a predominar dificultades relacionadas déficits conceptuales y orientación espacial. (Ralph et al., 2010; Noll et al.,

2014). Inclusive se ha llegado a reportar déficits en memoria semántica y funcionamiento ejecutivo. En suma, Klein et. al. (2001) reportó que los pacientes con tumor en el hemisferio derecho tuvieron mayores dificultades en las pruebas visoespaciales, por lo que la ejecución del test del reloj en pacientes con TCPT podría verse permeada principalmente con errores de planeación, más específicamente en pacientes con TCPTD.

Así mismo, se ha reportado en la literatura, que el lóbulo temporal posterior participa en el reconocimiento visual y atención espacial, desempeñando un papel importante en las construcción y localización de las manecillas del reloj (Owen et al., 1996; Kellenbach et al., 2001; Chen et al., 2009; citado en Matsuoka et al., 2013). De manera específica, se ha reportado que la ejecución del TDR en los números del reloj se encuentra alterada, llegando a asociar afectaciones en el lóbulo temporal posterior derecho. En suma, otros estudios han reportado deficiencias en la organización espacial, incluyendo deficiencias en problema de asignación de números u omisión de estos (Suhr et al., 1998; Tranel et al., 2008; citado en Matsuoka et al., 2013).

Brugnolo et al., (2010) reportó que el fenómeno de la desorganización de los números en la ejecución del TDR también podría estar relacionada a la disfunción de la vía fronto-temporal derecha. Por tanto, la función del lóbulo temporal posterior, principalmente derecho, juega un papel importante en la ejecución eficiente en el dibujo de los números del reloj en el TDR, donde se podrían reflejar diferentes funciones cognitivas implicadas como el reconocimiento visual y la atención espacial, planificación y ejecución.

### 6.3 Test del reloj y tumores cerebrales

La literatura ha reportado en evaluaciones de pacientes por tumor cerebral un deterioro cognitivo global, por lo que en diversas evaluaciones cognitivas resultan alteraciones aun cuando anatómicamente no se asocian con la localización de la neoplasia. El patrón de ejecución en el TDR en pacientes con tumor cerebral, a diferencia de otras patologías es sumamente heterogéneo, dado las características de la neoplasia, tal como se reporta en la literatura, existe un daño cognitivo global, es cual es posible observar en la ejecución del TDR.

Costa et al., (2018) han referido que las dificultades cognitivas como memoria, percepción visuoespacial, orientación espaciotemporal, atención y funciones ejecutivas pueden llegar a presentarse en un alto porcentaje de los pacientes con TC sin importar la localización de la neoplasia. Lo cual es posible apreciar en la ejecución de pacientes con TCPF y TCPT, pues ambos presentan déficits en los diversos tipos de errores.

Los errores cometidos en la ejecución del TDR por pacientes con tumor cerebral primario ya sea frontal o temporal, son sumamente difusos a diferencia de la ejecución reportada por otras patologías como enfermedad de huntington, enfermedad de parkinson, enfermedad de alzheimer, demencia vascular, entre otros (Allone et al., 2018; Hazan et al., 2018; Supasitthumrong et al., 2019).

En el caso de tumores cerebrales, ambos grupos muestran patrones de ejecución similares, por lo que en la mayoría de errores no hay diferencias estadísticamente significativas, lo cual sugiere que los déficits cognitivos globales permean en personas con tumores cerebrales, en este caso en la localización de frontales y temporales presentan

déficits cognitivos que comprometen de manera global su ejecución en el TDR posiblemente por el compromiso de circuitos frontotemporales que podrían verse comprometidos.

## **6.4 Errores asociados a la ejecución de reloj**

### **Tamaño del reloj**

Previamente se han descrito alteraciones en el tamaño del reloj, en pacientes con EH y EP, con una tendencia a ejecutar relojes pequeños, mientras que pacientes con EA inciden en los relojes grandes (Rouleau, et al.,1992 citado en Eknoyan et al., 2012). La micrografía se ha relacionado con trastornos que afectan los ganglios basales. Mientras que, la macrografía se ha relacionado con déficit en la planificación, principalmente debido a alteraciones a nivel ejecutivo en afectaciones del lóbulo frontal y visuoespacial, en el lóbulo parietal derecho principalmente (Eknoyan et al., 2012).

### **Dificultades gráficas**

Tanto los pacientes con TCPF y TCPT presentan errores relacionados con las dificultades gráficas, dichos errores se han reportado principalmente con ejecuciones de pacientes con EH y demencias vasculares moderadas (Rouleau, et al.,1992; Kitabayashi, et al., 2001 citados en Eknoyan et al., 2012). Este tipo de errores se relaciona con alteraciones secundarias a circuitos frontoestriatales los cuales son primordiales para la coordinación y planificación motora fina (Eknoyan et al., 2012). Dicho lo anterior, es probable que en ambos grupos de casos se podría ver un compromiso de estos circuitos, existiendo mayor compromiso por el área neuroanatómica en pacientes con TCPF.

### **Errores asociados a estímulos**

Los errores asociados a estímulos se han reportado principalmente en EA y EP, tratando de explicar por los circuitos frontoestriatales, pueden verse mayormente afectados en el momento que la EP progresa a demencia, resultando en un déficit mayor en el funcionamiento ejecutivo (Eknoyan et al., 2012). Aunque ambos grupos presentan errores asociados a estímulos, cabe resaltar que, el grupo de pacientes con TCPF presenta dichos errores en la fase a la copia, lo cual podría relacionarse con un mayor déficit ejecutivo el cual es mayormente visible en la ejecución del TDR a la copia al tener que regular mayor cantidad de estímulos externos.

### **Déficits conceptuales**

Respecto a errores asociados a déficits conceptuales se han asociado principalmente con el deterioro de la memoria semántica, lo cual se ha asociado directamente con los lóbulos temporales (Budson, 2009 citado en Eknoyan et al., 2012). Así mismo, se ha reportado que este tipo de errores son más comunes en pacientes con deterioro cognitivo leve (Lee, et al., 2011; Tranel, et al., 2008 citados en Eknoyan, et al., 2012).

En el caso de pacientes con TCP ambos grupos presentaron este tipo de errores, por lo que los circuitos implicados podrían verse afectados en ambas localizaciones de las neoplasias de manera focalizada en el caso de pacientes con TCPT, o bien generalizada por otros procesos propios la neoplasia como presión intracraneal, desplazamiento de estructuras, como podría ser el caso de los pacientes con TCPF.

## **Errores relacionados a déficits espaciales y/o de planificación**

Se han asociado principalmente a alteraciones del hemisferio derecho no dominante, especialmente en el lóbulo parietal derecho (Tranel, et al., 2008 citado en Eknayan, et al., 2012). Los circuitos frontoparietales y frontoestriatales, se han asociado como prioritarios en la planificación y ejecución de la esfera del reloj (Eknayan et al., 2012). De igual manera, se ha identificado y correlacionado el dibujo de las manecillas, con la circunvolución frontal media derecha, además del lóbulo parietal y el lóbulo temporal, mencionados anteriormente en Ino et al., (2003) (citado en Matsuo et al., 2013). Se reportó que dibujar las manecillas de un reloj correspondiente al tiempo instruido de manera verbal, se relaciona con áreas del cerebro que incluyen los lóbulos parietales en sus regiones posteriores y área premotora dorsal bilateral.

En este estudio, ambos grupos de pacientes presentan déficits espaciales y de planificación, por lo que ambas vías podrían verse implicadas en los déficits de la ejecución de pacientes con tumor cerebral, sin embargo, el grupo de TCPT presentó una diferencia estadísticamente significativa en esta categoría de errores, principalmente de planificación, lo que podría sugerir una mayor afectación del circuito frontoparietal debido a la localización de la neoplasia, siendo más cercana a la región parietal de dicha vía.

En suma, a lo anterior, el análisis complementario indicó una diferencia estadísticamente significativa en el hemisferio derecho, lo cual concuerda con lo reportado en la literatura puesto que la desorganización espacial y la mala ejecución en el patrón de la colocación de los números fue más frecuente en sujetos con lesiones en HD, principalmente en lesiones relacionadas con la parte inferior del giro frontal, el giro frontal medial, región ventral perirolándica, lóbulo temporal (principalmente en la circunvolución temporal

superior), área occipitotemporal ventral (abarcando la circunvolución fusiforme posterior), corteza pericalcarina. De igual manera se encontraron pacientes que ejecutaron este patrón con lesiones significativas en la ínsula, ganglios bases en su área anterior y sustancia blanca correspondiente al opérculo frontoparietal (Tranel et al., (2008).

### **Perseveraciones**

Este tipo de errores se ha asociado principalmente en EA (Cahn, et al., 1996; Heinik, et al., 2000 citados en Eknoyan et al., 2012). Lo anterior se relaciona principalmente con posible deterioro en las áreas prefrontales y vías frontotemporales (Eknoyan et al., 2012). Esto es congruente con los hallazgos encontrados en pacientes con tumor cerebral, puesto que ambos grupos presentan perseveraciones tanto en manecillas del reloj como en números, lo anterior sugiere que vías implicadas en funciones ejecutivas se ven afectadas de manera directa o indirecta según es el caso de la localización del tumor cerebral. Es importante mencionar que en la condición a la copia se ven diferencias cualitativas, por ejemplo, en los pacientes con TCPT disminuyeron las perseveraciones de manecillas, mientras que no presentaron perseveraciones en números, por lo que se podría inferir que en este caso la condición a la copia posiblemente si tuvo un papel regulatorio en la ejecución del TDR, contraste con los pacientes con TCPT que, aunque no presentaron errores de perseveraciones asociados a las manecillas en la condición a la copia se observó un aumento en los errores relacionados a perseveraciones en números.

Cabe mencionar que el circuito prefrontal dorsolateral, incluyendo el globo pálido, desempeña un papel primordial en la organización de la información para poder facilitar una respuesta (Bonelli y Cummings, 2007; citado en Matsuoka et. al., 2013). A priori, una tarea de memoria de trabajo activa la vía dorsal, localizada entre el lóbulo parietooccipital y la

corteza dorsal prefrontal, predominantemente en el hemisferio derecho (Ventre-Dominey et al., 2005). Por lo que otros estudios, también sugieren la red frontoparietal del control visomotor y el control de la atención (Neufang et al., 2011; citado en Matsuoka et al., 2013).

## **6.5 Importancia de la vía del qué y cómo en la ejecución del Test del Reloj**

Dentro de las importantes vías a considerar en la ejecución del Test del reloj, se propone las vías del qué y cómo, puesto que para poder generar un desempeño adecuado en dicha tarea es necesario procesar información de entrada visual y transformarla en un plan motor de salida. Estos procesos requerirían entonces dos vías de procesamiento. Dentro de los hallazgos reportados se han identificado la elaboración de organización funcional de la conducta motora y un sistema de control para incluir al lóbulo temporal que tiene implicaciones en la comprensión y generación del plan motor, a partir de entradas internas o externas, es decir por estímulos visuales o bien representaciones mentales.

El lóbulo temporal medial, es considerado parte fundamental dentro de la vía ventral de la memoria espacial, procesamiento visual de objetos en movimiento, e inclusive oraciones que describen el movimiento (Ploner et al., 2000; Gur & Snodderly, 2007; Sato & Nakamura, 2003; Wallentin, et al., 2005 citados en Zachariou et al., 2014).

Sin embargo, la transición de procesar información de entrada a generar un plan motor ejecutor de salida sigue siendo complejo de entender. Diversos autores, se han centrado en la representación de los movimientos de la mano en el lóbulo temporal y que la ejecución y/o generación a partir de información visual durante la coordinación motora. Estos Hallazgos sugieren que el lóbulo temporal medial, en específico estructuras de la circunvolución parahipocampal, juegan un papel funcional fundamental en las vías del qué y cómo, haciendo

que este sea un importante nodo en el proceso de integración, planificación y ejecución de actos motores (Freud et. al., 2017; Vossel & Fink, 2014).

## Capítulo VII

### Conclusiones

Recapitulando, los objetivos generales y específicos para el presente estudio fueron: analizar, describir y comparar el desempeño cognitivo en la ejecución del TDR en pacientes con TCP en región frontal y temporal, mediante el sistema de calificación de Aguilar et al., (2018). Dichos objetivos fueron logrados durante la elaboración del presente estudio.

Respecto a las hipótesis planteadas:

- Durante la ejecución del TDR se observarán diferencias en la ejecución de errores en pacientes con TCPF vs TCPT

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la ejecución, específicamente para errores de micrografismo en pacientes con TCPF y dificultades de planeación en pacientes con TCPT. Dicho lo anterior esta hipótesis de investigación se cumple.

- Los errores de ejecución relacionados a aspectos de organización, planeación y organización motora serán mayormente presentados en la ejecución de pacientes con TCPF en comparación con la ejecución de pacientes con TCPT

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la organización motora, presentando mayores dificultades el grupo de TCPF, mientras que, las diferencias estadísticamente significativas de planeación sobresalieron en el grupo de TCPT

Respecto a los errores restantes no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. Por lo tanto, la hipótesis de investigación se refuta.

- Se presentarán mayor número de errores de ejecución del TDR en la fase a la copia en comparación con la fase a la orden en pacientes con TCPF.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas referentes a la ejecución en aspectos visuoconstructivos, semánticos y visuoespaciales. Por lo que está hipótesis de investigación se rechaza.

- Los errores de ejecución relacionados con aspectos visuoconstructivos, semánticos y visuoespaciales serán mayormente presentados en la ejecución de pacientes con TCPT en comparación con la ejecución de pacientes con TCPF

Se mostró una diferencia estadísticamente significativa en la ejecución de errores relacionados con la organización motora, específicamente en tamaño (microfagía). Sin embargo, no se mostraron diferencias estadísticamente significativas en los demás errores de ejecución. Por lo tanto, esta hipótesis de investigación es rechazada.

- No existirá diferencia en el número de errores de ejecución del TDR en la fase a la copia vs en la fase a la orden, en pacientes con TCPT.

No se mostraron diferencias estadísticamente significativas en la ejecución del TDR en las condiciones a la copia y orden. Por lo tanto, se acepta esta hipótesis.

Dicho lo anterior, este estudio permite caracterizar y describir la ejecución del TDR en pacientes con TCPF y TCPT, previo a cualquier tratamiento quirúrgico y/o oncológico, encontrando que las afectaciones cognitivas son generalizadas, por lo que la ejecución del TDR se ve comprometida en su totalidad.

Puntualizando lo anterior, se encontró una diferencia estadísticamente significativa en pacientes con tumor cerebral primario frontal en errores asociados con dificultades gráficas en comparación con pacientes con tumor cerebral primario temporal, esto dado que posiblemente la localización del tumor en áreas motoras del lóbulo frontal si tienen un impacto en la ejecución gráfica del test del reloj. Así mismo, se encontró una diferencia estadísticamente significativa para dificultades asociadas con planeación en pacientes con tumor cerebral primario temporal, en comparación con los pacientes con tumor cerebral primario frontal, específicamente dicha diferencia se observó en pacientes con tumor cerebral primario temporal derecho, lo cual es congruente con los hallazgos en la literatura.

El Test del reloj es una prueba de escrutinio para evaluar de manera efectiva en ambientes hospitalarios y a diferentes tipos de pacientes que padecen diversas patologías, lo cual nos permite una detección oportuna de déficits cognitivos, lo cual a su vez nos podría permitir, de ser necesario, realizar una evaluación más específica en algún dominio cognitivo. Es importante resaltar que el Test del Reloj no es una batería completa de evaluación cognitiva, sin embargo, es una herramienta valiosa que, con ayuda de otras pruebas o baterías, podemos completar una evaluación neuropsicológica.

Como futuras perspectivas es importante seguir implementando la evaluación cognitiva en pacientes con tumor cerebral previa a tratamientos que nos permita dirigir un plan de acción y evaluación en el caso de pacientes que son candidatos a cirugías funcionales y tener un parteaguas de qué aspectos cognitivos evaluar, así como tener un referente previo, así mismo dar un seguimiento de evaluación post quirúrgico y durante el tratamiento oncológico, esto con el fin de poder crear estrategias que tengan un impacto en la calidad de vida de los pacientes y tener documentados el avance y evolución de los procesos cognitivos

a través del proceso de los tumores cerebrales desde las etapas previas al tratamiento y posterior al mismo.

## Alcances y limitaciones

El presente trabajo destaca la importancia de realizar evaluaciones neuropsicológicas previas a las resecciones tumorales y tratamientos oncológicos en la intervención de pacientes con tumor cerebral, con el fin de conocer las deficiencias cognitivas propias del tumor cerebral primario. En la literatura existen diversos estudios enfocados a la evaluación neuropsicológica de pacientes con tumor cerebral, sin embargo, son escasos los estudios realizados previos a algún tratamiento de los antes mencionados, de igual manera las evaluaciones se llegan a centrar en relación con las funciones neuroanatómicas, es decir, son síntomas focales, olvidando los síntomas generalizados, por lo que no existen muy pocos protocolos en donde se evalúen la mayor cantidad de dominios posibles, independiente de la localización anatómica del tumor. Así mismo, no hay información contundente sobre la ejecución del test del reloj en pacientes con esta condición, sin embargo, datos de diversas patologías neurológicas en donde se han caracterizado patrones específicos de ejecución como es el caso de demencias frontotemporales, enfermedad de Huntington, Enfermedad de Alzheimer, Enfermedad de Parkinson, entre otras. Por tanto, el saber la etiología es un factor importante en los patrones de ejecución en el test del reloj. Específicamente en la ejecución de pacientes con tumores cerebral pareciera haber una ejecución con dificultades sumamente heterogéneas en donde no sólo se ven afectadas las áreas involucradas en la localización de la neoplasia.

Para futuras investigaciones es importante poder considerar el tiempo de evolución del tumor cerebral pues esto podría influir directamente en la plasticidad cerebral, de igual

manera, poder correlacionar el grado de disfunción cognitiva de acuerdo con la clasificación por grado y alteración genética del tumor. Así como, poder realizar evaluaciones intra-cirugía, post cirugía y durante y posterior a los tratamientos oncológicos, ya que por las características y pronósticos de la enfermedad no existen estudios longitudinales para poder documentar los cambios cognitivos en el paciente con tumor cerebral, así mismo es necesario poder complementar este tipo de pruebas de escrutinio con baterías de pruebas para evaluaciones neuropsicológicas completas.

Dentro de las limitaciones del presente estudio, podemos mencionar una muestra reducida, conformada por un total de 18 pacientes de los cuales 10 pertenecen a tumores primarios cerebrales frontales y 8 a tumores primarios temporales, para futuras investigaciones, es importante ampliar la muestra, no únicamente en el número muestral, sino también considerar otras áreas anatómicas de neoplasias, así mismo poder correlacionar el funcionamiento cognitivo con los tiempos de evolución que podrían estar implicados en la reconexión neuronal y la clasificación histopatológica por tipo y grado de tumor, que desafortunadamente no se pudieron obtener para esta investigación. Así mismo, se resalta la importancia y necesidad de realizar estudios longitudinales que permitan evaluaciones postramiento (quirúrgico y oncológico).

## Bibliografía

- Aguilar-Navarro, S. G., Mimenza-Alvarado, A. J., Samudio-Cruz, M. A., Hernández-Contreras, F. J., Gutiérrez-Gutiérrez, L. A., Ramírez-González, F., & Avila-Funes, J. A. (2018). Validation of the Clock Drawing Test Scoring Method in older adults with neurocognitive disorder. *Salud mental*, 41(4), 179-186.
- Aldana, V. G., Saaibi, J. F., & Medina, L. A. (2020). Tumores cerebrales y lesiones encefálicas por radiación ionizante. *Revista Colombiana de Cardiología*, 27, 79-81.
- Alegría-Loyola, M. A., Galnares-Olalde, J. A., & Mercado, M. (2017). Tumors of the central nervous system. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*, 55(3), 330-340.
- Ali, F. S., Hussain, M. R., Gutiérrez, C., Demireva, P., Ballester, L. Y., Zhu, J. J., ... & Esquenazi, Y. (2018). Cognitive disability in adult patients with brain tumors. *Cancer treatment reviews*, 65, 33-40.
- Allone, C., Lo Buono, V., Corallo, F., Bonanno, L., Palmeri, R., Di Lorenzo, G., ... & Marino, S. (2018). Cognitive impairment in Parkinson's disease, Alzheimer's dementia, and vascular dementia: the role of the clock-drawing test. *Psychogeriatrics*, 18(2), 123-131.
- Ardila, A., & Ostrosky-Solís, F. (2015). *Diagnóstico del daño cerebral: enfoque neuropsicológico*. México: Trillas.

- Ahles, T. A., & Correa, D. D. (2010). Neuropsychological impact of cancer and cancer treatments. *Psycho-oncology*, 251-257.
- Ahles, T. A., Saykin, A. J., Noll, W. W., Furstenberg, C. T., Guerin, S., Cole, B., & Mott, L. A. (2003). The relationship of APOE genotype to neuropsychological performance in long-term cancer survivors treated with standard dose chemotherapy. *Psycho-Oncology: Journal of the Psychological, Social and Behavioral Dimensions of Cancer*, 12(6), 612-619.
- Bajada, C. J., Haroon, H. A., Azadbakht, H., Parker, G. J., Ralph, M. A. L., & Cloutman, L. L. (2017). The tract terminations in the temporal lobe: Their location and associated functions. *Cortex*, 97, 277-290.
- Barnholtz-Sloan, J. S., Ostrom, Q. T., & Cote, D. (2018). Epidemiology of brain tumors. *Neurologic clinics*, 36(3), 395-419.
- Bozikas, V. P., Kosmidis, M. H., Gamvrula, K., Hatzigeorgiadou, M., Kourtis, A., & Karavatos, A. (2004). Clock Drawing Test in patients with schizophrenia. *Psychiatry research*, 121(3), 229-238.
- Braganza, M. Z., Kitahara, C. M., Berrington de González, A., Inskip, P. D., Johnson, K. J., & Rajaraman, P. (2012). Ionizing radiation and the risk of brain and central nervous system tumors: a systematic review. *Neuro-oncology*, 14(11), 1316-1324.
- Bray, F., & Piñeros, M. (2016). Cancer patterns, trends and projections in Latin America and the Caribbean: a global context. *Salud publica de Mexico*, 58(2), 104-117.

- Brown, P. D., Ballman, K. V., Rummans, T. A., Maurer, M. J., Sloan, J. A., Boeve, B. F., ... & Buckner, J. C. (2006). Prospective study of quality of life in adults with newly diagnosed high-grade gliomas. *Journal of neuro-oncology*, 76(3), 283-291.
- Cabrera, S., Edelstein, K., Mason, W. P., & Tartaglia, M. C. (2016). Assessing behavioral syndromes in patients with brain tumors using the frontal systems behavior scale (FrSBs). *Neuro-oncology practice*, 3(2), 113-119.
- Champod, A. S., Gubitza, G. J., Phillips, S. J., Christian, C., Reidy, Y., Radu, L. M., ... & Eskes, G. A. (2019). Clock Drawing Test in acute stroke and its relationship with long-term functional and cognitive outcomes. *The Clinical Neuropsychologist*, 33(5), 817-830.
- Chandana, S. R., Movva, S., Arora, M., & Singh, T. (2008). Primary brain tumors in adults. *American family physician*, 77(10), 1423.
- Clark, D. L., Boutros, N. N., & Mendez, M. F. (2019). *El cerebro y la conducta: neuroanatomía para psicólogos*. Editorial El Manual Moderno.
- Cogliano, V. J., Baan, R., Straif, K., Grosse, Y., Lauby-Secretan, B., El Ghissassi, F., ... & Galichet, L. (2011). Preventable exposures associated with human cancers. *Journal of the National Cancer Institute*, 103(24), 1827-1839.
- Connelly, J. M., & Malkin, M. G. (2007). Environmental risk factors for brain tumors. *Current neurology and neuroscience reports*, 7(3), 208-214.
- Correa, D., Satagopan, J., Kryza-Lacombe, M., Leong, S., Dimitriadoy, S., O'Connell, K., ... & Orlow, I. (2017). Ncog-11. cognitive functions and variants in genes associated

- with aging and inflammation in brain tumor patients. *Neuro-Oncology*, 19(Suppl 6), vi140.
- Costa, M. S., Holderbaum, C. S., & Wagner, G. P. (2018). Avaliação Neuropsicológica em Pacientes com Tumores Cerebrais: revisão sistemática da literatura. *Revista de Psicologia da IMED*, 10(2), 137-160.
- Dallabona, M., Sarubbo, S., Merler, S., Corsini, F., Pulcrano, G., Rozzanigo, U., ... & Chioffi, F. (2017). Impact of mass effect, tumor location, age, and surgery on the cognitive outcome of patients with high-grade gliomas: a longitudinal study. *Neuro-Oncology Practice*, 4(4), 229-240.
- de Guise, E., Gosselin, N., LeBlanc, J., Champoux, M. C., Couturier, C., Lamoureux, J., ... & Feyz, M. (2011). Clock drawing and mini-mental state examination in patients with traumatic brain injury. *Applied neuropsychology*, 18(3), 179-190.
- de Robles, P., Fiest, K. M., Frolkis, A. D., Pringsheim, T., Atta, C., St. Germaine-Smith, C., ... & Jette, N. (2014). The worldwide incidence and prevalence of primary brain tumors: a systematic review and meta-analysis. *Neuro-oncology*, 17(6), 776-783.
- Dwan, T. M., Ownsworth, T., Chambers, S., Walker, D. G., & Shum, D. H. (2015). Neuropsychological assessment of individuals with brain tumor: comparison of approaches used in the classification of impairment. *Frontiers in oncology*, 5, 56.
- Edlinger, M., Strohmaier, S., Jonsson, H., Bjørge, T., Manjer, J., Borena, W. T., ... & Ulmer, H. (2012). Blood pressure and other metabolic syndrome factors and risk of brain tumour in the large population-based Me-Can cohort study. *Journal of hypertension*, 30(2), 290-296.

- Fang, S., Wang, Y., & Jiang, T. (2016). The influence of frontal lobe tumors and surgical treatment on advanced cognitive functions. *World Neurosurgery*, 91, 340-346.
- Ferguson, K. E., Iverson, G. L., & Schoenberg, M. R. (2011). Brain tumors. In *The little black book of neuropsychology* (pp. 787-811). Springer, Boston, MA.
- Flores-Castro, M., & Sebastian-Barajas, G. (2021). Radiotherapy in brain tumors. In *Principles of Neuro-Oncology* (pp. 313-334). Springer, Cham.
- Flores Lázaro, J. C., Ostrosky-Solís, F., & Lozano Gutiérrez, A. (2012). BANFE: Batería neuropsicológica de funciones ejecutivas y lóbulos frontales. *México, DF: Manual Moderno*.
- Freud, E., Culham, J. C., Plaut, D. C., & Behrmann, M. (2017). The large-scale organization of shape processing in the ventral and dorsal pathways. *Elife*, 6, e27576.
- Gomez-Vega, J. C., Ocampo-Navia, M. I., De Vries, E., & Feo-Lee, O. (2018). Epidemiología de los tumores cerebrales en Colombia, un periodo de 10 años. *Neurociencias Journal*, 25(3), 7-21.
- Hazan, E., Frankenburg, F., Brenkel, M., & Shulman, K. (2018). The test of time: a history of clock drawing. *International journal of geriatric psychiatry*, 33(1), e22-e30.
- Hendrix, P., Hans, E., Griessenauer, C. J., Simgen, A., Oertel, J., & Karbach, J. (2017). Neurocognitive status in patients with newly-diagnosed brain tumors in good neurological condition: the impact of tumor type, volume, and location. *Clinical neurology and neurosurgery*, 156, 55-62.

- Hemminki, K., Tretli, S., Olsen, J. H., Tryggvadottir, L., Pukkala, E., Sundquist, J., & Granström, C. (2010). Familial risks in nervous system tumours: joint Nordic study. *British journal of cancer*, 102(12), 1786-1790.
- Huang, M., Zhang, D., Wu, J. Y., Xing, K., Yeo, E., Li, C., ... & Fan, Y. (2020). Wnt-mediated endothelial transformation into mesenchymal stem cell-like cells induces chemoresistance in glioblastoma. *Science translational medicine*, 12(532), eaay7522.
- Ino, T., Asada, T., Ito, J., Kimura, T., & Fukuyama, H. (2003). Parieto-frontal networks for clock drawing revealed with fMRI. *Neuroscience research*, 45(1), 71-77.
- Inskip, P. D., & Heineman, E. F. (2008). New malignancies following cancer of the brain and central nervous system. *New Malignancies Among Cancer Survivors*, 363.
- Kaye, A. H., & Laws Jr, E. R. (2011). Brain Tumors E-Book: An Encyclopedic Approach, Expert Consult-Online and Print. *Elsevier Health Sciences*.
- Khan, M. A., Lali, I. U., Rehman, A., Ishaq, M., Sharif, M., Saba, T., ... & Akram, T. (2019). Brain tumor detection and classification: A framework of marker-based watershed algorithm and multilevel priority features selection. *Microscopy research and technique*, 82(6), 909-922.
- Jung, R. E., Wertz, C. J., Ramey, S. J., Mims, R. L., Flores, R. A., & Chohan, M. O. (2020). Subcortical contributions to higher cognitive function in tumour patients undergoing awake craniotomy. *Brain Communications*, 2(2), fcaa084.
- Jiang, T., Nam, D. H., Ram, Z., Poon, W. S., Wang, J., Boldbaatar, D., ... & Chinese Brain Cancer Association. (2021). Clinical practice guidelines for the management of adult diffuse gliomas. *Cancer letters*, 499, 60-72.

- Lang, S., Cadeaux, M., Opoku-Darko, M., Gaxiola-Valdez, I., Partlo, L. A., Goodyear, B. G., ... & Kelly, J. (2017). Assessment of cognitive, emotional, and motor domains in patients with diffuse gliomas using the National Institutes of Health toolbox battery. *World neurosurgery*, 99, 448-456.
- Las Heras, F., & Diocares, G. (2017). Neuropatología: diagnóstico con biología molecular. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 28(3), 352-359.
- Lian, W., Wang, R., Xing, B., & Yao, Y. (2017). Fish intake and the risk of brain tumor: a meta-analysis with systematic review. *Nutrition journal*, 16(1), 1-8.
- Louis, D. N., Ohgaki, H., Wiestler, O. D., & Cavenee, W. K. (2016). World Health Organization classification of tumors of the central nervous system.
- Mandelzweig, L., Novikov, I., & Sadetzki, S. (2009). Smoking and risk of glioma: a meta-analysis. *Cancer causes & control*, 20(10), 1927-1938.
- Manes, F., & Torralba, T. (2005). Funciones ejecutivas y trastornos del lóbulo frontal. *Revista de Psicología*, 1(2).
- Martínez-Arán, A., Solé, P., Salamero, M., De Azpiazu, P., Tomás, S., & Marín, R. (1998). El test del dibujo del reloj: métodos de evaluación cuantitativos y cualitativos. *Rev Neurol*, 27(155), 55-59.
- Masui, K., Cloughesy, T. F., & Mischel, P. S. (2012). Molecular pathology in adult high-grade gliomas: from molecular diagnostics to target therapies. *Neuropathology and applied neurobiology*, 38(3), 271-291.

- Matsuoka, T., Narumoto, J., Okamura, A., Taniguchi, S., Kato, Y., Shibata, K., ... & Fukui, K. (2013). Neural correlates of the components of the clock drawing test. *International Psychogeriatrics*, 25(8), 1317-1323.
- Matsuoka, T., Narumoto, J., Shibata, K., Okamura, A., Nakamura, K., Nakamae, T., ... & Fukui, K. (2011). Neural correlates of performance on the different scoring systems of the clock drawing test. *Neuroscience letters*, 487(3), 421-425.
- Mohn, E. (2019). Temporal lobe. Salem Press Encyclopedia of Health.
- Morgan, J. E., & Ricker, J. H. (Eds.). (2017). *Textbook of clinical neuropsychology*. Taylor & Francis.
- Naqvi, A. Z., Mahjabeen, I., Ameen, S., Ahmed, M. W., Khan, A. U., Akram, Z., & Kayani, M. A. (2020). Genetic and expression variations of cell cycle pathway genes in brain tumor patients. *Bioscience Reports*, 40(5).
- Okamura, A., Kitabayashi, Y., Kohigashi, M., Shibata, K., Ishida, T., Narumoto, J., ... & Fukui, K. (2012). Neuropsychological and functional correlates of clock-drawing test in elderly institutionalized patients with schizophrenia. *Psychogeriatrics*, 12(4), 242-247.
- Ong, E. L., Goldacre, R., & Goldacre, M. (2014). Differential risks of cancer types in people with Parkinson's disease: a national record-linkage study. *European journal of cancer*, 50(14), 2456-2462.
- Ostrom, Q. T., Gittleman, H., Xu, J., Kromer, C., Wolinsky, Y., Kruchko, C., & Barnholtz-Sloan, J. S. (2016). CBTRUS statistical report: primary brain and other central

- nervous system tumors diagnosed in the United States in 2009–2013. *Neuro-oncology*, 18(suppl\_5), v1-v75.
- Parsons, M. W., Hammeke, T. A., & Snyder, P. J. (2014). Clinical neuropsychology: A pocket handbook for assessment. *American Psychological Association*.
- Parsons, M. W., & Dietrich, J. (2021). Assessment and Management of Cognitive Symptoms in Patients With Brain Tumors. *American Society of Clinical Oncology Educational Book*, 41, e90-e99.
- Park, J., Jeong, E., & Seomun, G. (2018). The clock drawing test: A systematic review and meta-analysis of diagnostic accuracy. *Journal of advanced nursing*, 74(12), 2742-2754.
- Pearce, M. S., Salotti, J. A., Little, M. P., McHugh, K., Lee, C., Kim, K. P., ... & Parker, L. (2012). Radiation exposure from CT scans in childhood and subsequent risk of leukaemia and brain tumours: a retrospective cohort study. *The Lancet*, 380(9840), 499-505.
- Peña-Casanova, J. (2007). *Neurología de la conducta y neuropsicología*. Ed. Médica Panamericana.
- Perkins, A., & Liu, G. (2016). Primary brain tumors in adults: diagnosis and treatment. *American family physician*, 93(3), 211-217.
- Portellano, J. A. (2005). *Introducción a la neuropsicología*. Madrid: McGraw-Hill.

- Pourhanifeh, M. H., Mahjoubin-Tehran, M., Karimzadeh, M. R., Mirzaei, H. R., Razavi, Z. S., Sahebkar, A., ... & Hamblin, M. R. (2020). Autophagy in cancers including brain tumors: role of MicroRNAs. *Cell Communication and Signaling*, *18*(1), 1-22.
- Prabhu, V. C., Khaldi, A., Barton, K. P., Melian, E., Schneck, M. J., Primeau, M. J., & Lee, J. M. (2010). Management of diffuse low-grade cerebral gliomas. *Neurologic clinics*, *28*(4), 1037-1059.
- Qi, Z. Y., Shao, C., Huang, Y. L., Hui, G. Z., Zhou, Y. X., & Wang, Z. (2013). Reproductive and exogenous hormone factors in relation to risk of meningioma in women: a meta-analysis. *PloS one*, *8*(12), e83261.
- Quach, P., El Sherif, R., Gomes, J., & Krewksi, D. (2017). A systematic review of the risk factors associated with the onset and progression of primary brain tumours. *Neurotoxicology*, *61*, 214-232.
- Rizo-Ríos, P., Sierra-Colindres, M. I., Vázquez-Piñón, G., Cano-Guadiana, M., Meneses-García, A., & Mohar, A. (2007). Registro hospitalario de cáncer: compendio de cáncer 2000-2004. *Cancerología*, *2*(3), 203-213.
- Ricard, D., Idbaih, A., Ducray, F., Lahutte, M., Hoang-Xuan, K., & Delattre, J. Y. (2012). Primary brain tumours in adults. *The Lancet*, *379*(9830), 1984-1996.
- Rinne, M. L., Lee, E. Q., Nayak, L., Norden, A. D., Beroukhi, R., Wen, P. Y., & Reardon, D. A. (2013). Update on bevacizumab and other angiogenesis inhibitors for brain cancer. *Expert opinion on emerging drugs*, *18*(2), 137-153.
- Robinson, G. A., Biggs, V., & Walker, D. G. (2015). Cognitive screening in brain tumors: short but sensitive enough?. *Frontiers in oncology*, *5*, 60.

- Rojas, I. M., Bertholdo, D., & Castillo, M. (2012). Stem cells: implications in the development of brain tumors. *Radiología (English Edition)*, 54(3), 221-230.
- Ryu, S., Buatti, J. M., Morris, A., Kalkanis, S. N., Ryken, T. C., & Olson, J. J. (2014). The role of radiotherapy in the management of progressive glioblastoma. *Journal of neuro-oncology*, 118(3), 489-499.
- Sampieri, R. H. (2018). *Metodología de la investigación: las rutas cuantitativa, cualitativa y mixta*. McGraw Hill Mexico.
- Sanz Cortés, A., Olivares Crespo, M., & Barcia Albacar, J. A. (2011). Aspectos Neuropsicológicos en Pacientes Diagnosticados de Tumores Cerebral. *Clínica y Salud*, 22(2), 139-155.
- Sanjuán, A., Hope, T. M., Jones, Ö. P., Prejawa, S., Oberhuber, M., Guerin, J., ... & Price, C. J. (2015). Dissociating the semantic function of two neighbouring subregions in the left lateral anterior temporal lobe. *Neuropsychologia*, 76, 153-162.
- Seidl, U., Traeger, T. V., Hirjak, D., Remmele, B., Wolf, R. C., Kaiser, E., ... & Thomann, P. A. (2012). Subcortical morphological correlates of impaired clock drawing performance. *Neuroscience Letters*, 512(1), 28-32.
- Schoenberg, M. R., & Scott, J. G. (2011). *The little black book of neuropsychology: a syndrome-based approach*. Springer.
- Shapiro, W. M. (2008). Manual Merck. Section: Brain. *Spinal Cord, and Nerve Disorders Subject: Tumors of the Nervous System*.

- Seichepine, D. R., Nearing, S., Davidsdottir, S., Reynolds, G. O., & Cronin-Golomb, A. (2015). Side and type of initial motor symptom influences visuospatial functioning in Parkinson's disease. *Journal of Parkinson's disease*, 5(1), 75-83.
- Sinning, M. (2017). Clasificación de los tumores cerebrales. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 28(3), 339-342.
- Stupp, R., Tonn, J. C., Brada, M., & Pentheroudakis, G. (2010). High-grade malignant glioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology*, 21, v190-v193.
- Supasitthumrong, T., Herrmann, N., Tunvirachaisakul, C., & Shulman, K. (2019). Clock drawing and neuroanatomical correlates: A systematic review. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 34(2), 223-232.
- Talwar, N. A., Churchill, N. W., Hird, M. A., Pshonyak, I., Tam, F., Fischer, C. E., ... & Schweizer, T. A. (2019). The neural correlates of the clock-drawing test in healthy aging. *Frontiers in human neuroscience*, 13, 25.
- Taphoorn, M. J., & Klein, M. (2004). Cognitive deficits in adult patients with brain tumours. *The Lancet Neurology*, 3(3), 159-168.
- Terwindt, P. W., Hubers, A. A., Giltay, E. J., van der Mast, R. C., & van Duijn, E. (2016). Screening for cognitive dysfunction in Huntington's disease with the clock drawing test. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 31(9), 1013-1020.
- Tirapu-Ustarroz, J., Muñoz-Céspedes, J. M., & Pelegrín-Valero, C. (2005). Memoria y funciones ejecutivas. *Revista de neurología*, 41(8), 475-484.

- Tranel, D., Rudrauf, D., Vianna, E. P., & Damasio, H. (2008). Does the Clock Drawing Test have focal neuroanatomical correlates?. *Neuropsychology*, 22(5), 553.
- Triplett, T. A., Curti, B. D., Bonafede, P. R., Miller, W. L., Walker, E. B., & Weinberg, A. D. (2012). Defining a functionally distinct subset of human memory CD4+ T cells that are CD25POS and FOXP3NEG. *European journal of immunology*, 42(7), 1893-1905.
- Tong, J. J., Tao, H., Hui, O. T., & Jian, C. (2012). Diabetes mellitus and risk of brain tumors: A meta-analysis. *Experimental and therapeutic medicine*, 4(5), 877-882.
- Verhaak, R. G., Hoadley, K. A., Purdom, E., Wang, V., Qi, Y., Wilkerson, M. D., ... & Alexe, G. (2010). Integrated genomic analysis identifies clinically relevant subtypes of glioblastoma characterized by abnormalities in PDGFRA, IDH1, EGFR, and NF1. *Cancer cell*, 17(1), 98-110.
- Vienne-Jumeau, A., Tafani, C., & Ricard, D. (2019). Environmental risk factors of primary brain tumors: A review. *Revue neurologique*, 175(10), 664-678.
- Viscogliosi, G., Chiriac, I. M., Andreozzi, P., & Ettore, E. (2016). The metabolic syndrome predicts longitudinal changes in clock drawing test performance in older nondemented hypertensive individuals. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 24(5), 359-363.
- Villa-Rodríguez, M. A., Navarro-Calvillo, M. E., & Villaseñor-Cabrera, T. (2016). Neuropsicología clínica hospitalaria.
- Vossel, S., Geng, J. J., & Fink, G. R. (2014). Dorsal and ventral attention systems: distinct neural circuits but collaborative roles. *The Neuroscientist*, 20(2), 150-159.

- Wefel, J. S., Kayl, A. E., & Meyers, C. A. (2004). Neuropsychological dysfunction associated with cancer and cancer therapies: a conceptual review of an emerging target. *British Journal of Cancer*, 90(9), 1691-1696.
- Wefel, J. S., Noll, K. R., & Scheurer, M. E. (2016). Neurocognitive functioning and genetic variation in patients with primary brain tumours. *The Lancet Oncology*, 17(3), e97-e108.
- Xie, L., Mo, M., Jia, H. X., Liang, F., Yuan, J., & Zhu, J. (2016). Association between dietary nitrate and nitrite intake and site-specific cancer risk: evidence from observational studies. *Oncotarget*, 7(35), 56915.
- Yoshii, Y., Tominaga, D., Sugimoto, K., Tsuchida, Y., Hyodo, A., Yonaha, H. y Kushi, S. (2008). Cognitive function of patients with brain tumor in pre and postoperative stage. *Surgical Neurology*, 69, 51-61.
- Zachariou, V., Klatzky, R., & Behrmann, M. (2014). Ventral and dorsal visual stream contributions to the perception of object shape and object location. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 26(1), 189-209.
- Zarco, N., Norton, E., Quiñones-Hinojosa, A., & Guerrero-Cázares, H. (2019). Overlapping migratory mechanisms between neural progenitor cells and brain tumor stem cells. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 76(18), 3553-3570.

## **Anexos**

# Anexo I

## Test del Dibujo del Reloj

Adaptado y estandarizado en la población mexicana por Aguilar, Mimenza, Samudio, Hernández, Gutiérrez, Ramírez & Avila (2018) \*.

Tipo de error	Errores	Puntos	Total, Rubro
<b>Tamaño del reloj</b>	Pequeño: menos de 1.5 pulgadas (3.8 cm de diámetro)	1	___/0-1
	Grande: más de 5 pulgadas (12.7 cm de diámetro)	1	
<b>Dificultades gráficas</b>  Líneas imprecisas con distorsiones de la carátula o números difíciles de leer. Manecillas no rectas y no se conectan en el centro del reloj.  Ejecución general parece poco exacta o torpe	Leve: algunas distorsiones de la carátula del reloj y/o manecillas y/o número. Ejecución general fue adecuada	1	___/0-3
	Moderada: distorsiones evidentes, pero la ejecución general sigue siendo interpretable	2	
	Grave: distorsiones evidentes y severas, que posiblemente resulta en un dibujo no interpretable	3	
<b>Respuestas relacionadas con los estímulos</b>  La tendencia del dibujo dominado o guiado por un solo estímulo	La hora está escrita con letras o números, cerca o a un lado de los números 11 y 10	1	___/0-2
	Manecillas apuntan hacia los números "11" y "10" o ausencia de las manecillas	1	
<b>Déficits Conceptuales</b>  Errores reflejan una pérdida/ déficit en acceder al conocimiento de atributos, características y del significado de un reloj	Mala representación del reloj (reloj sin número o falta de círculo externo, contorno del reloj).	1	___/0-3
	Mala representación del tiempo (fallan manecillas o están representadas de manera inadecuada, largo de manecillas incorrecto o ambas manecillas tienen el mismo largo, hora escrita con letras o número del reloj)	1	
	Números ausentes o no están ordenados (inician la secuencia con el "1" en la posición del "12", la secuencia de números termina antes o no llega hasta el 12, falta números en la secuencia)	1	
<b>Dificultades espaciales y de planificación</b>  Déficits en la distribución de los números en la carátula del reloj	Negligencia del hemiespacio izquierdo (números colocados solo en hemisferio derecho)	1	___/0-5
	Dificultad en la planificación, con amplios espacios antes de los números 12,3,6, ó 9	1	
	Dificultad en la distribución espacial de los números, sin ningún patrón específico, desorganización	1	
	Números escritos fuera de la carátula del reloj, o números escritos sobre la circunferencia del reloj	1	
	Números escritos en el sentido opuesto a las manecillas del reloj	1	
<b>Perseveraciones</b>  La continuación o la repetición de la actividad sin ningún estímulo adecuado	Perseveraciones de manecillas: más de 2 manecillas	1	___/0-2
	Perseveración de números: prolongación anormal de números (p. Ej., números más allá del número 12, o repetición de números)	1	
<b>Total, de errores</b> _____/0-16			
<b>Puntaje Total (16-errores)</b> _____/0-16			
<b>Desempeño: Normal (≥14 puntos) Alteraciones leves (12-13) Alteraciones moderadas (&lt;12)</b>			

Perfil cognitivo

- Normal
- Cortical
- Subcortical
- Mixto

\* Aguilar-Navarro, S. G., Mimenza-Alvarado, A. J., Samudio-Cruz, M. A., Hernández-Contreras, F. J., Gutiérrez-Gutiérrez, L. A., Ramírez-González, F., & Avila-Funes, J. A. (2018). Validation of the Clock Drawing Test Scoring Method in older adults with neurocognitive disorder. *Salud mental*, 41(4), 179-186

## Anexo II

### **Análisis complementario**

Dado los resultados anteriores, se decidió realizar un análisis complementario en donde se clasificarían a los pacientes de acuerdo con la lateralización de la lesión tumoral, con el objetivo de saber si existían diferencias en la lateralización de la lesión que permearan en la ejecución del Test del Reloj a la orden y a la copia.

De manera adicional al análisis principal se decidieron hacer comparaciones intergrupales dividiendo a los TCPF en: Tumores Cerebrales Primarios Frontales Derechos (TCPFD) n=6 y Tumores Cerebrales Primarios Frontales Izquierdos (TCPFI) n=1, se decidió excluir a los TCPF que no estuviera corroborada la lateralización del tumor para estos análisis con una n=3. De igual manera, se dividió el grupo de TCPT en: Tumores Cerebrales Primarios Temporales Derechos (TCPTD) n=4 y Tumores Cerebrales Primarios Temporales Izquierdos (TCPTI) n=3, de igual manera se excluyeron los TCPT que no estuviera corroborada la localización del tumor, conformado una n=1.

### **Comparación de errores en la ejecución del Test del Reloj a la orden en TCPFD vs TCPTD**

Se realizaron comparaciones entre grupos de acuerdo con la localización del tumor cerebral, es decir se realizó la comparación de TCPFD vs TCPTD primero a la orden y posteriormente a la copia.

Se realizó una prueba no paramétrica U de Mann Whitney para muestras independientes con una significancia de  $p \leq 0.05$  para comparar los errores en la ejecución del TDR en TCPFD VS TCPTD, encontrando una *diferencia estadísticamente significativa en las dificultades de planeación* ( $p=0.016$ ), es decir, existen una diferencia estadísticamente significativa en la ejecución del TDR a la orden en la comparación de TCPFD vs TCPTD, mostrando un mayor número de errores en los pacientes con TCPTD (*ver tabla 14*).

**Tabla 14.** Comparación de errores en la ejecución del TDR a la orden en TCPFD vs TCPTD

Tipo de error a la orden		TCPFD	TCPTD	U de Man Whitney	Z	Valor P
		Rango promedio	Rango promedio			
Tamaño del reloj	Grande	5.50	5.50	9.000	0.000	1.000
	Pequeño	6.00	4.75	12.000	-0.750	0.453
Dificultades gráficas		6.25	4.38	7.5000	-1.369	<b>0.171</b>
Respuestas relacionadas con los estímulos	HECLON	5.00	6.25	9.000	-1.225	0.221
	MAHLN-	5.50	5.50	12.000	0.000	1.000
Déficits conceptuales	MRR	5.83	5.00	10.000	-0.816	0.414
	MRT	5.83	5.00	10.000	-0.500	0.617
	NAONO	6.17	4.50	8.000	-1.225	0.221
Dificultades espaciales y de planificación	NHI	5.50	5.50	12.000	0.000	1.000
	DP	4.00	7.75	3.000	-2.405	<b>0.016*</b>
	DDE	5.50	5.50	12.000	0.000	1.000
	NEFCR	5.50	5.50	12.000	0.000	1.000
	NESOM	5.50	5.50	12.000	0.000	1.000
Perseveraciones	PM	5.67	5.25	11.000	-0.267	0.789
	PN	5.83	5.00	10.000	-0.816	0.414

**Nota:** Las abreviaciones corresponden a la siguientes variables: La hora está escrita con letras o números, cerca o a un lado de los números 11 y 10 (*HECLON*), Manecillas apuntan hacia los números “11” y “10” o ausencia de las manecillas (*MAHLN-AM*), Mala representación del reloj (*MRR*), Mala representación del tiempo (*MRT*), Números ausentes o no ordenados (*NAONO*), Negligencia del hemisferio izquierdo (*NHI*), Dificultad en la planificación (*DP*), Dificultad en la distribución espacial de los números (*DDE*), Números escritos fuera de la carátula del reloj, o números escritos sobre la circunferencia del reloj (*NEFCR*), Números escritos en el sentido opuesto a las manecillas del reloj (*NESOMR*), Perseveraciones en las manecillas (*PM*), Perseveraciones en los números (*PN*).  
\* $p \leq 0.05$ .

En la figura 18 se muestra la gráfica de comparación por frecuencia de cada tipo de error a la orden en los grupos TCPFD y TCPTD. En pacientes con TCPFD ninguno presento macrografismo de la figura del TDR, 3 de ellos presentaron micrografismo en la figura. Respecto a dificultades hubo una frecuencia de 5 en dificultades graficas leves y una frecuencia de 1 para dificultades moderadas. En respuestas relacionadas con estímulos no se presentaron errores. Déficit conceptuales hubo una frecuencia de 1 para mala representación del reloj, una frecuencia de 4 para mala representación del tiempo y una frecuencia de 3 para errores asociados con números ausentes o no ordenados.

En cuanto a dificultades espaciales y de planificación, no hubo errores asociados a negligencia del hemisferio izquierdo, dificultades de planificación, números escritos fuera de la caratula del reloj o sobre la circunferencia, ni números escritos en sentido opuesto a las manecillas del reloj. Sin embargo, hubo una frecuencia de 3 pacientes con errores asociados a dificultades en la distribución espacial de los números. En cuanto a las perseveraciones hubo una frecuencia de 2 en perseveraciones con manecillas y 1 en perseveraciones con números.

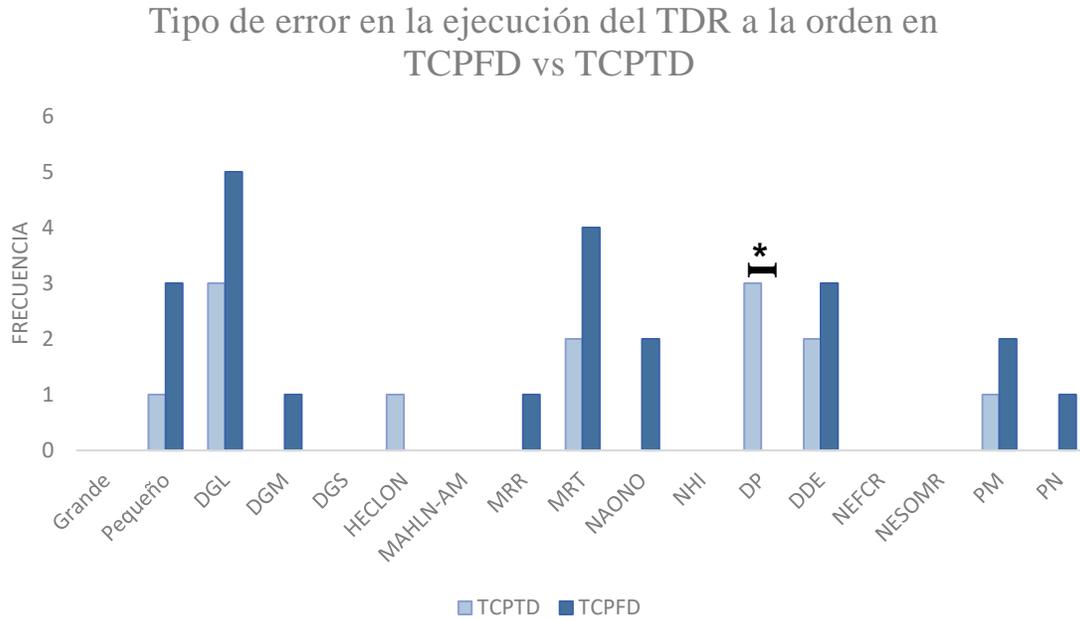
Respecto a TCPTD no hubo frecuencia en macrografismo, mientras que hubo una frecuencia 1 para la ejecución de micrografismo de la figura del reloj. En dificultades gráficas hubo una frecuencia de 3 en dificultades leves. Respecto a errores asociados a respuestas relacionadas a estímulos no hubo errores con las manecillas apuntando hacia los “11” y “10” o la ausencia de las mismas. Existió una frecuencia de 1 para errores asociados con la hora escrita con letras o números, o cerca o a un lado del “11” y “10”.

En déficit conceptuales no hubo errores asociados a mala representación del tiempo, ni números ausentes o no ordenados. Hubo una frecuencia de 2 en errores asociados a mala

representación del reloj. Dificultades espaciales y de planificación no hubo errores asociados a negligencia del hemisferio izquierdo, números escritos fuera de la caratula del reloj o sobre la circunferencia y números escritos en el sentido opuesto a las manecillas del reloj. En contraste hubo una frecuencia 3 en dificultades de planificación y una frecuencia de 2 en dificultades en la distribución espacial de los números. En cuanto a perseveraciones no hubo errores en perseveraciones de números y una frecuencia de 1 en perseveración de manecillas.

De manera cualitativa los pacientes con TCPFD tienen mayores dificultades en la ejecución del reloj, cometiendo mayor tipo de errores, principalmente en dificultades gráficas, representación del reloj, y perseveraciones, en contraste, los pacientes con TCPT muestran menos tipos de errores, sin embargo, hay errores asociados a respuestas relacionadas a estímulos y una marcada diferencia en dificultades de planificación.

**Figura 18.** Comparación en el tipo de error en la ejecución del TDR a la orden en TCPFD vs TCPTD



**Nota:** Las abreviaciones corresponden a las siguientes variables: Dificultades gráficas leves (DGL), Dificultades gráficas moderadas (DGM), Dificultades gráficas severas (DGS), La hora está escrita con letras o números, cerca o a un lado de los números 11 y 10 (HECLON), Manecillas apuntan hacia los números “11” y “10” o ausencia de las manecillas (MAHLN-AM), Mala representación del reloj (MRR), Mala representación del tiempo (MRT), Números ausentes o no ordenados (NAONO), Negligencia del hemisferio izquierdo (NHI), Dificultad en la planificación (DP), Dificultad en la distribución espacial de los números (DDE), Números escritos fuera de la carátula del reloj, o números escritos sobre la circunferencia del reloj (NEFCR), Números escritos en el sentido opuesto a las manecillas del reloj (NESOMR), Perseveraciones en las manecillas (PM), Perseveraciones en los números (PN). (\*) señala, las diferencias estadísticamente significativas en la ejecución de los grupos contrastados.

## Comparación de errores en la ejecución del Test del Reloj a la copia en TCPFD vs TCPTD

Se realizó una prueba no paramétrica U de Mann Whitney para muestras independientes con una significancia de  $p \leq 0.05$  para comparar los errores en la ejecución del TDR en TCPFD VS TCPTD a la copia, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas (ver tabla 15).

**Tabla 15.** Comparaciones de errores en la ejecución del TDR a la copia en TCPFD vs TCPTD

Tipo de error a la copia		TCPFD Rango promedio	TCPTD Rango promedio	U de Man Whitney	Z	Valor P
Tamaño del reloj	Grande	5.00	6.25	9.000	-1.225	0.221
	Pequeño	5.83	5.00	10.000	-0.816	0.414
Dificultades gráficas		5.83	5.00	10.000	-0.816	0.414
Respuestas relacionadas con los estímulos	HECLON	5.50	5.50	12.000	0.000	1.000
	MAHLN-	5.50	5.50	12.000	0.000	1.000
Déficits conceptuales	MRR	5.50	5.50	12.000	0.000	1.000
	MRT	6.17	4.50	8.000	-1.069	0.285
	NAONO	5.00	6.25	9.000	-1.225	0.221
Dificultades espaciales y de planificación	NHI	5.50	5.50	12.000	0.000	1.000
	DP	4.33	7.25	5.000	-1.750	0.080
	DDE	5.50	5.50	12.000	0.000	1.000
	NEFCR	5.50	5.50	12.000	0.000	1.000
	NESOM	5.50	5.50	12.000	0.000	1.000
Perseveraciones	PM	5.50	5.50	12.000	0.000	1.000
	PN	5.00	6.25	9.000	-1.225	0.221

**Nota:** Las abreviaciones corresponden a la siguientes variables: La hora está escrita con letras o números, cerca o a un lado de los número 11 y 10 (*HECLON*), Manecillas apuntan hacia los números “11” y “10” o ausencia de las manecillas (*MAHLN-AM*), Mala representación del reloj (*MRR*), Mala representación del tiempo (*MRT*), Números ausentes o no ordenados (*NAONO*), Negligencia del hemisferio izquierdo (*NHI*), Dificultad en la planificación (*DP*), Dificultad en la distribución espacial de los números (*DDE*), Números escritos fuera de la carátula del reloj, o números escritos sobre la circunferencia del reloj (*NEFCR*), Números escritos en el sentido opuesto a las manecillas del reloj (*NESOMR*), Perseveraciones en las manecillas (*PM*), Perseveraciones en los números (*PN*).

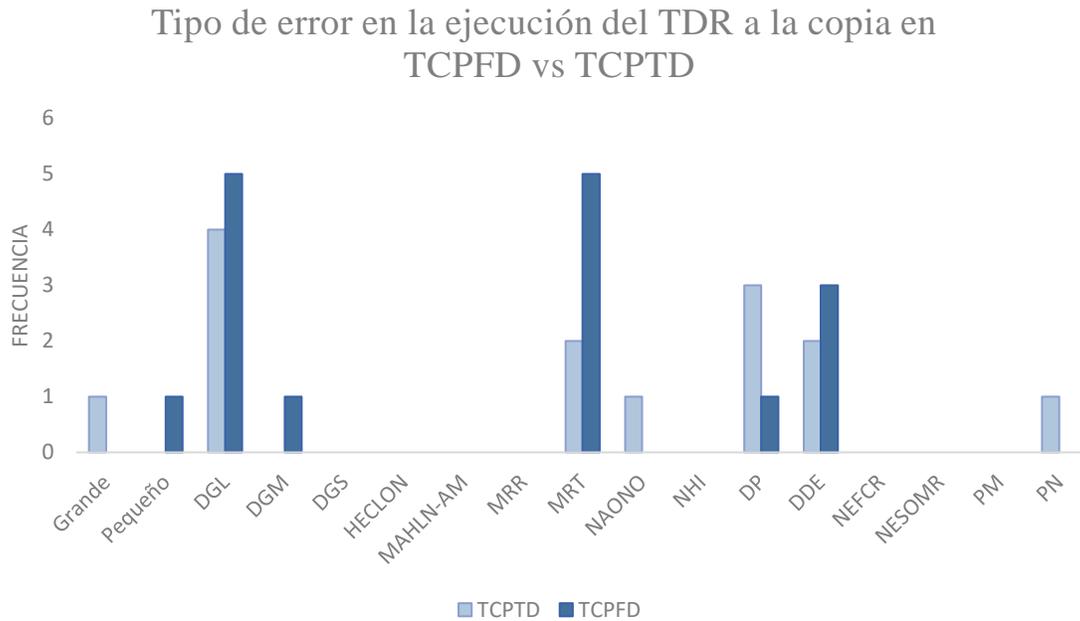
Los pacientes con TCPTD hubo una frecuencia de 1 en micrografismo de la figura. Respecto a dificultades gráficas ligeras se presentó una frecuencia de 4. No se observaron errores asociados con las respuestas relacionados a estímulos. En cuanto a déficits conceptuales no se presentaron errores relacionados a mala representación del reloj, sin embargo, existe una frecuencia de 2 para errores asociados con mala representación del tiempo y una frecuencia de 1 para errores asociados con números ausentes o no ordenados. Dificultades espaciales y de planificación no se presentaron errores relacionados con negligencia del hemisferio izquierdo, ni números escritos fuera de la caratula del reloj o sobre la circunferencia, tampoco números escritos en sentido opuesto a las manecillas del reloj.

Sin embargo, hubo una frecuencia de 3 para dificultades de planificación y una frecuencia de 2 para dificultades de distribución espacial de los números. No hubo errores relacionados a perseveraciones en las manecillas, en contraparte hubo una frecuencia de 1 para perseveraciones en números. En la ejecución de pacientes con TCPTD a la copia hubo una frecuencia de 1 para micrografismo de la figura. En dificultades graficas leves existió una frecuencia de 5 y una frecuencia de 1 en dificultades moderadas. No se observaron errores asociados con respuestas relacionadas a estímulos.

En déficits conceptuales, no hubo errores relacionados a mala representación del reloj, números ausentes o no ordenados, no obstante, existió una frecuencia de 5 para mala representación del reloj. Respecto a dificultades espaciales y de planificación, no se presentaron errores relacionados a la negligencia del hemisferio izquierdo, números escritos fuera de la caratula del reloj o sobre la circunferencia, ni tampoco números escritos en sentido opuesto a las manecillas del reloj. En contraste hubo una frecuencia de 1 para dificultades de

planificación y una frecuencia de 3 para dificultades de distribución espacial. No hubo errores asociados a perseveraciones (ver figura 19). De manera cualitativa se observa una ejecución de pacientes con TCPFD con mayores dificultades en la ejecución a la copia del TDR en comparación con la ejecución de pacientes con TCPTD.

**Figura 19.** Comparación del tipo de error en la ejecución del TDR a la copia en TCPFD vs TCPTD



**Nota:** Las abreviaciones corresponden a la siguientes variables: Dificultades gráficas leves (*DGL*), Dificultades gráficas moderadas (*DGM*), Dificultades gráficas severas (*DGS*), La hora está escrita con letras o números, cerca o a un lado de los números 11 y 10 (*HECLON*), Manecillas apuntan hacia los números “11” y “10” o ausencia de las manecillas (*MAHLN-AM*), Mala representación del reloj (*MRR*), Mala representación del tiempo (*MRT*), Números ausentes o no ordenados (*NAONO*), Negligencia del hemisferio izquierdo (*NHI*), Dificultad en la planificación (*DP*), Dificultad en la distribución espacial de los números (*DDE*), Números escritos fuera de la carátula del reloj, o números escritos sobre la circunferencia del reloj (*NEFCR*), Números escritos en el sentido opuesto a las manecillas del reloj (*NESOMR*), Perseveraciones en las manecillas (*PM*), Perseveraciones en los números (*PN*).

## Comparación de errores en la ejecución del Test del Reloj a la orden en TCPFI vs TCPTI

Se realizó una prueba no paramétrica U de Mann Whitney para muestras independientes con una significancia de  $p \leq 0.05$  para comparar los errores en la ejecución del TDR en TCPFI VS TCPTI a la orden, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas (*ver tabla 16*).

**Tabla 16.** Comparación de errores en la ejecución del TDR a la orden en TCPFI vs TCPTI

Tipo de error a la orden		TCPFI	TCPTI	U de Man Whitney	Z	Valor P
		Rango promedio	Rango promedio			
Tamaño del reloj	Grande	4.00	2.00	0.000	-1.732	0.083
	Pequeño	2.00	2.67	1.000	-0.577	0.564
Dificultades gráficas		4.00	2.00	0.000	-1.414	0.157
Respuestas relacionadas con los estímulos	HECLON	2.50	2.50	1.500	0.000	1.000
	MAHLN-	2.50	2.50	1.500	0.000	1.000
Déficits conceptuales	MRR	2.50	2.50	1.500	0.000	1.000
	MRT	2.50	2.50	1.000	-0.577	0.564
	NAONO	3.00	2.33	0.500	-1.000	0.317
Dificultades espaciales y de planificación	NHI	2.50	2.50	1.500	0.000	1.000
	DP	1.50	2.83	0.500	-1.000	0.317
	DDE	2.50	2.50	1.500	0.000	1.000
	NEFCR	2.50	2.50	1.500	0.000	1.000
	NESOM	2.50	2.50	1.500	0.000	1.000
Perseveraciones	PM	2.50	2.50	1.500	0.000	1.000
	PN	2.00	2.67	1.000	-0.577	0.564

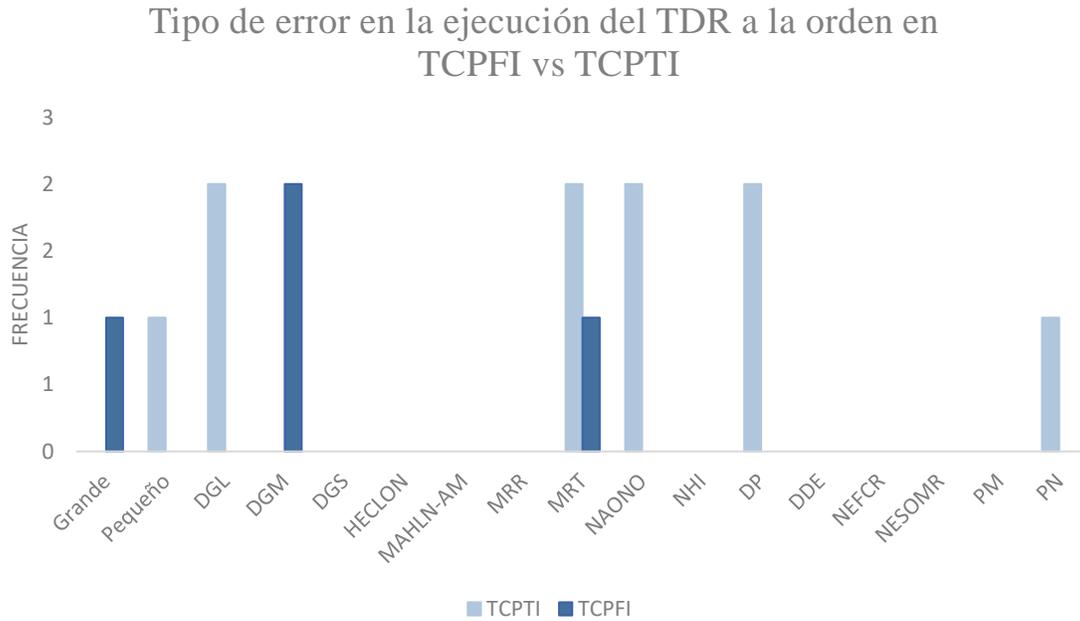
**Nota:** Las abreviaciones corresponden a la siguientes variables: La hora está escrita con letras o números, cerca o a un lado de los número 11 y 10 (*HECLON*), Manecillas apuntan hacia los números “11” y “10” o ausencia de las manecillas (*MAHLN-AM*), Mala representación del reloj (*MRR*), Mala representación del tiempo (*MRT*), Números ausentes o no ordenados (*NAONO*), Negligencia del hemisferio izquierdo (*NHI*), Dificultad en la planificación (*DP*), Dificultad en la distribución espacial de los números (*DDE*), Números escritos fuera de la carátula del reloj, o números escritos sobre la circunferencia del reloj (*NEFCR*), Números escritos en el sentido opuesto a las manecillas del reloj (*NESOMR*), Perseveraciones en las manecillas (*PM*), Perseveraciones en los números (*PN*).

En la figura 20 se muestra la ejecución del TDR en pacientes con TCPFI vs TCPTI a la orden. Pacientes con TCPFI presentaron una frecuencia de 1 en macrografismo de la figura. Una frecuencia de 2 en dificultades gráficas moderadas. No se observaron errores asociados a respuestas relacionadas a estímulos. En déficits conceptuales no hubo errores en mala representación del reloj, números ausentes o no ordenados, en contraparte hubo una frecuencia de 1 para mala representación del tiempo. No se observaron errores en déficits espaciales y de planificación, ni en perseveraciones. Respecto a la ejecución de pacientes con TCPTI hubo una frecuencia de 2 en la micrografía del dibujo. De igual manera en dificultades gráficas leves hubo una frecuencia de 2.

No se observaron errores asociados a la respuesta del estímulo. En cuanto a déficits conceptuales no hubo errores relacionados con la mala representación del reloj, sin embargo, una frecuencia de 2 para errores relacionados con mala representación del tiempo y números ausentes o no ordenados. En dificultades espaciales y de planificación no hubo errores asociados a la negligencia del hemisferio izquierdo, dificultades de distribución espacial, números escritos fuera de la caratula del reloj o en la circunferencia del mismo, tampoco números escritos en sentido contrario a las manecillas del reloj. En contraste hubo una frecuencia de 2 para dificultades de planificación.

No hubo errores asociados a perseveraciones en las manecillas, sin embargo, hubo una frecuencia de 1 para dificultades de perseveración en números. De manera cualitativa se observa una ejecución con mayores errores en la ejecución en pacientes con TCPTI en comparación con los pacientes con TCPFI.

**Figura 20.** Comparación del tipo de error en la ejecución del TDR a la orden en TCPFI vs TCPTI



**Nota:** Las abreviaciones corresponden a la siguientes variables: Dificultades gráficas leves (DGL), Dificultades gráficas moderadas (DGM), Dificultades graficas severas (DGS), La hora está escrita con letras o números, cerca o a un lado de los número 11 y 10 (HECLON), Manecillas apuntan hacia los números “11” y “10” o ausencia de las manecillas (MAHLN-AM), Mala representación del reloj (MRR), Mala representación del tiempo (MRT), Números ausentes o no ordenados (NAONO), Negligencia del hemisferio izquierdo (NHI), Dificultad en la planificación (DP), Dificultad en la distribución espacial de los números (DDE), Números escritos fuera de la carátula del reloj, o números escritos sobre la circunferencia del reloj (NEFCR), Números escritos en el sentido opuesto a las manecillas del reloj (NESOMR), Perseveraciones en las manecillas (PM), Perseveraciones en los números (PN).

## Comparación de errores en la ejecución del Test del Reloj a la copia en TCPFI vs TCPTI

Se realizó una prueba no paramétrica U de Mann Whitney para muestras independientes con una significancia de  $p \leq 0.05$  para comparar los errores en la ejecución del TDR en TCPFI VS TCPTI a la copia, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas (*ver tabla 17*).

**Tabla 17.** Comparación de errores en la ejecución del TDR a la copia en TCPFI vs TCPTI

Tipo de error a la copia		TCPFI Rango promedio	TCPTI Rango promedio	U de Man Whitney	Z	Valor P
Tamaño del reloj	Grande	4.00	2.17	0.500	-1.000	0.317
	Pequeño	2.50	2.50	1.500	0.000	1.000
Dificultades gráficas		3.50	2.17	0.500	-1.000	0.317
Respuestas relacionadas con los estímulos	HECLON	2.50	2.50	1.500	0.000	1.000
	MAHLN-	2.50	2.50	1.500	0.000	1.000
Déficits conceptuales	MRR	2.50	2.50	1.500	0.000	1.000
	MRT	2.50	2.50	1.500	0.000	1.000
	NAONO	1.50	2.83	0.500	-1.000	0.317
Dificultades espaciales y de planificación	NHI	2.50	2.50	1.500	0.000	1.000
	DP	2.50	2.50	1.500	0.000	1.000
	DDE	2.00	2.67	1.000	-0.577	0.564
	NEFCR	2.50	2.50	1.500	0.000	1.000
	NESOM	2.50	2.50	1.500	0.000	1.000
Perseveraciones	PM	2.50	2.50	1.500	0.000	1.000
	PN	2.00	2.67	1.000	-0.577	0.564

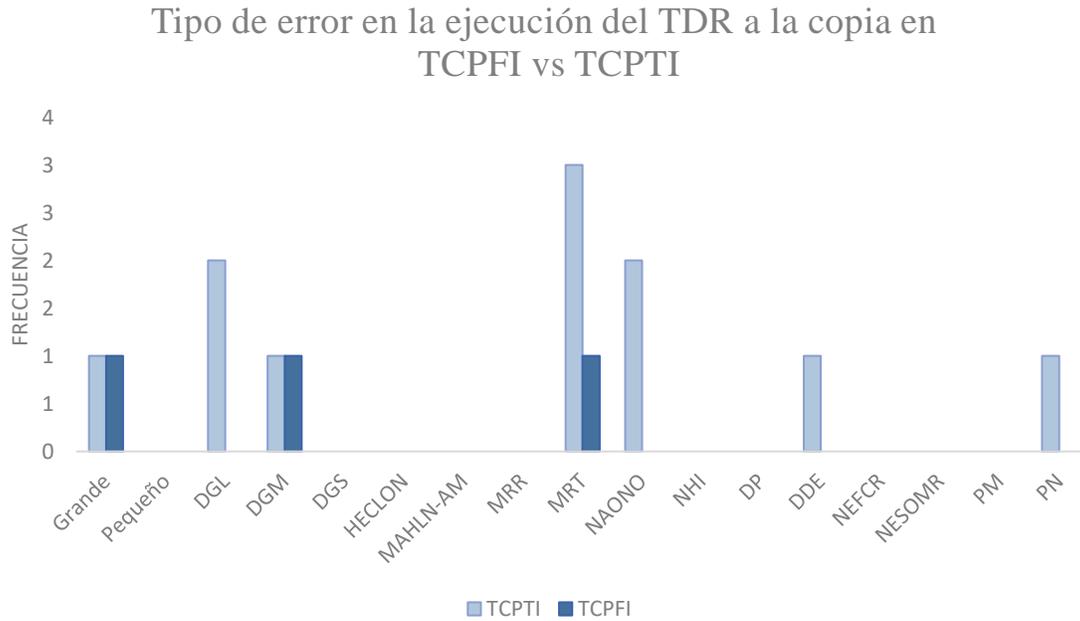
**Nota:** Las abreviaciones corresponden a la siguientes variables: La hora está escrita con letras o números, cerca o a un lado de los número 11 y 10 (*HECLON*), Manecillas apuntan hacia los números “11” y “10” o ausencia de las manecillas (*MAHLN-AM*), Mala representación del reloj (*MRR*), Mala representación del tiempo (*MRT*), Números ausentes o no ordenados (*NAONO*), Negligencia del hemisferio izquierdo (*NHI*), Dificultad en la planificación (*DP*), Dificultad en la distribución espacial de los números (*DDE*), Números escritos fuera de la carátula del reloj, o números escritos sobre la circunferencia del reloj (*NEFCR*), Números escritos en el sentido opuesto a las manecillas del reloj (*NESOMR*), Perseveraciones en las manecillas (*PM*), Perseveraciones en los números (*PN*).

En la figura 21 se muestra la comparación de la ejecución a la copia de pacientes con TCPFI vs TCPTI. En pacientes con TCPFI hubo una frecuencia de 1 en micrografismo. De igual manera se presentó una frecuencia de 1 para dificultades graficas moderadas, no se observaron errores asociados a respuestas relacionadas a estímulos. En déficits conceptuales, no hubo errores asociados a mala representación del reloj, números ausentes o no ordenados, existiendo una frecuencia de 1 para errores asociados a mala presentación del tiempo. En dificultades espaciales y de planificación no hubo ningún error asociado. De igual manera para perseveraciones.

En pacientes con TCPTI hubo una frecuencia de 1 relacionado a la macrografía de la figura. De igual manera hubo una frecuencia de 1 para dificultades graficas moderadas, tampoco se observó errores asociados a respuestas relacionadas a estímulos. En déficits conceptuales no hubo errores asociados a mala presentación del reloj, sin embargo, hubo una frecuencia de 3 para errores relacionados con mala representación del tiempo, y una frecuencia de 2 para números ausentes o no ordenados. En cuanto a déficits espaciales y de planificación no hubo errores relacionados con negligencia del hemisferio izquierdo, dificultades de planificación, números escritos fuera de la carátula del reloj o en la circunferencia, tampoco números escritos en sentido opuesto a las manecillas del reloj, hubo una frecuencia de 1 para errores relacionados a la distribución espacial.

Referente a las perseveraciones no hubo errores relacionados a preservaciones de manecillas, sin embargo, hubo una frecuencia de 1 para perseveraciones en números. De manera cualitativa se observan mayores dificultades en la ejecución de los pacientes con TCPTI, por lo que, se ven mayormente beneficiados los pacientes con TCPFI en la ejecución a la copia.

**Figura 21.** Comparación del tipo de error en la ejecución del TDR a la copia en TCPFI vs TCPTI



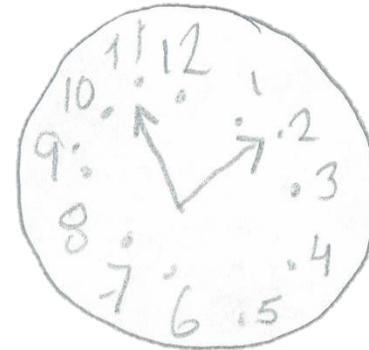
**Nota:** Las abreviaciones corresponden a la siguientes variables: Dificultades gráficas leves (DGL), Dificultades gráficas moderadas (DGM), Dificultades graficas severas (DGS), La hora está escrita con letras o números, cerca o a un lado de los número 11 y 10 (HECLON), Manecillas apuntan hacia los números “11” y “10” o ausencia de las manecillas (MAHLN-AM), Mala representación del reloj (MRR), Mala representación del tiempo (MRT), Números ausentes o no ordenados (NAONO), Negligencia del hemisferio izquierdo (NHI), Dificultad en la planificación (DP), Dificultad en la distribución espacial de los números (DDE), Números escritos fuera de la carátula del reloj, o números escritos sobre la circunferencia del reloj (NEFCR), Números escritos en el sentido opuesto a las manecillas del reloj (NESOMR), Perseveraciones en las manecillas (PM), Perseveraciones en los números (PN).

## Anexo III

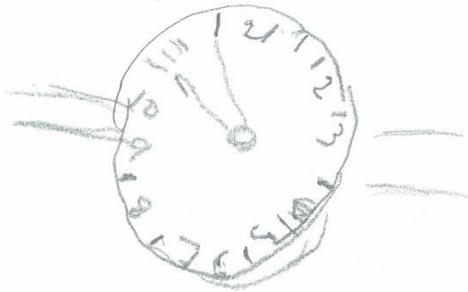
**Figura 22.** *Paciente 1. Ejecución del TDR a la orden TCPFD*



**Figura 23.** *Paciente 1. Ejecución del TDR a la copia TCPFD*



**Figura 24.** *Paciente 2. Ejecución del TDR a la orden TCPFD*



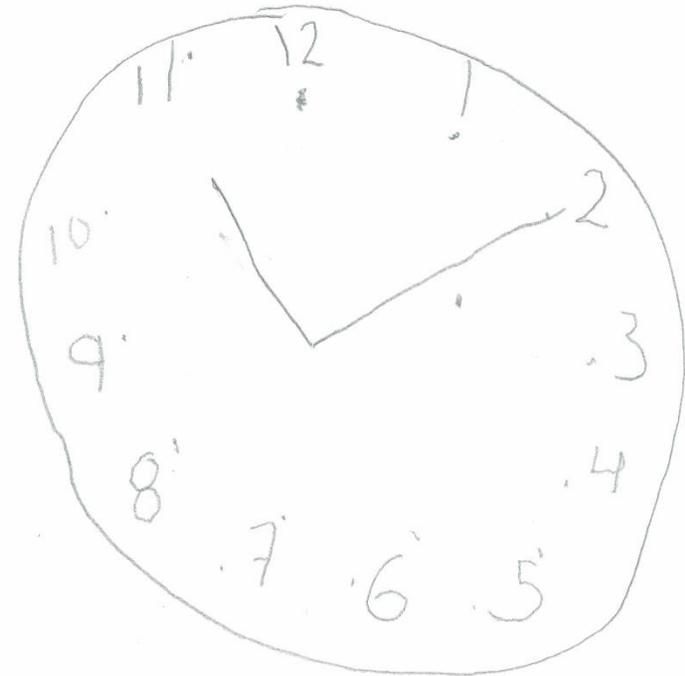
**Figura 25.** *Paciente 2. Ejecución del TDR a la copia TCPFD*



**Figura 26.** *Paciente 3. Ejecución del TDR a la orden TCPFD*



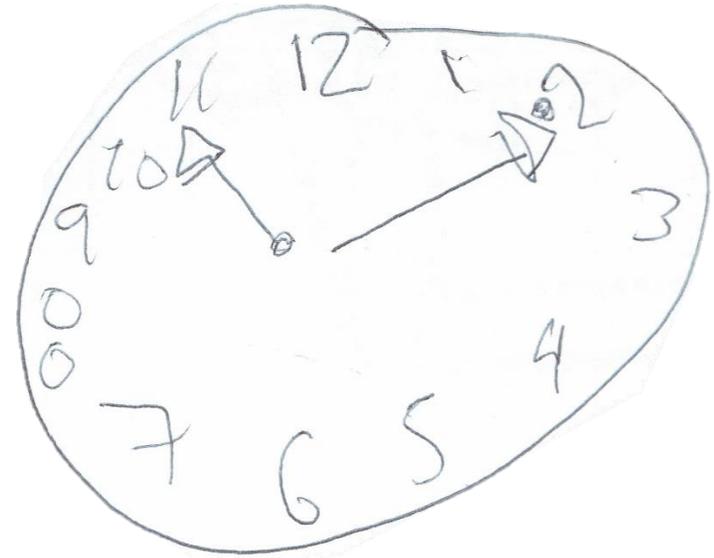
**Figura 27.** *Paciente 3. Ejecución del TDR a la copia TCPFD*



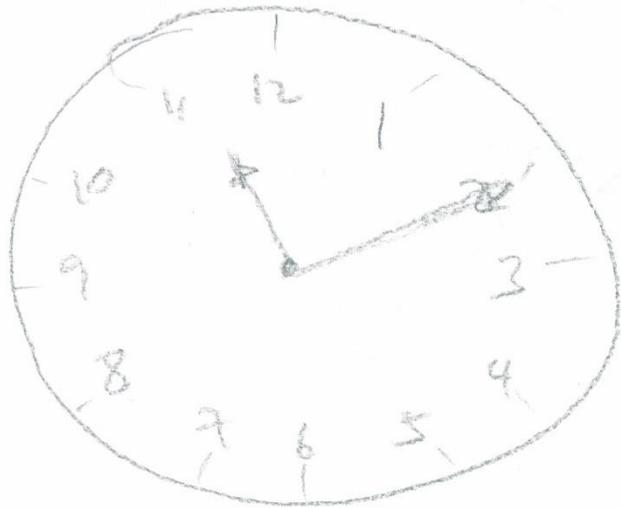
**Figura 28.** *Paciente 4. Ejecución del TDR a la orden en TCPFD*



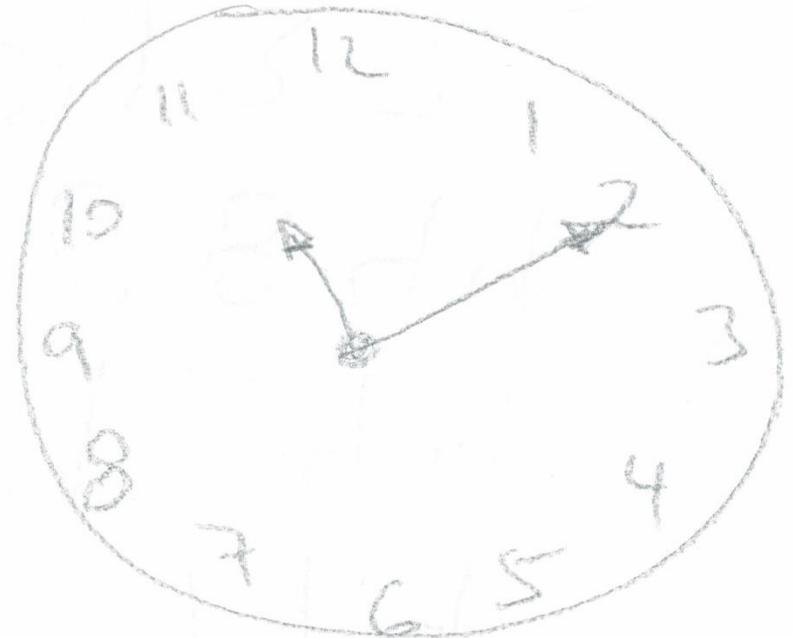
**Figura 29.** *Paciente 4. Ejecución del TDR a la copia en TCPFD*



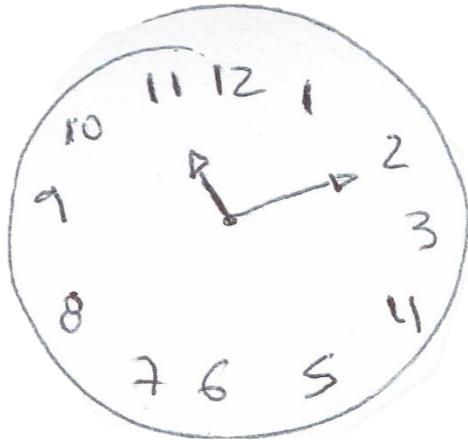
**Figura 30.** *Paciente 5. Ejecución del TDR a la orden en TCPFD*



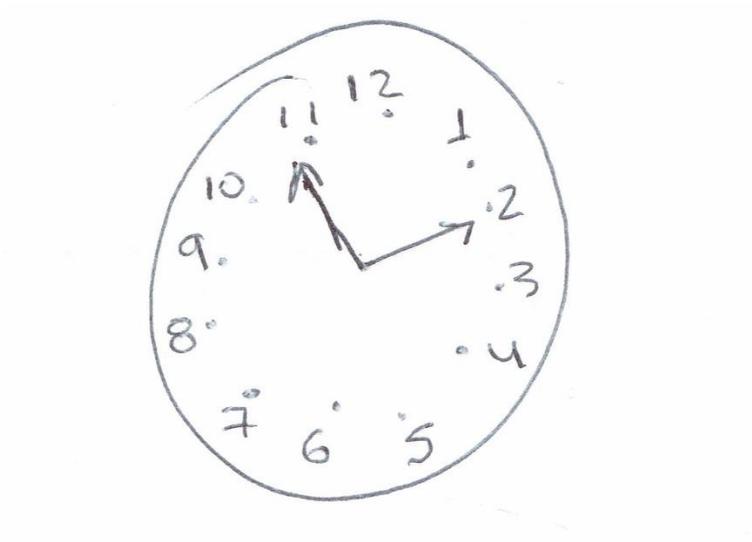
**Figura 31.** *Paciente 5. Ejecución del TDR a la copia en TCPFD*



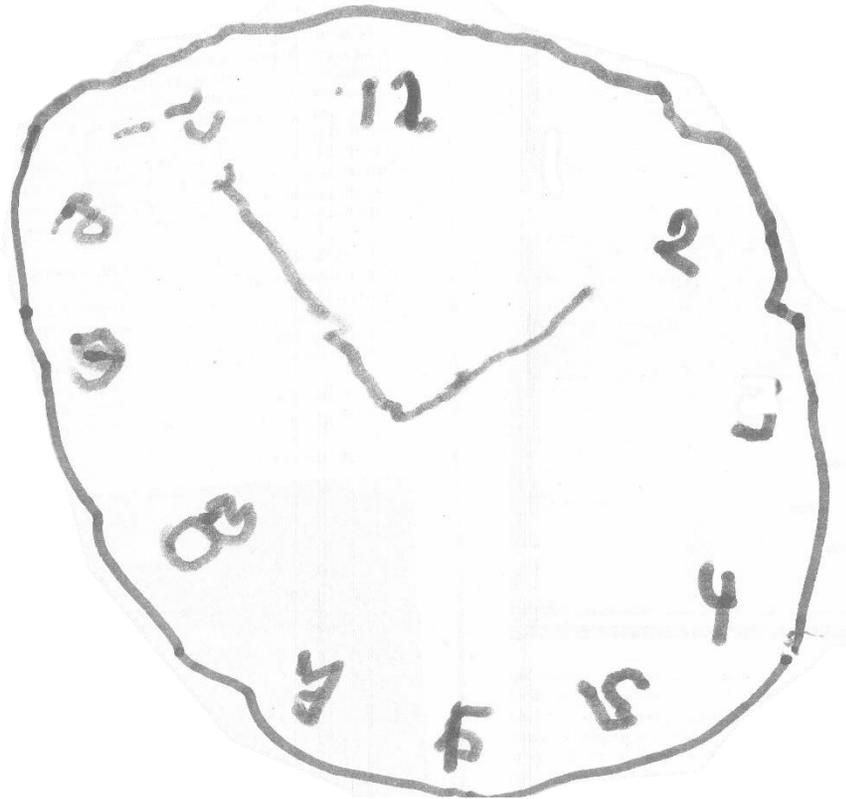
**Figura 32.** *Paciente 6. Ejecución del TDR a la orden en TCPFD*



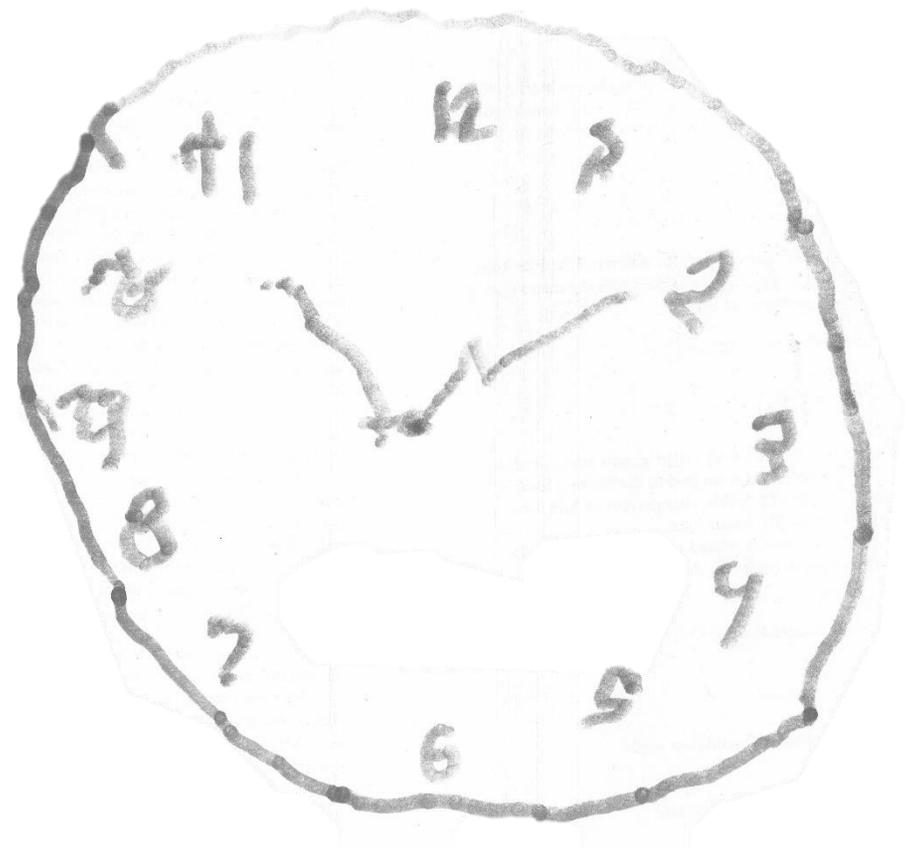
**Figura 33.** *Paciente 6. Ejecución del TDR a la copia en TCPFD*



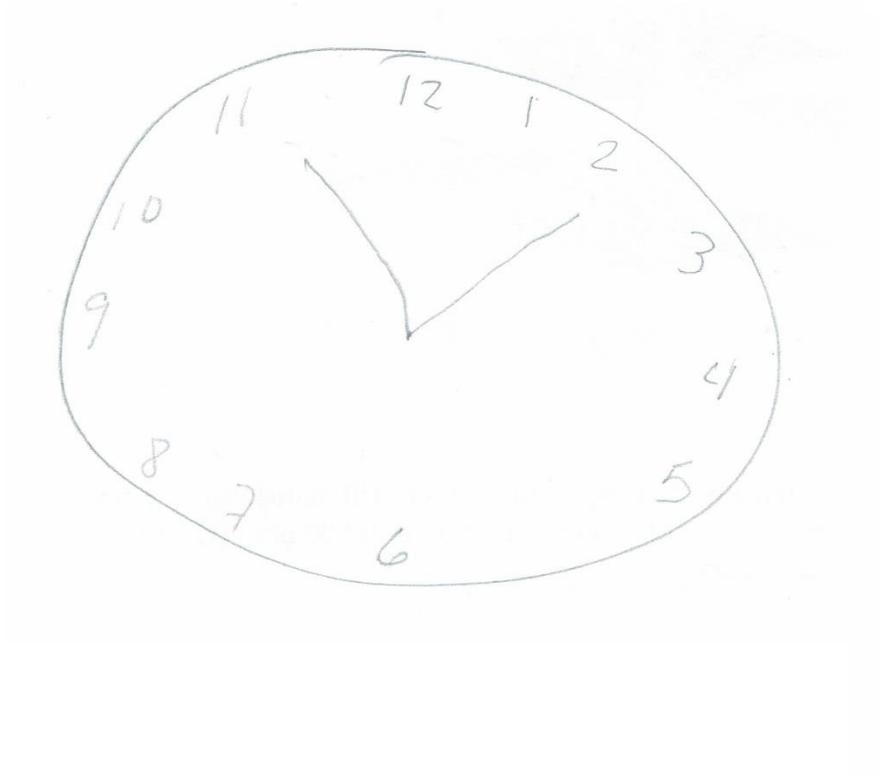
**Figura 34.** *Paciente 7. Ejecución del TDR a la orden en TCPFI*



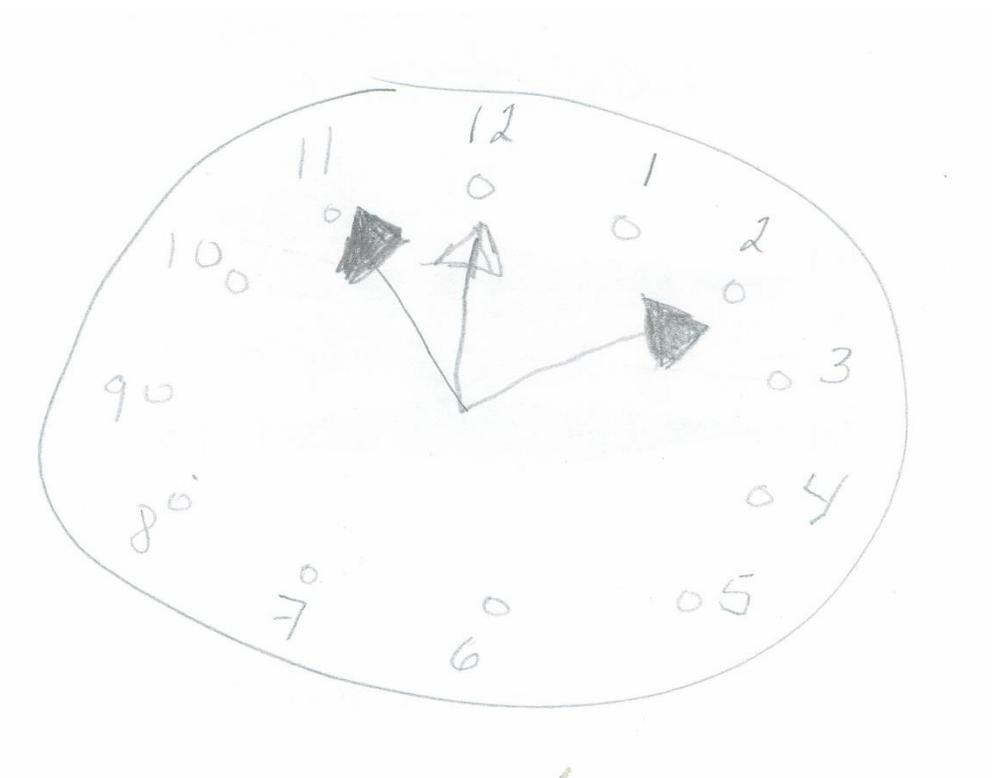
**Figura 35.** *Paciente 7. Ejecución del TDR a la copia en TCPFI*



**Figura 36.** *Paciente 8. Ejecución del TDR a la orden TCPF se desconoce lateralidad de lesión*



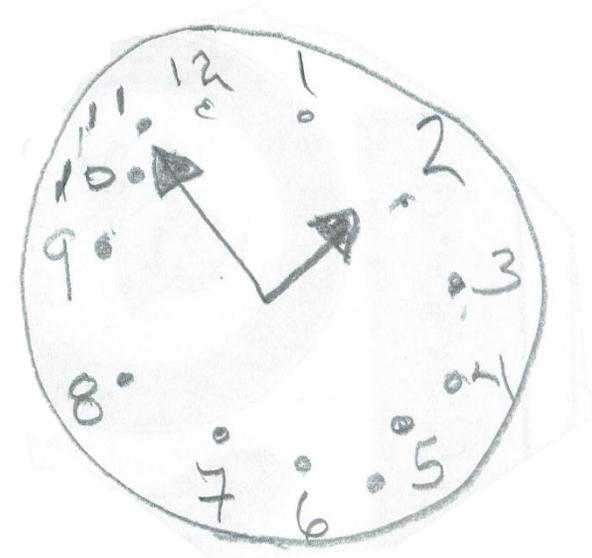
**Figura 37.** *Paciente 8. Ejecución del TDR a la copia TCPF se desconoce lateralidad de lesión*



**Figura 38.** *Paciente 9. Ejecución del TDR a la orden  
TCPF se desconoce lateralidad de lesión*



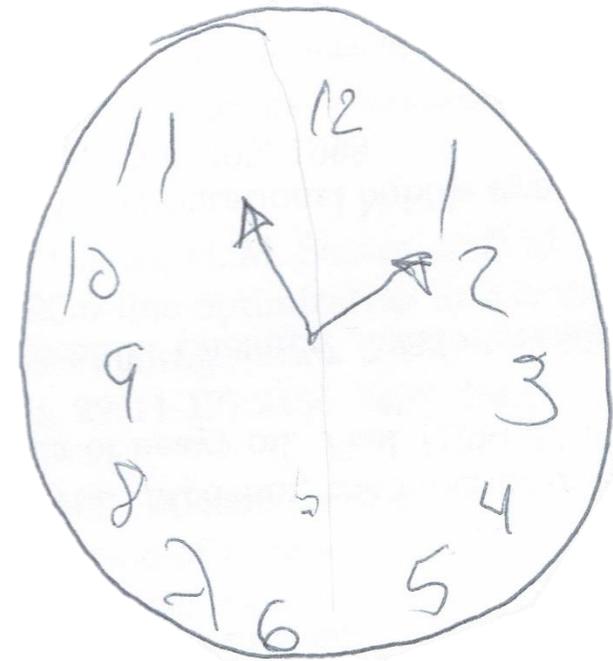
**Figura 39.** *Paciente 9. Ejecución del TDR a la copia  
TCPF se desconoce lateralidad de lesión*



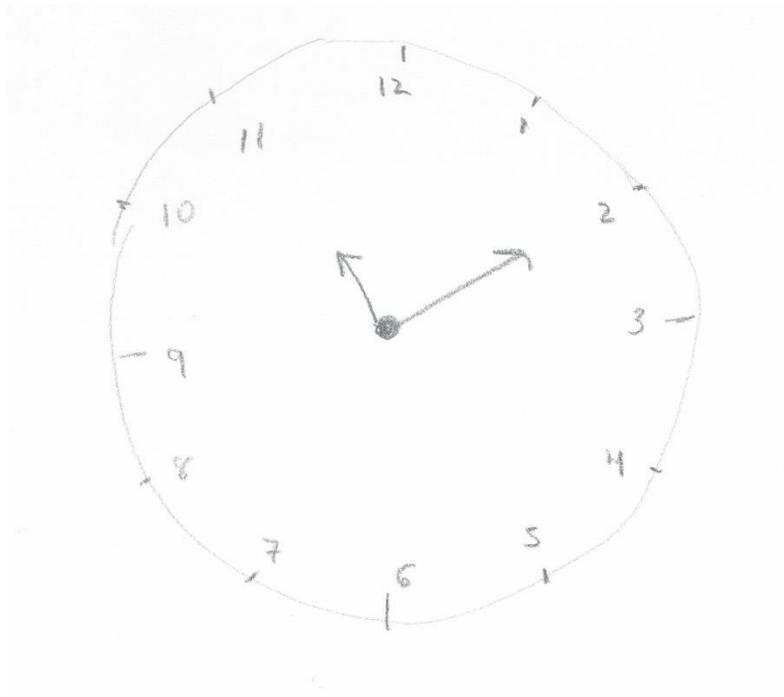
**Figura 40.** *Paciente 10. Ejecución del TDR a la orden  
TCPF se desconoce lateralidad de lesión*



**Figura 41.** *Paciente 10. Ejecución del TDR a la copia  
TCPF se desconoce lateralidad de lesión*



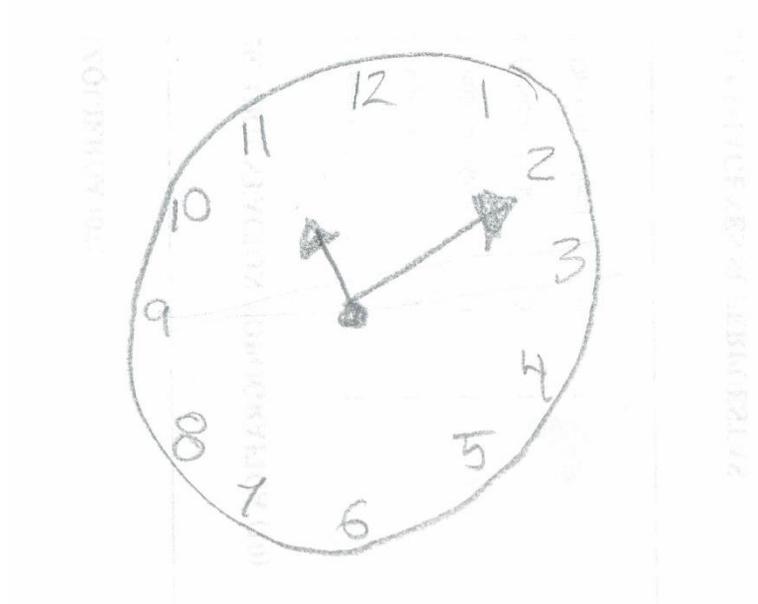
**Figura 42.** *Paciente 11. Ejecución del TDR a la orden TCPTD*



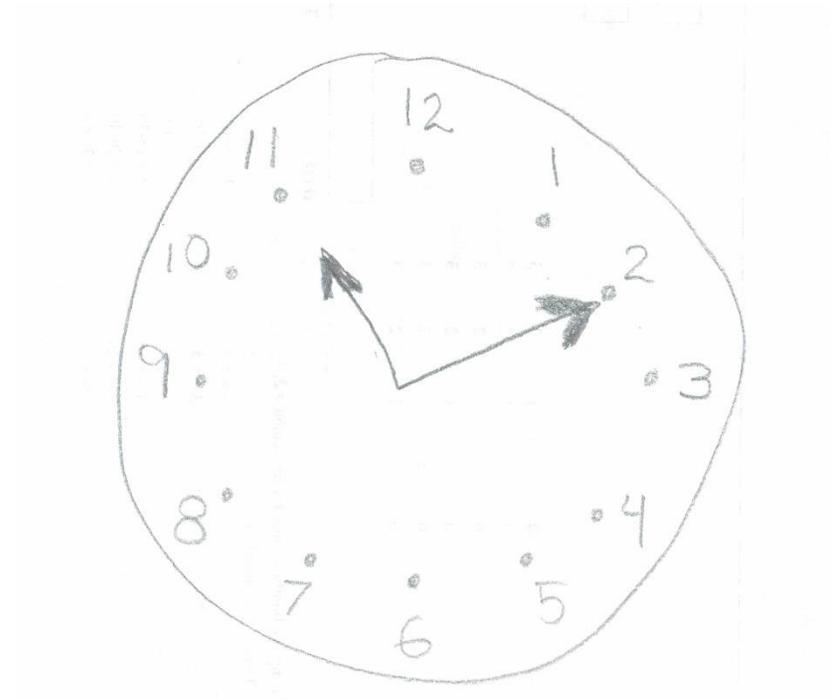
**Figura 43.** *Paciente 11. Ejecución del TDR a la copia TCPTD*



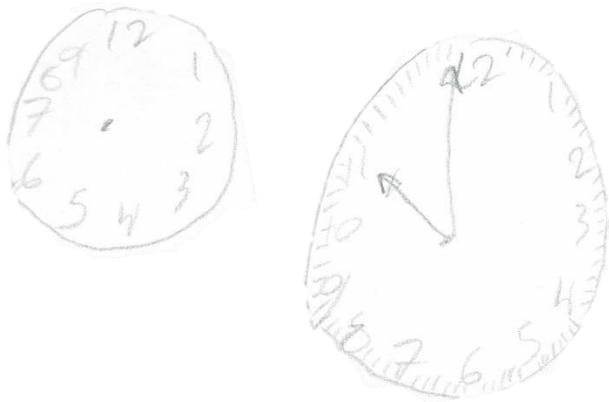
**Figura 44.** Paciente 12. Ejecución del TDR a la orden TCPTD



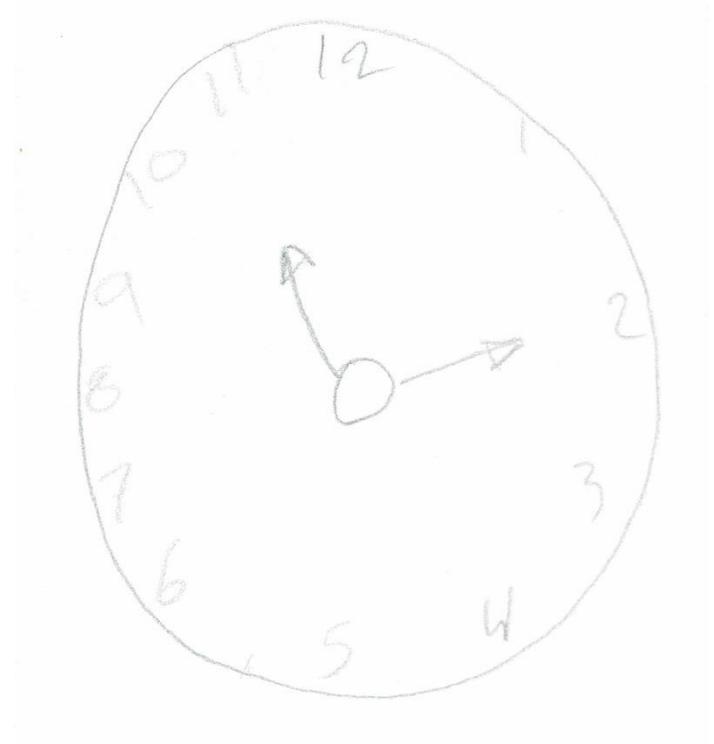
**Figura 45.** Paciente 12. Ejecución del TDR a la copia TCPTD



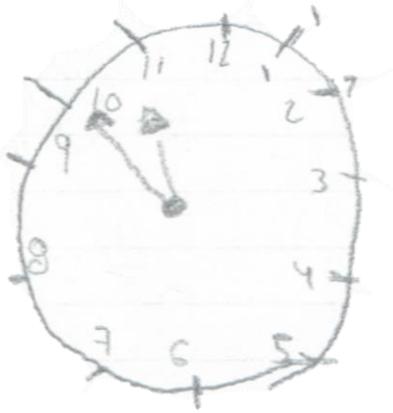
**Figura 46.** *Paciente 13. Ejecución del TDR a la orden TCPTD*



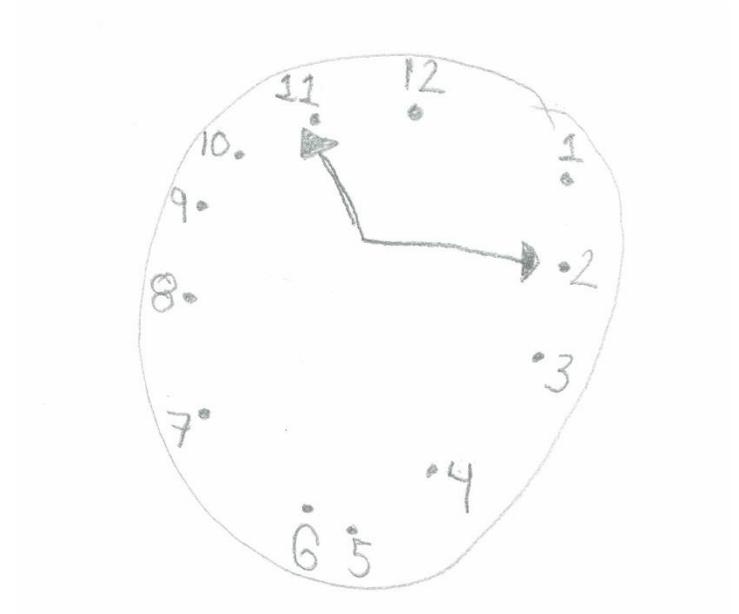
**Figura 47.** *Paciente 13. Ejecución del TDR a la copia TCPTD*



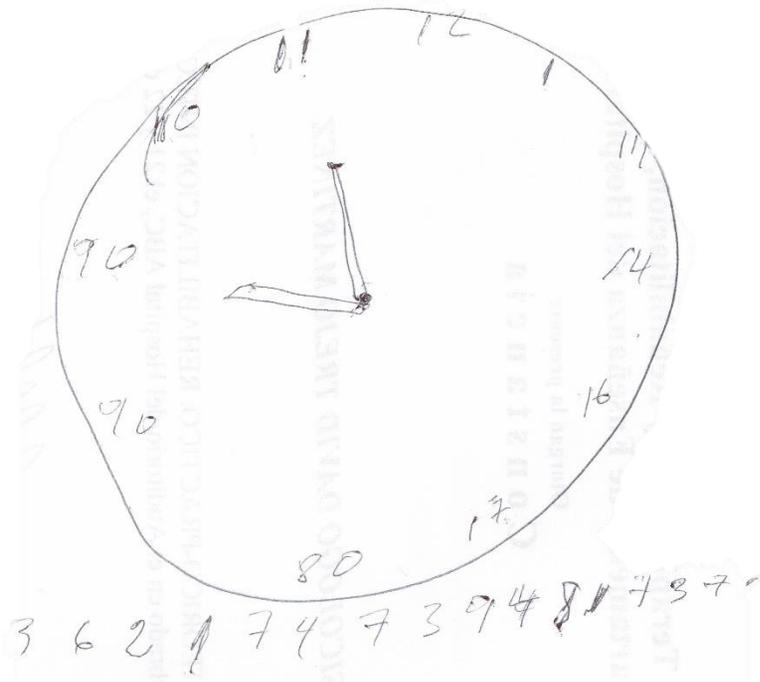
**Figura 48.** *Paciente 14. Ejecución del TDR a la orden TCPTD*



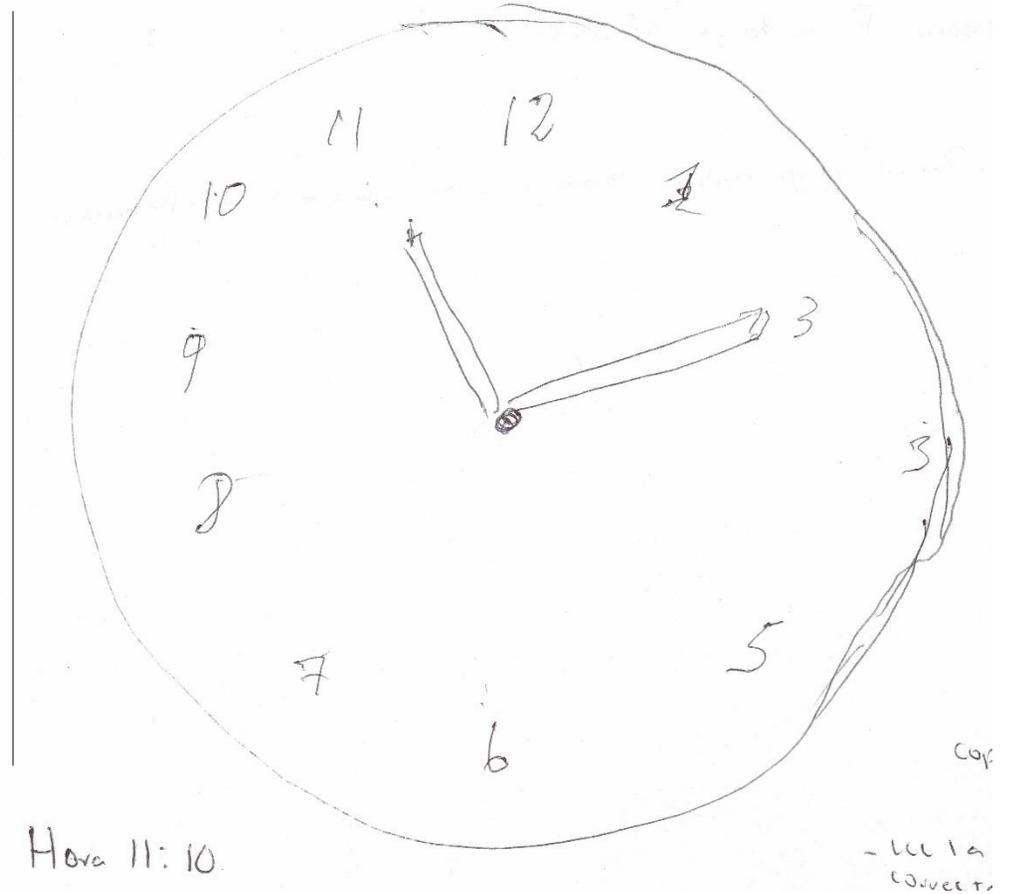
**Figura 49.** *Paciente 14. Ejecución del TDR a la copia TCPTD*



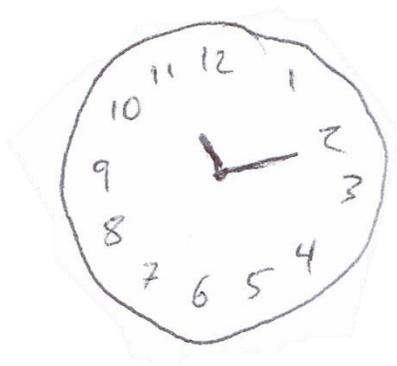
**Figura 50.** Paciente 15. Ejecución del TDR a la orden TCPTI



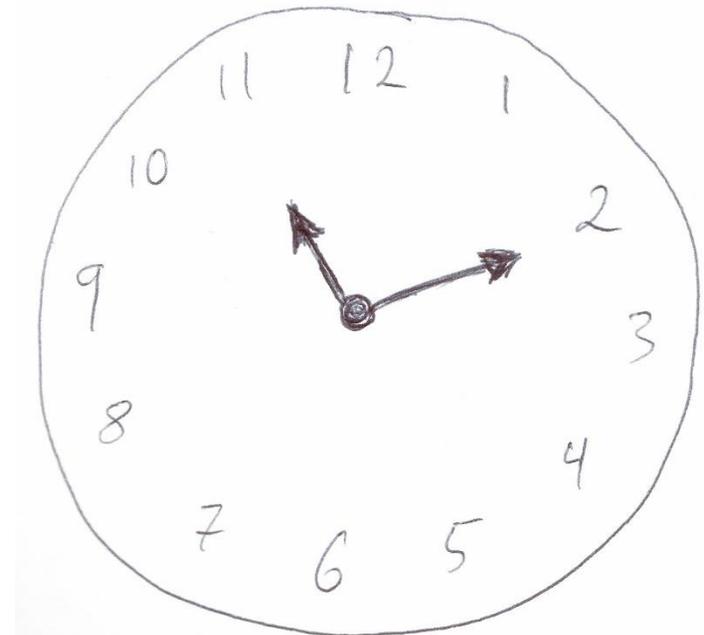
**Figura 51.** Paciente 15. Ejecución del TDR a la copia TCPTI



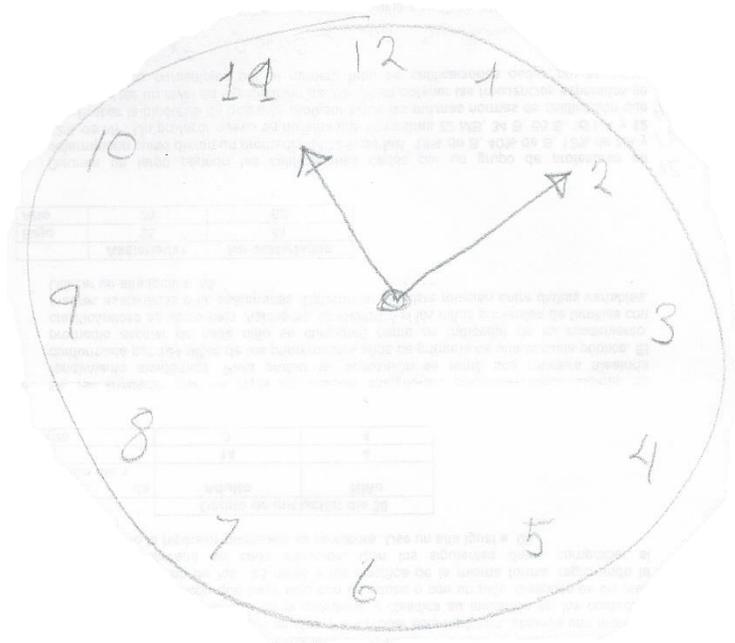
**Figura 52.** *Paciente 16. Ejecución del TDR a la orden TCPTI*



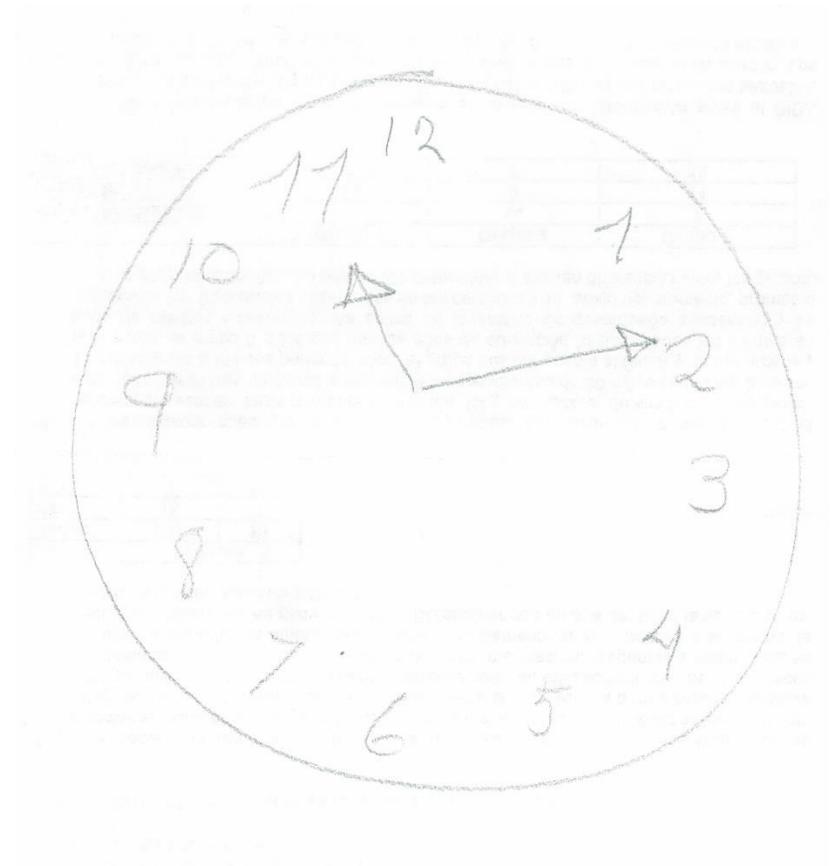
**Figura 53.** *Paciente 16. Ejecución del TDR a la copia TCPTI*



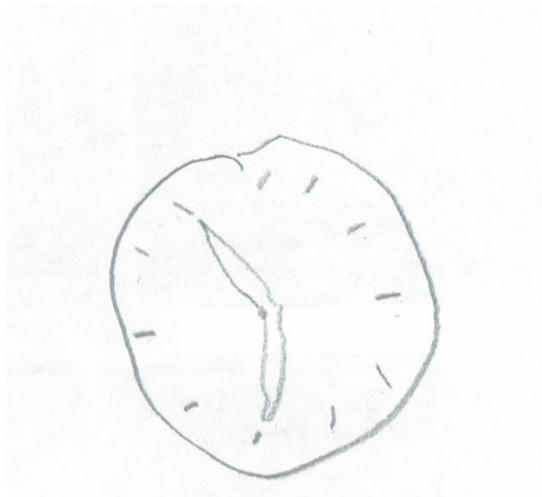
**Figura 54.** Paciente 17. Ejecución del TDR a la orden TCPTI



**Figura 55.** Paciente 17. Ejecución del TDR a la copia TCPTI



**Figura 56.** *Paciente 18. Ejecución del TDR a la orden TCPTI*



**Figura 57.** *Paciente 18. Ejecución del TDR a la copia TCPTI*

